



ARTÍCULO ORIGINAL

Primer informe de síndrome SAVI en Panamá debido a variante del gen STING1 en paciente con enfisema y fibrosis pulmonar idiopática

Enrique Daniel Austin-Ward^{1,2,3} , Edgardo Brid

1) Instituto de Investigaciones Científicas Avanzadas y Servicios de Alta Tecnología - INDICASAT; 2) Hospital Pacífica Salud; 3) Instituto de Genética Médica y Genómica, Caja de Seguro Social, Panamá, Rep. de Panamá; 4) Hospital Dr. Gustavo Nelson Collado Ríos, Caja de Seguro Social, Chitré, Rep. de Panamá;

Recibido: 28 de diciembre de 2023 / Aceptado: 4 de diciembre de 2023 / Publicado: 31 de diciembre de 2023

© Autor(es) 2024. Artículo publicado con Acceso Abierto.



Resumen

Introduction: El gen STING (Stimulator of Interferon Genes) emerge como una pieza clave en la comprensión y el manejo de condiciones de hiperinflamación y autoinmunidad. **Case:** Reportamos un paciente adolescente con antecedentes de cuadros asmáticos desde su infancia temprana, que luego de una infección por SARS-CoV-2, presentó una exacerbación de los cuadros respiratorios, detectándose enfisema, bronquiectasias y fibrosis pulmonar y en el cual se detectó una variante patogénica con ganancia de función del gen STING, permitiendo el diagnóstico de SAVI (Sting-Associated Vasculopathy with onset in Infancy), que constituye el primer caso reportado en Panamá. **Conclusions:** Los inhibidores de la proteína JAK, y otras innovadoras estrategias constituyen una opción terapéutica en estos casos, al igual que se considera lo harán otras innovadoras estrategias todavía en desarrollo en los que tal vez pueden ocupar un rol los inhibidores de interferón como la Zeatina, una citoquinina presente en las plantas, así como otros productos naturales

Reporte del Caso

Se trata de primer hijo de padres no consanguíneos de origen hispánico, sin antecedentes familiares patológicos relevantes con historia de embarazo y parto normales. Durante el primer año de vida inició con episodios de hiperreactividad bronquial manejado como asma requiriendo hospitalizaciones frecuentes. Estos episodios continuaron presentándose a razón de 2 a 3 veces por año durante la infancia y la adolescencia. Ni los padres ni sus dos hermanos tienen antecedentes de asma o alergias. A los 15 años, tras la infección por SARS-CoV-2, la

frecuencia y gravedad de las crisis aumentaron. Fue indicada una espirometría simple y post broncodilatador que resultó en obstrucción severa con prueba broncodilatadora no significativa. Se realizó una tomografía computarizada de tórax que reveló enfisema pulmonar centro acinar, bronquiectasias en el segmento medio basal del lóbulo inferior del pulmón izquierdo, trazos de fibrosis en ambas bases pulmonares, de predominio izquierdo e imagen de pulmón en vidrio esmerilado. (Figura 1). Se realizó Broncoscopia con lavado broncoalveolar que resultó negativo por microorganismos. Pruebas de laboratorio con resultados de IgE total 1825 IU/ml, panel de IgE específica para aeroalergenos fue negativa. ANA (Anticuerpos antinucleares) negativos al igual que los anticuerpos anticito-plasmáticos anti mieloperoxidasa (MPO) y anti proteinasa 3 (PR3).

Estos hallazgos de alteraciones estructurales de enfisema severo y patrón de función pulmonar obstructivo, llamarón la atención de su médico tratante, el cual sugirió la necesidad de realizar un estudio genético, considerando entre los diagnósticos diferenciales la deficiencia de alfa-1 antitripsina y la fibrosis quística. Pruebas Moleculares Se realizó un estudio de Secuenciación de Genoma Completo (WGS) con Análisis Multiómico (Centogenome[®] MOx 1.0) en Centogene. El procedimiento incluyó fragmentación del ADN genómico enzimáticamente y marcado con secuencias adaptadoras compatibles con Illumina. Las librerías fueron secuenciadas desde ambos extremos

Autor correspondiente

Enrique Daniel Austin-Ward

Email

austin_ward@yahoo.com

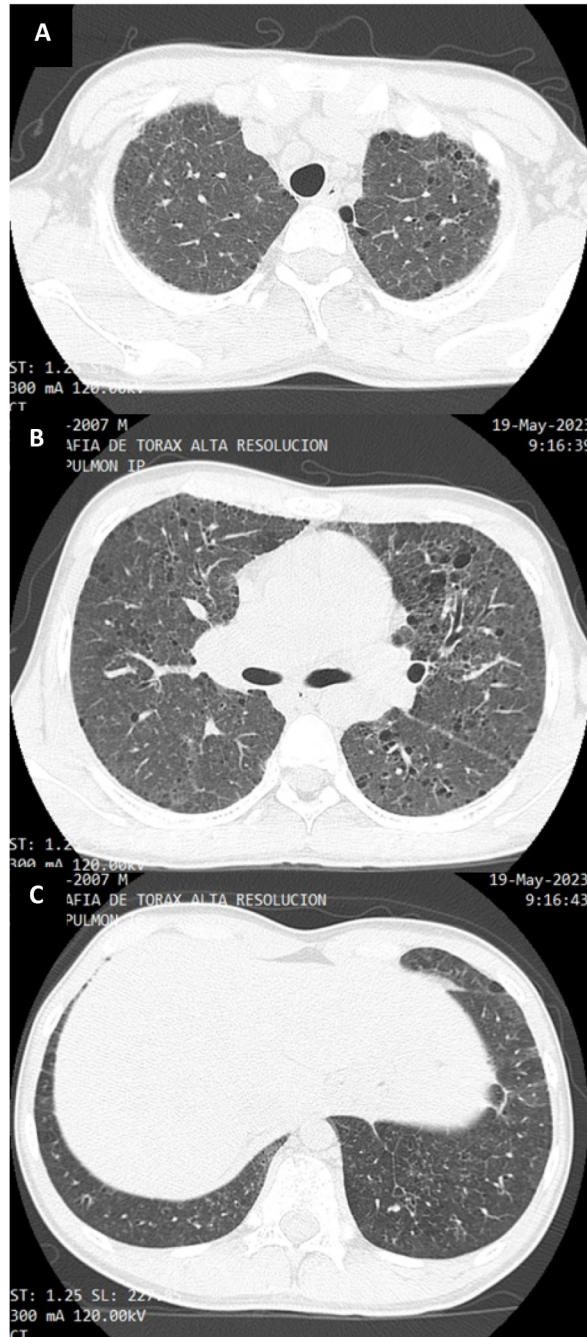
Palabras clave: gen STING, Síndrome SAVI, hiperinflamación, interferonopatías, Jakinibs.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional:

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

Licencia y distribución: Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0.

DOI: 10.37980/im.journal.ggcl.20232280

Figura 1. Imágenes de la TAC de tórax.

Imágenes de la TAC de tórax en nuestro paciente con SAVI. Nótese (A) enfisema centrolobulillar, (B) Bronquiectasias hacia segmentos de llingula y lóbulo inferior izquierdo (C) trazos fibrosos pleuroparenquimatosos bibasales predominantemente del lado izquierdo

(paired-end) en una plataforma Illumina para generar una profundidad de cobertura media de ~ 30x. Se aplicó un proceso bioinformático basado en el proceso DRAGEN de Illumina, así como el proceso bioinformático interno de CENTOGENE. Las lecturas fueron alineadas con el ensamblaje del genoma Genome Reference Consortium Human Build 37 (GRCh37/hg19), así

como a la secuencia de referencia de Cambridge (revised Cambridge Reference Sequence; rCRS) del ADN mitocondrial humano (NC_012920). Las variantes de secuencia (SNVs/indels) y las variantes en el número de copia (CNVs) fueron llamadas usando el algoritmo DRAGEN, Manta y propio. Se evaluaron todas las variantes con una frecuencia alélica minoritaria (MAF) inferior al 1% en la base de datos gnomAD, y las variantes causantes de enfermedad reportadas en HGMD®, en ClinVar o en el Biodatabank de CENTOGENE. Aunque la evaluación se centró en los exones codificantes y las regiones intrónicas flanqueantes, el gen completo se interrogó en busca de variantes candidatas con una asociación plausible con el fenotipo. Se consideraron todos los patrones potenciales de modo de herencia.

Resultados

Se detectó una variante c. 463G>A p. (Val155Met) en el gen STING1 en estado de heterocigoto. Esta variante causa un cambio de aminoácido de Val a Met (valina a metionina) en la posición 155. (Tabla 1). De acuerdo con HGMD Professional 2022. 4, esta variante ha sido descrita previamente como asociada a enfermedad para Vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI, STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy). En ClinVar esta variante está catalogada (Interpretación: Patogénica; Variation ID: 143862) y se clasifica como patogénica (clase 1) de acuerdo con las recomendaciones de CENTOGENE y la ACMG.

Tomando en cuenta la mutación encontrada en el gen STING y los hallazgos de marcadores inflamatorios en pacientes con esta mutación descritos por Liu y cols [1] y Jeremiah y cols. [2], realizamos otros análisis pertinentes, encontrándose elevación de Velocidad de Eritrosedimentación (VES), la Proteína C Reactiva (PCR) y el Factor Reumatoideo (Tabla 2), mientras que el Complemento C3 y C4 estuvieron normales y se repitió el ANA-HEP-2, resultando negativo.

DiscusiónLa inmunidad innata es un mecanismo de defensa celular muy primitivo, de hecho, el más antiguo que existe y se encuentra hasta cierto punto en todas las especies [3]. Es parte de la primera línea de defensa del organismo y la responsable de mediar en la respuesta de este a las infecciones por diferentes patógenos tales como virus y bacterias, así como combatir a las células tumorales. Por otro lado, también interviene en la activación y modulación de la inmunidad adquirida o celular [4,5]. La activación de estos mecanismos de defensa se lleva a cabo por medio de procesos que forman parte del sistema de transducción de señales, el cual consiste en el conjunto de herramientas y vías de comunicación inter e intracelulares donde participan distintas proteínas y otras sustancias del organismo

Tabla 1. Hallazgos del estudio de Secuenciación de Genoma Completo con Análisis Multiómico 1.0 en variante del gen STING1.

Coordenadas De La Variante	Cambio De Aminoácido	Identificador SNP	Cigotidad	Parámetros In Silico*	Frecuencia S Alélicas**	Tipo Y Clasificación***
NM_198282.3	c.463G>A p.(Val155Met)	N/A	Heterocigota	PolyPhen: Probablemente deletérea. Align-GVDG: C0 SIFT: Deletérea MutationTaster: Patogénica Conservation_nt: moderada Conservation aa: alta	gnomAD: 0.0000040 ESP: - 1000 G: 0.0000040 CentoMD: -	Cambio de sentido Patogénica (clase 1)

Anotación de la variante en base a OTFA (utilizando VEP v94). * AlignGVD: C0: menor probabilidad de interferir con la función, C65: mayor probabilidad de interferir con la función; predictores de splicing: Ada y RF scores. ** Genome Aggregation Database (gnomAD), Exome Sequencing Project (ESP), 1000Genomes Project (1000G) y CentoMD® (última versión disponible). *** en base a las recomendaciones de la ACMG.

Tabla 2. Marcadores inflamatorios presentes en el paciente con variante patogénica en el gen STING1

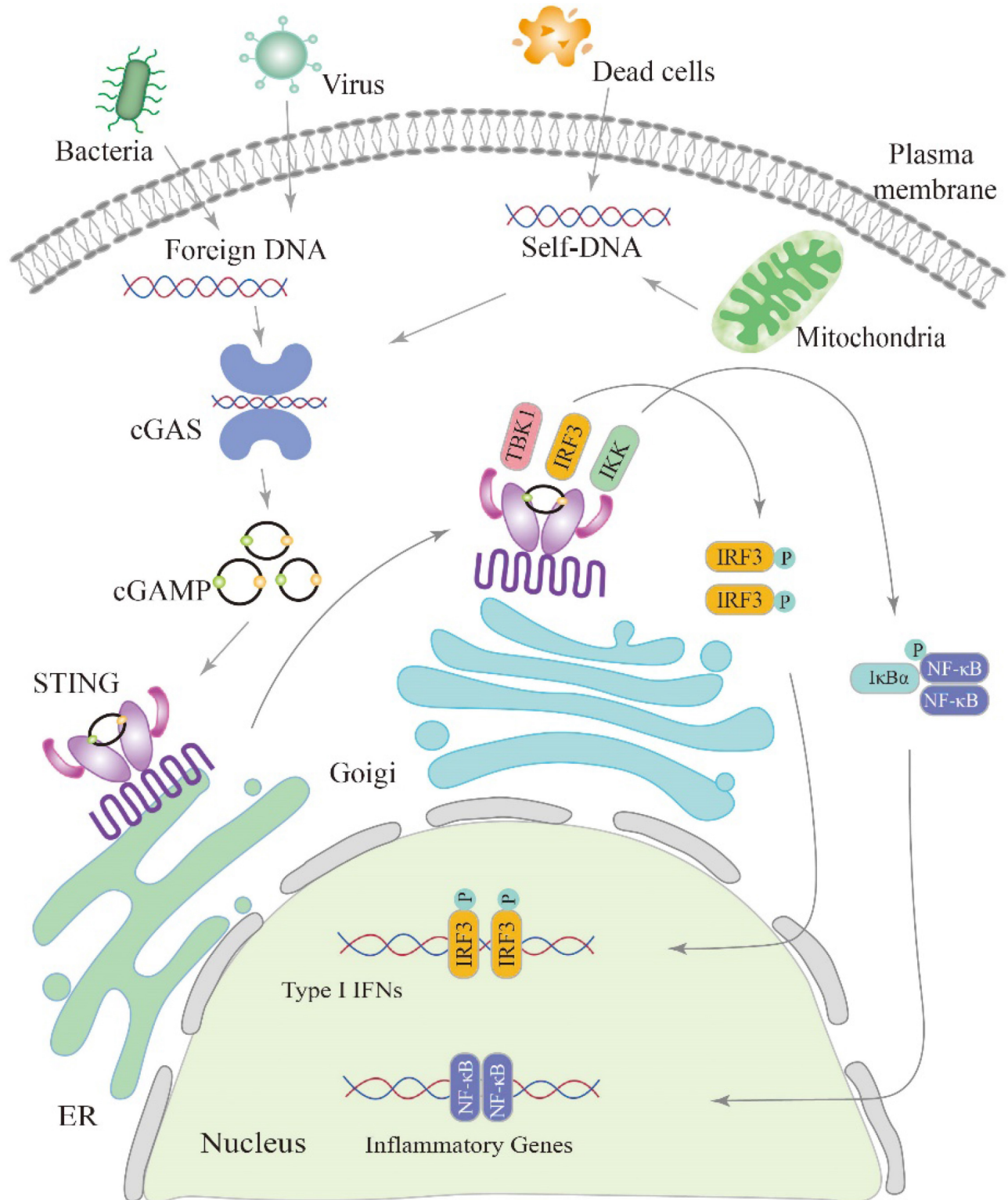
Marcadores inflamatorios	Valor
VES	elevado
Proteína C Reactiva	elevado
Factor Reumatoideo	elevado
ANA HEP-2	negativo
Complemento C3 y C4	normal

ractuar entre sí por medio de elementos comunes y muy frecuentemente tienen como destino final el núcleo celular, con el propósito de provocar la expresión de genes, en los que las proteínas que estos codifican constituyen la respuesta deseada [6].

El gen STING1, con nombre oficial, Stimulator of Interferon response cGAMP interactor 1, cuyas siglas provienen de Stimulator of Interferon Genes (Estimulador de Genes de Interferón), también conocido por varios nombres, que incluyen el de gen TMEM173 (TransMEMbrane protein 173 gene o gen de la proteína TransMEMbrana 173), tiene 8 exones, está localizado en 5q31.2 y produce una proteína del mismo nombre que consta de 379 aminoácidos. Es una proteína del Retículo Endoplásmico que posee 5 dominios transmembrana y que al activarse interactúa estructuralmente con otros componentes del sistema, tales como la Guanosina Monofosfato-Adenosina Monofosfato cíclico (cGAMP) o Dinucleótidos Cíclicos (CDN - Cyclic Dinucleotides) y la Sintasa del cGAMP (cGAS) [dando lugar a la vía cGAS-STING] (Figura 2). Igualmente puede actuar de manera independiente a estos elementos por medio de otras vías, siendo capaz de responder a estímulos que incluyen la presencia de ácidos nucleicos procedentes de bacterias, virus de ARN,

virus de ADN, células tumorales o de ADN procedente de la propia célula (en el caso células normales moribundas en proceso de recambio) o del ADN mitocondrial.

Al activarse, STING se relocaliza en el Aparato de Golgi, forma oligómeros y provoca a su vez la activación de otras proteínas en cascada hasta llegar al núcleo y transcribir los genes de interferón [7,8]. Los interferones constituyen un grupo de moléculas entre las que se encuentran agentes proinflamatorios como las citoquinas y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) que son capaces de atacar y dificultar la reproducción de agentes infecciosos, entre otros efectos, protegiendo así al organismo. Este tipo de estímulo mencionado para STING se debe a que el ADN de doble hebra no debe encontrarse normalmente en el citoplasma de las células. Cuando estos patógenos invaden las células, llevan consigo su ADN o ARN (que puede traducirse a ADN, en caso algunos virus). Los mecanismos de detección molecular del ADN de doble hebra son sensores que actúan en el citoplasma, y son capaces de iniciar una cascada de eventos estereotipados cuando reciben un estímulo adecuado, como parte de esta inmunidad innata. Los genes codifican o tienen en su información el diseño para que la célula pueda fabricar principalmente proteínas, que pudiésemos comparar con máquinas moleculares o con obreros a nivel celular. Cuando los genes sufren mutaciones, el resultado pueden ser proteínas con pérdida de función o proteínas con ganancia de función [9]. En el caso de nuestro paciente, la mutación del gen de la proteína STING es de este último tipo, provocando que esta se mantenga activa constantemente, sin un estímulo específico, sin apagarse como normalmente debería ocurrir, o que responda de manera desproporcionada a un estímulo en particular. Esto provoca que la vía que estimula la producción de

Figura 2. Esquema de la vía de transducción de señales cGAS-STING.

Esquema de la vía de transducción de señales cGAS-STING, mostrando las diferentes formas de activación de STING y su destino final en el núcleo celular para activar la transcripción de los genes de interferón IFN-1. **Fuente:** Tomado de Zhang J, Zhang L, Chen Y, Fang X, Li B and Mo C (2023) The role of cGAS-STING signaling in pulmonary fibrosis and its therapeutic potential. *Front. Immunol.* 14:1273248. doi: 10.3389/fimmu.2023.1273248 (CC-BY License).

Figura 3. Imágenes de lesiones cutáneas en extremidades inferiores.

Imágenes de lesiones cutáneas en ambas extremidades inferiores. A) y B) muestran el brote cutáneo violáceo asociado a edema y dolor considerado en este caso como parte de las manifestaciones de SAVI.

interferones se mantenga inusualmente activa, teniendo como consecuencia hiperinflamación, como si el organismo estuviese siendo atacado de forma constante por patógenos que son los que producen estas respuestas, desencadenando así un conjunto de signos y síntomas que forman parte del síndrome SAVI (STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy, o Vasculopatía con inicio en la Infancia Asociada a STING), trastorno con herencia autosómico dominante. No obstante, buena parte de los casos reportados corresponden a mutaciones de novo. Por estar involucrados los genes del interferón, forma parte de las llamadas Interferonopatías. Estas constituyen un grupo de desórdenes mendelianos, caracterizados por la mutación de genes involucrados en la señalización del IFN tipo I (Interferon tipo I). Un ejemplo clásico, y una de las entidades más claramente reconocidas de ser parte de este grupo de trastornos es el Síndrome de Aicardi-Goutieres, conocido inicialmente como Pseudo-TORCH, debido a que sus manifestaciones complejas, mimetizaban a la provocada por estos patógenos, por los mecanismos desencadenados por las mutaciones presentes [10].

Los hallazgos clínicos del SAVI son variables e incluyen entre los principales, las manifestaciones cutáneas, inflamación sistémica persistente y enfermedad pulmonar intersticial. Otros hallazgos incluyen falla en el medro, pobre crecimiento,

perforaciones nasales septales (en algunos pacientes), vasculitis (principalmente de los capilares), infecciones respiratorias recurrentes, fibrosis pulmonar, alveolitis por macrófagos, bronquiectasias, hiperplasia folicular, rigidez articular y artralgi; otras manifestaciones esqueléticas incluyen amputaciones resultado de necrosis distal en manos y pies. Puede haber manifestaciones musculares como mialgia o miositis. Las manifestaciones cutáneas pueden incluir ulceraciones, pústulas, placas y nódulos violáceos distales, eritema en la región malar o en otras áreas, telangiectasias, formación de cicatrices, necrosis conducentes a amputación, livedo reticularis, fenómeno de Raynaud. Manifestaciones ungueales incluyen distrofia y pérdida ungueal, así como tortuosidad capilar en el pliegue de la uña. Los pacientes pueden presentar fiebre, anemia y trombocitosis y en el aspecto inmunológico los pacientes pueden presentar hipergammaglobulinemia, disminución de células T, infecciones recurrentes, autoanticuerpos, y un estado hiperinflamatorio con aumento de la proteína C reactiva y la velocidad de eritrosedimentación (VES) como ya se ha mencionado [11]. La variabilidad sintomática observada incluye también diversos grados de severidad y estaría relacionada con el tipo de mutación presente, pero a la fecha no hay estudios de correlaciones genotípico-fenotípicas precisas. En nuestro paciente, que constituye el primer caso reportado a la fecha en la República de Panamá, la mutación V155M y sus manifestaciones son

muy similares a las que presentaron los pacientes presentados por Jeremiah y cols [2], con un predominio de manifestaciones inflamatorias sistémicas parecidas al lupus (Lupus-like) y manifestaciones broncopulmonares. Más recientemente, el paciente ha presentado cuadro cutáneo de lesiones violáceas asociado a edema y dolor en la parte distal de ambas piernas, tobillos y área proximal de los pies, que fue manejado con hidratación, corticoides y analgésicos, resolviéndose en un lapso de 5 días, en el que fue descartada una etiología viral o bacteriana. Este evento cursó con valores de fibrinógeno elevados (496 mg/dl) y consideramos forma parte del grupo de manifestaciones de SAVI (ver Figura 3).

Queremos hacer notar que nuestro paciente tuvo un comportamiento clínico relativamente estable, con cuadros asmáticos, desde su primer año de vida hasta la adolescencia. Luego de un cuadro de COVID-19, el mismo comenzó a presentar cuadros respiratorios más severos y frecuentes, que llevaron a una evaluación más exhaustiva con los subsecuentes hallazgos. Esto estaría relacionado con una hiperactivación de STING provocada por de la mutación y desencadenada por la infección viral del SARS CoV-2.

V155M es la mutación más frecuentemente reportada [12,13]. Otras son G166E, N154S, V147M, V147L, C206Y, R284G, R281Q, S102P-F279L, la mayoría afectando el dominio de unión con los dinucleótidos cíclicos (CDN) y la función de dimerización de STING [14]. El gen STING se expresa en casi todos los tejidos y es mayor en los pulmones, bronquios, amígdalas palatinas, ganglios linfáticos, células endoteliales (capilares) y bazo. Este predominio de expresión a nivel pulmonar explicaría el porqué del predominio en todos los pacientes de las manifestaciones en este sistema. Este gen tiene también un polimorfismo genético en las diferentes poblaciones y la variabilidad observada tendría que ver con los alelos estructurales que se expresen en los pacientes, tanto en el gen mutado como en el alelo de su complemento genotípico [8]. Actualmente se sabe que la alteración en la función de STING por diversos mecanismos estaría involucrada en la fisiopatología de enfermedades autoinmunes comunes tales como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la fiebre reumática, la psoriasis, así como en otras situaciones clínicas tales como la esclerosis lateral amiotrófica, la miocardiopatía y nefropatía diabéticas, el hígado graso no alcohólico, el Síndrome de Intestino Irritable (IBS) y en el dolor crónico entre otras, y STING está siendo evaluado como objetivo terapéutico mediante el desarrollo de moléculas específicas para regular su funcionamiento [8]. En el caso de pacientes con SAVI, los tratamientos convencionales como los corticoides, anti-TNF (Factor de Necrosis Tumoral), inmunoglobulina intravenosa y anti-CD20, han resultado ser muy poco eficaces o ineficaces. Por el contrario, se ha reportado como tratamiento

efectivo el uso de los inhibidores de las proteínas JAK (Janus Kinase, Quinasa Janus) o Jakinibs, específicamente los inhibidores de JAK 1/2, Ruxolitinib, y de JAK 1/3, Tofacitinib. La proteína JAK con sus cuatro subtipos, es una familia de proteínas que actúan asociados a los receptores de citoquinas como las Interleucinas y que forma parte de la vía JAK-STAT, por lo que la eficacia de estos inhibidores tiene que ver con la capacidad de evitar que el exceso de citoquinas producidas por la activación de los genes de interferón producida por STING surta su efecto. Aunque estos inhibidores no pueden revertir los cambios pulmonares estructurales, se ha comprobado mejoría en los síntomas respiratorios, evitándose también la progresión del daño pulmonar. Además, estos inhibidores producen un alivio significativo de las manifestaciones cutáneas y una regularización de la actividad inflamatoria sistémica [12,14,15].

Al estudiarse la vía cGAS-STING, se identifican varios puntos susceptibles de intervención por medio de compuestos específicos que pueden inhibirla y que están todavía en proceso de estudio, tales como los inhibidores del sitio catalítico de cGAS, los disruptores de la unión del ADN a cGAS, los inhibidores competitivos del sitio de unión a dinucleótidos cíclicos (sitio de unión CDN) y los disruptores de la unión de STING a la membrana del Retículo Endoplásmico, conocidos como sitios de palmitoilación [17].

Luego de comprobarse el efecto supresor de la Zeatina presente en cantidades importantes en Moringa oleífera, que es capaz de suprimir la producción de interferones en linfocitos T [16] esta citoquina, producto hormonal presente en las plantas, pudiese ser un aliado importante en este manejo.

Otros productos naturales que por su mecanismo de acción comprobado sobre la vía de STING se considera que pudiesen ser utilizados son el Panax ginseng y el Radix Pseudostellariae [17].

Agradecimientos

Gracias al Dr. Enrique A. Jiménez MD, FACC, FSCAI, Cardiólogo Intervencionista en Overton Brooks VA Medical Center, Shreveport, Louisiana; Director Asociado del Programa de Residencia de Cardiología en la Universidad Estatal de Luisiana en Shreveport, Louisiana, por sus contribuciones.

Aspectos Éticos y Consentimiento Informado

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de la identidad de pacientes y que han seguido los protocolos de su centro de trabajo, recibiendo el correspondiente consentimiento-asentimiento informado.

Conflictos de Interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés con respecto a la autoría y/o publicación de este artículo.

Financiamiento

Los autores no recibieron apoyo financiero para la publicación de este artículo.

REFERENCIAS

- [1] Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, Tenbrock K, Wittkowski H, Jones OY, Kuehn HS, Lee CR, DiMattia MA, Cowen EW, Gonzalez B, Palmer I, DiGiovanna JJ, Biancotto A, Kim H, Tsai WL, Trier AM, Huang Y, Stone DL, Hill S, Kim HJ, St Hilaire C, Gurprasad S, Plass N, Chapelle D, Horkayne-Szakaly I, Foell D, Barysenka A, Candotti F, Holland SM, Hughes JD, Mehmet H, Issekutz AC, Raffeld M, McElwee J, Fontana JR, Minniti CP, Moir S, Kastner DL, Gadina M, Steven AC, Wingfield PT, Brooks SR, Rosenzweig SD, Fleisher TA, Deng Z, Boehm M, Paller AS, Goldbach-Mansky R. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):507-518. doi: 10.1056/NEJMoa1312625. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25029335; PMCID: PMC4174543
- [2] Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg MC, Goudin N, Frémond ML, Nitschke P, Molina TJ, Blanche S, Picard C, Rice GI, Crow YJ, Manel N, Fischer A, Bader-Meunier B, Rieux-Laucat F. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest*. 2014 Dec;124(12):5516-20. doi: 10.1172/JCI79100. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25401470; PMCID: PMC4348945.
- [3] Suckale, J., Sim, R.B. and Dodds, A.W. (2005), Evolution of innate immune systems. *Biochem. Mol. Biol. Educ.*, 33: 177-183. <https://doi.org/10.1002/bmb.2005.494033032466>.
- [4] Diamond, M.S., Kanneganti, TD. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 23, 165–176 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0>
- [5] Medzhitov, R, Janeway, C. Innate Immunity. *N Engl J Med* 2000; 343:338-344
- [6] Handly LN, Yao J, Wollman R. Signal Transduction at the Single-Cell Level: Approaches to Study the Dynamic Nature of Signaling Networks. *J Mol Biol*. 2016 Sep 25;428(19):3669-82. doi: 10.1016/j.jmb.2016.07.009. Epub 2016 Jul 16. PMID: 27430597; PMCID: PMC5023475.
- [7] STING1 stimulator of interferon response cGAMP interactor 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. [citado el 26 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/340061>
- [8] Zhang S, Zheng R, Pan Y, Sun H. Potential Therapeutic Value of the STING Inhibitors. *Molecules*. 2023 Mar 31;28(7):3127. doi: 10.3390/molecules28073127. PMID: 37049889; PMCID: PMC10096477.
- [9] Mair B, Konopka T, Kerzendorfer C, Sleiman K, Salic S, et al. (2016) Gain- and Loss-of-Function Mutations in the Breast Cancer Gene GATA3 Result in Differential Drug Sensitivity. *PLOS Genetics* 12(9): e1006279. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006279>
- [10] d'Angelo DM, Di Filippo P, Breda L, Chiarelli F. Type I Interferonopathies in Children: An Overview. *Front Pediatr*. 2021 Mar 31;9:631329. doi: 10.3389/fped.2021.631329. PMID: 33869112; PMCID: PMC8044321.
- [11] Entry search - OMIM 615934 - OMIM [Internet]. Omim.org. [citado el 26 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+p_refix_sort+desc&search=OMIM+61593412] Elvan Tokgun P, Karagenc N, Karasu U, Tokgun O, Turel S, Demiray A, et al. Treatment of STING-associated vasculopathy with onset in infancy in patients carrying a novel mutation in the TMEM173 gene with the JAK3-inhibitor tofacitinib. *Arch Rheumatol* 2023;38(3):461-467.
- [13] Wang Y, Wang F, Zhang X. STING-associated vasculopathy with onset in infancy: a familial case series report and literature review. *Ann Transl Med* 2021;9(2):176. doi: 10.21037/atm-20-
- [14] Li W, Wang W, Wang W, Zhong L, Gou L, Wang C, Ma J, Quan M, Jian S, Tang X, Zhang Y, Wang L, Ma M, Song H. Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Type I Interferonopathies: A Case Series From a Single Center in China. *Front Immunol*. 2022 Mar 28;13:825367. doi: 10.3389/fimmu.2022.825367. PMID: 35418997; PMCID: PMC8995420.

- [15] Ganeva M, Petrova G, Mihailova S, Gesheva N, Nedevska M, Boyadzhiev M, Shivachev P, Stefanov S (2022) STING-associated vasculopathy with onset in infancy: the first case in Bulgaria and review of the literature, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 36:1, 773-781, DOI: 10.1080/13102818.2022.2112909
- [16] Fathy M, Saad Eldin SM, Naseem M, Dandekar T, Othman EM. Cytokinins: Wide-Spread Signaling Hormones from Plants to Humans with High Medical Potential. *Nutrients*. 2022 Apr 2;14(7):1495. doi: 10.3390/nu14071495. PMID: 35406107; PMCID: PMC9003334.
- [17] Zhang J, Zhang L, Chen Y, Fang X, Li B and Mo C (2023) The role of cGAS-STING signaling in pulmonary fibrosis and its therapeutic potential. *Front. Immunol.* 14:1273248. doi: 10.3389/fimmu.2023.1273248