

ÖZET

OTOİMMÜN HASTALIKLAR VE ENFLAMASYONUN TEDAVİSİ İÇİN STING KIRPILMIŞ İZOFORMU İLE İMMÜN AKTİVASYONUN VE ENFLAMASYON

YANITININ DÜZENLENMESİ

5

10

Buluş, STING (İnterferon Genlerinin Uyarıcısı) molekülünün homodimerizasyonunu inhibe ederek STING sinyal yolunun düzenlenmesini hedefleyen yenilikçi bir moleküler mekanizmaya dayanmaktadır. Bu yaklaşım ile, enflamatuvar süreçlerin ve aşırı immün aktivasyonun hassas bir şekilde kontrol edilmesi mümkün hale gelir. Buluşun temel amacı, STING'in kırpılmış bir genetik izoformunu kullanarak STING molekülünün homodimerizasyonunu spesifik olarak engellemek, STING sinyal yolunu düzenlemek ve aşırı aktivasyonun neden olduğu patolojileri tedavi etmektir. STING'in inhibisyonu, kronik enflamasyon, otoenflamatuvar hastalıklar, kanser immünoterapileri ve nöroenflamasyon gibi durumlarda terapötik uygulamalar sunar.

İSTEMLER

1. STING dimerizasyonunu ve/veya tip I interferon yanıtlarını inhibe ederek STING (İnterferon Genlerinin Uyarıcısı) sinyal yolunun düzenlenmesi yoluyla bağışıklık tepkilerini modüle eden kırılmış STING izoformu (DİZİ NO:1) ve bu izoformun transkript sekansı (DİZİ NO:3).
2. Otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların/bozuklukların tedavisinde ve yönetiminde kullanmak için STING dimerizasyonunu ve/veya tip I interferon yanıtlarını inhibe ederek STING (İnterferon Genlerinin Uyarıcısı) sinyal yolunun düzenlenmesi yoluyla bağışıklık tepkilerini modüle eden İstem 1'e göre STING kırılmış izoformu.
3. Otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların/bozuklukların tedavisinde ve yönetiminde kullanmak için İstem 1'e göre STING kırılmış izoformu olup özelliği, bahsi geçen hastalıkların/bozuklukların Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), aşırı interferon üretimi ile ilişkilendirilen hastalıklar, kronik enflamasyon, STING ilişkili vaskülopati (SAVI), Koatomer Protein Kompleksi Alt Birimi Alfa sendromu, Aicardi-Goutières sendromu (AGS), psöriyazis, romatoid artrit, Sjögren sendromu, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, virüs kaynaklı aşırı enflamasyon, obeziteye bağlı enflamasyon, doku/organ hasarı, gibi bağışıklık sistemiyle ilişkili kronik enflamatuvar hastalıklar, mikroglia kaynaklı enflamasyon görülen nörodejeneratif hastalıklar, nörolojik bozukluklara sekonder ya da primer enflamasyon kaynaklı semptomlar, travmatik beyin hasarı ve inme, pulmoner fibrozis, sistemik skleroz, kardiyovasküler hastalıklar, enflamasyonla ilişkili metabolik bozukluklar, yaşlanma süreci ile ilgili enflamasyonlar, tümör mikro çevresindeki kronik enflamasyon, çeşitli genetik kökenli hastalıklarda görülen bağışıklık fonksiyonlarındaki bozulmaları olmasıdır.
4. Rejeneratif tıp uygulamalarında, doku onarımı ve yenilenmesi süreçlerinde ve çevresel stres faktörlerine karşı (örneğin, radyasyon, UV ışınına maruz kalma) hücrel savunma mekanizmalarını optimize etmek için STING dimerizasyonunu ve/veya tip I interferon yanıtlarını inhibe ederek STING (İnterferon Genlerinin Uyarıcısı) sinyal yolunun düzenlenmesi yoluyla bağışıklık tepkilerini modüle eden İstem 1'e göre STING kırılmış izoformu.
5. Terapötik etkilerin kalıcı hale getirilmesi ve hastalarda tedavi müdahalelerinin sıklığını ve yan etkilerini azaltmak için STING dimerizasyonunu ve/veya tip I

interferon yanıtlarını inhibe ederek STING (İnterferon Genlerinin Uyarıcısı) sinyal yolunun düzenlenmesi yoluyla bağışıklık tepkilerini modüle eden İstem 1'e göre STING kırpılmış izoformu.

5 **6.** Biyoteknolojik ürünlerin üretimi sırasında (örneğin, biyolojik ilaçlar, aşılar) hücrel stresin ve enflamasyonun kontrol altında tutulması için için STING dimerizasyonunu ve/veya tip I interferon yanıtlarını inhibe ederek STING (İnterferon Genlerinin Uyarıcısı) sinyal yolunun düzenlenmesi yoluyla bağışıklık tepkilerini modüle eden İstem 1'e göre STING kırpılmış izoformu.

10 **7.** Otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların/bozuklukların tanısında ve araştırılmasında, genetik hedefleme ve işaretleme stratejileri amacıyla kullanmak için STING dimerizasyonunu ve/veya tip I interferon yanıtlarını inhibe ederek STING (İnterferon Genlerinin Uyarıcısı) sinyal yolunun düzenlenmesi yoluyla bağışıklık tepkilerini modüle eden İstem 1'e göre STING kırpılmış izoformu ve bu izoformun transkripti.

15

TARİFNAME

OTOİMMÜN HASTALIKLAR VE ENFLAMASYONUN TEDAVİSİ İÇİN STING KIRPILMIŞ İZOFORMU İLE İMMÜN AKTİVASYONUN VE ENFLAMASYON YANITININ DÜZENLENMESİ

5

Buluşun İlgili Olduğu Teknik Alan

Buluş, kırpılmış STING (İnterferon Genlerinin Uyarıcısı) izoformunun, bağışıklık sisteminin sitozolik DNA'ya verdiği yanıtta ve tip I interferon (IFN) üretiminde kritik bir rol oynayan STING molekülünün homodimerizasyonunu inhibe etmesi ve bunun sonucunda enflamatuar süreçlerin ve aşırı immün aktivasyonun kontrolünde kullanılması ile ilgilidir. STING'in inhibisyonu, kronik enflamasyon, otoenflamatuar hastalıklar, kanser immünoterapileri ve nöroenflamasyon gibi durumlarda terapötik uygulamalar sunar.

15 Tekniğin Bilinen Durumu

STING (İnterferon Genlerinin Uyarıcısı) sinyal yolu, bağışıklık sisteminin sitozolik DNA'ya verdiği yanıtta kritik bir rol üstlenir [1]. Bu yol, tip I interferon (IFN) üretimini tetikleyerek antiviral, antitümör ve enflamatuar yanıtları düzenler. STING'in aktive edilmesi, bağışıklık hücrelerinde enflamatuar sitokinlerin salınımını başlatır ve adaptif bağışıklık yanıtını uyandırır [1]. STING sinyal yolu agonistleri, enflamatuar kanser türlerinde bağışıklık tepkisini güçlendirmek amacıyla potansiyel bir tedavi stratejisi olarak araştırılmaktadır [2].

STING sinyal yolunun aşırı aktivasyonu ise otoimmün hastalıklar, kronik enflamasyon, nöroenflamasyon ve kanser immünoterapisine direnç gibi çeşitli patolojik durumların gelişiminde önemli bir rol oynayabilmektedir [2,3]. STING'in aşırı aktivasyonu, interferon ve proenflamatuar sitokinlerin kontrolsüz bir şekilde salınımına yol açarak doku hasarına ve otoenflamatuar bozukluklara neden olabilmektedir [4]. STING sinyal yolu, STING ile ilişkili vaskülopati (SAVI), Koatomer Protein Kompleksi Alt Birimi Alfa sendromu, Aicardi-Goutières sendromu (AGS) ve Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

gibi otoenflamatuar hastalıkların patogeneğinde doğrudan rol oynamaktadır [5]. Ayrıca, STING'in uygunsuz aktivasyonu, kronik enflamasyona ve kanser gelişimini destekleyen bir mikro çevrenin oluşmasına katkıda bulunur [4].

- 5 STING sinyal yolu, dimerizasyon ve aktivasyon aracılığıyla moleküler düzeyde çalışır. STING molekülü, sitozolik DNA'yı algılama mekanizmaları sonucunda cGAMP (siklik GMP-AMP) gibi ikinci habercilere bağlanarak aktifleşir ve fonksiyonel dimerler oluşturur [6]. Bu dimerler, aşağı akış sinyalizasyonu ile TBK1 (TANK-bağlanan kinaz 1) ve IRF3 (Interferon Düzenleyici Faktör 3) gibi proteinleri aktive ederek enflamatuar
- 10 genlerin transkripsiyonunu başlatır [7]. Ayrıca, STING yapısındaki C-kuyruk (C-terminal tail), interferon adaptasyonunda kritik bir rol oynamaktadır [8].

Tekniğin bilinen durumunda, STING agonistleri aksine, STING inhibitörlerinin geliştirilmesi hala erken aşamalarda ve henüz klinik araştırma aşamasına geçmiş

15 bir aday bulunmamaktadır [2,3,9]. STING'in tip I interferon üretimindeki merkezi rolü göz önüne alındığında, STING'i hedef alacak inhibitörlerin geliştirilmesi çeşitli interferonopatilerinin tedavisinde umut verici bir yaklaşımdır [2]. Mevcut deneysel yaklaşımlar, STING aktivasyonunu baskılamayı ya da dimerizasyon sonrası sinyal iletimini engellemeyi hedeflemektedir.

20

Mevcut STING inhibitörleri, kovalent ve non-kovalent inhibitörler olarak iki şekilde sınıflandırılabilir [2]. Kovalent inhibitörlere örnek olarak, 2016 yılında Taguchi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, palmitoilasyonun STING kümelerinin Golgi'de oluşumunda kritik bir rol oynadığı ve bunun STING aktivasyonu için gerekli olduğu

25 keşfedilmiştir [10]. Bir başka çalışmada ise Holm grubu, STING sinyalini inhibe eden nitro-yağ asitleri (NO₂-FA) tanımlamıştır [11]. Kovalent inhibitörlerin yanı sıra, agonist bağlanmasını azaltmak için rekabetçi inhibitörler geliştirmek de STING aktivasyonunu kontrol etmenin bir başka stratejisidir. Wang ve arkadaşları, *Aster tataricus*'tan Astin C adlı siklopeptidi keşfetmişlerdir [12]. Ayrıca STING molekülü inhibisyonuna yönelik

30 birçok patent de bulunmaktadır, bunlar arasında WO2024141128A2, US2020222497A1, WO2019035901A1, US2024270737A1, CN113521077A,

WO2021068950A1, US2022249426A1, EP3502102A1, CN116715610A, CN114533715A, CN118403042A gibi çeşitli patentler yer almaktadır. STING yolu dışında enflamatuar yollarda etkili moleküller geliştirilmesi de düşünülmüştür. Bu uygulamaların arasında, Bruton Tirozin Kinaz (BTK) yolunda etkili EP3052476B1 (Türk Patent başvuru no: 2020/15805), NRP1 yolunun inhibisyonunda etkili EP3189074B1 (Türk Patent başvuru no: 2021/006354), IL17 ve IFN-gama inhibisyonunda etkili EP2668183B1 (Türk Patent başvuru no: 2018/01042) ve guanilat siklaz reseptör agonistleri EP1379224B1 (Türk Patent başvuru no: 2009/07970) sayılabilir.

10 Mevcut tekniklerdeki problemlerden birisi kovalent inhibitörlerin çoğunun hedef dışı proteinlerle bağlanma riskine sahip olmasıdır. Spesifiklik düşük olduğu için yan etkiler artmakta ve hedef dışı proteinlerle etkileşim riski doğmaktadır. Ayrıca NO2-FA temelli inhibitörlerin düşük biyoyararlanım ve hızlı metabolizması nedeniyle pratik kullanımı sınırlanmaktadır. Non-kovalent inhibitörlerin ise genellikle bağlanma afinitesi ve
15 seçiciliği daha düşüktür, bu da etkinliklerini sınırlayabilir. Çoğu inhibitörün prelinik aşamada kaldığı düşünüldüğünde, özgüllük ve seçicilik özellikleri yan etkiler açısından daha da önem kazanmaktadır. Mevcut STING inhibitörlerinin çoğu, kimyasal modifikasyonlar veya sentetik yapılar içermektedir. Bu durum, genetik terapilerde kullanımı zorlaştırır. Bunun yanında sentetik moleküller veya modifiye edilmiş
20 proteinler, uzun vadeli kullanımlarda kronik yan etkilere ve biyolojik uyumsuzluklara yol açabilir.

Buluşun Kısa Açıklaması ve Amaçları

Bu buluşun amacı, STING (İnterferon Genlerinin Uyarıcısı) sinyal yolunu kırılmış
25 izoform aracılığıyla selektif bir şekilde inhibe ederek, enflamasyon ve bağışıklık sistemi aşırı uyarımlarının neden olduğu patolojik durumları tedavi etmek ve STING sinyal yolu modülasyonu sağlamaktır. STING'in aşırı aktivasyonu, otoimmün hastalıklar, kronik enflamasyon, nöroenflamasyon ve kanser gibi hastalıkların ilerlemesine yol açabilir. STING sinyal yolunun modülasyonu, kanser immünoterapisinde direnç
30 mekanizmalarını aşmaya ve tedavi seçeneklerini iyileştirmeye katkı sağlayabilir.

Kırpılmış izoformlar, tam uzunluktaki kanonik proteinden (STING) daha kısa olup, proteinin tüm fonksiyonlarını gerçekleştirmek için gerekli aminoasitlerden yoksundurlar. Ancak, kanonik proteinlerle etkileşime girmelerini mümkün kılan belirli amino asit kalıntılarına sahip olabilirler. Bu özellikleri sayesinde, kanonik proteinlerin doğal oligomerleşmesini heteromerizasyon yoluyla engelleyebilirler. Kırpılmış izoformların oligomerleşmeyi engelleme potansiyeli, Karagöl ve arkadaşlarının [13] glutamat taşıyıcıları üzerine yürüttükleri araştırmalarla ve Menge ve arkadaşlarının [14,15] G-protein bağlı reseptörler ve kemokin reseptörleri üzerindeki çalışmalarıyla ve ortaya konulmuştur.

10

Buluşun ana amacı, STING (İnterferon Genlerinin Uyarıcısı) proteinine ait kırpılmış izoform aracılığıyla immün aktivasyonun ve enflamasyon yanıtının daha hassas ve kontrollü bir şekilde düzenlenmesini sağlamaktır. Bu bağlamda, buluşa konu STING kırpılmış izoformu, STING protein kompleksi oluşumundaki dimerik etkileşim noktalarına bağlanarak, komplekse dahil olan protein-protein etkileşimlerini inhibe eder. Bu mekanizma sayesinde, STING yollarının aşırı aktivasyonunun neden olduğu kronik enflamasyon gibi durumlar engellenebilir ve immün yanıtın seçici bir şekilde modüle edilmesi mümkün hale gelmektedir. Buluş, bu mekanizmayla immün sistemin aşırı reaksiyon verdiği otoimmün hastalıklar, enflamatuar hastalıklar ve enfeksiyona bağlı immün disregülasyon gibi durumların tedavisinde yeni bir terapötik yaklaşım sunmaktadır. Ayrıca, STING kırpılmış izoformunun bu etkileri, belirli immün yolları hedefleyen tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayarak klinik uygulamalar için potansiyel bir çerçeve sunmaktadır.

15

20

25

30

Bu buluş diğer bir amacı, otoimmün hastalıklar ve enflamatuar durumlar için tedaviye yönelik daha güvenli ve etkili çözümler sunmayı hedeflemektedir. Kırpılmış izoformların genetik sekanslarının doğal olarak organizmalarda bulunması sayesinde biyolojik uyumluluğun artırılması ve bağışıklık sistemi reaksiyonları kaynaklı yan etkilerin en aza indirilmesi hedeflenirken, sekansı organizmalarda mevcut olan bu proteinlerin biyolojik sistemlerde kolaylıkla üretilebilmesi, uygulama alanında önemli bir avantaj sağlamaktadır [13]. Kırpılmış izoformlar, organizma tarafından doğal olarak tanındığı için bağışıklık sisteminde beklenmedik reaksiyonlara yol açma olasılığı daha

düşüktür. Ayrıca bu proteinler çeşitli biyolojik sistemlerde (bakteriler, maya hücreleri veya memeli hücre hatları gibi) kolaylıkla üretilebilir. Bu izoform, immün yanıtın ve enflamasyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına yönelik deneysel modellerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, ilaç keşfi süreçlerinde, STING etkileşim noktalarını hedef alan yeni moleküllerin tasarımında referans bir biyolojik sistem olarak kullanılabilir.

Bunun yanı sıra, STING kırpılmış izoformunun bu etkileşimleri, tanı alanında da kullanılabilir. Özellikle, enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların erken tanısında, STING sinyal yollarının aktivasyon durumunun belirlenmesi için hassas bir biyobelirteç olarak işlev görebilir. Bu izoform, immün yanıtın yanlış düzenlenmesine bağlı hastalıkların tespitinde, hastalık progresyonunun izlenmesinde ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasında önemli bir araç sağlayabilir. Ayrıca, moleküler düzeyde araştırmalarda ve deneysel modellerde STING etkileşimlerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunarak, tanı teknolojilerinin geliştirilmesine de olanak tanımaktadır.

Buluşun Açıklanmasına Yardımcı Şekiller

Şekil 1. STING_HUMAN (Q86WV6) ve J3QTB1 (kırpılmış izoform) sekans hizalaması. (Hizalama, 379 amino asit kalıntısını kapsar, STING_HUMAN referans sekansı olarak gösterilirken, J3QTB1 (283 amino asit) ise altta gösterilmiştir. Tireler (-), J3QTB1 sekansındaki boşlukları veya eksik kalıntıları gösterir. Hizalama, J3QTB1'un STING'in kırpılmış bir versiyonu olduğunu, C-kuyruk kalıntısını kaybettiğini, ancak hizalanan bölgelerde yüksek sekans benzerliği paylaştığını ortaya koymaktadır.)

Şekil 2. STING'in homodimer ve kırpılmış izoform ile heterodimer yapısı. (Sol panelde (a), iki STING molekülünün fonksiyonel bir dimer oluşturmak üzere etkileşime girdiği kanonik STING homodimer yapısı karikatür olarak gösterilmektedir. Sağ panelde (b) ise kırpılmış STING izoformunun (J3QTB1), STING ile nasıl bir dimer yapısı oluşturduğu gösterilmektedir.)

Şekil 3. SNARE yapısında fonksiyonel öneme sahip ve kırpılmış izoformda eksik olan C-kuyruk (C-terminal tail) yapısı.

Şekil 4. Kırpılmış STING izoformunun STING homodimer oluşturmasını engellemesi.

5 (Kırpılmış STING izoformunun (J3QTB1), STING ile dimer oluşturarak, kanonik formda fonksiyonel STING homodimer yapısını engellemesi gösterilmektedir. Kırpılmış STING izoformu STING molekülüne bağlanarak (heterodimer), başka bir STING ile homodimer oluşturmasını engellemektedir. Oluşan heterodimerde bulunan kırpılmış izoformda fonksiyonel C-kuyruk (C-terminal tail) yapısı eksiktir.)

10

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Bu buluş, STING (İnterferon Genlerinin Uyarıcısı) sinyal yolunun düzenlenmesine yönelik yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. STING'in aşırı aktivasyonu, otoimmün hastalıklar, kronik enflamasyon, nöroenflamasyon ve kanser dahil olmak üzere birçok

15 patolojik duruma yol açabilmektedir. Bu buluş, STING sinyal yolunu hedef alarak aşırı enflamatuvar yanıtları kontrol altına almayı ve tedaviye yönelik etkili ve güvenli çözümler geliştirmeyi amaçlamaktadır.

Buluş, STING proteininin bağlanarak dimerleşme ve sinyal iletimini düzenleyen bir

20 izoformun (DİZİ NO:1) kullanımı üzerine odaklanmaktadır. İzoform, STING'in doğal olarak oluşan varyantlarından biri olup, yüksek bağlanma afinitesi ile STING dimerizasyonunu ve aktivasyonunu seçici bir şekilde inhibe etme potansiyeli göstermiştir. Bu buluş, yerel STING (DİZİ NO:2) ile önemli bir bağlanma afinitesi gösteren, 283 amino asitten oluşan ve sekansı mevcut olan bir STING kırpılmış

25 izoformunu kullanmaktadır. Bu kırpılmış izoform, hücrelerin mRNA düzenleme süreçlerinden biri olan alternatif ekleme (splicing) yoluyla meydana gelir. Alternatif ekleme, bir genin farklı parçalarının (eksonlar ve intronlar) birleşmesini sağlayarak mRNA'nın çeşitli varyasyonlarla işlenmesine olanak tanır. Bu mekanizma, aynı genin farklı protein izoformlarını üretmesini mümkün kılar. Bu kırpılmış izoformun pre-

30 mRNA'sı, 6 eksona sahiptir. Kanonik transkriptin birinci eksonu (ENSG00000184584) yer almaz ve yedinci kanonik ekson (ENSG00000184584) atlanmıştır. Kırpılmış

izoform transkripti (DİZİ NO:3), 2170 baz çiftlik kanonik forma kıyasla 1516 baz zincirine sahiptir ve 283 amino asitten oluşan proteini üretir.

İzoformun seçimi, STING proteiniyle bağlanma potansiyelini değerlendirmek için hesaplamalı biyoinformatik analizlere dayanmaktadır. Buluştaki izoform, hesaplamalı olarak haritalanmış STING izoformlarının kapsamlı analizi sonucu seçilmiştir. Gen-sentrik analizde STING'in 4 izoformu bulunmaktadır. Yapısal olarak tahmin edilen izoform-STING komplekslerinin topolojik oryantasyonu ve uyumluluğu analiz edilmiştir. Topolojik oryantasyon, bir molekülün (örneğin, kanonik bir protein veya izoform) uzaydaki yönelimi veya konumunu ifade eder. Özellikle proteinin veya izoformun bağlanma bölgesinin, diğer moleküllerle hangi doğrultuda etkileşim kurduğu ve bu konumun hücre zarındaki yerleşimle uyumlu olup olmadığı önemli bir parametredir. "Topolojiye uyumlu" modeller, şu kriterlerin sağlanmasıyla tanımlanır: **i)** Kompleks içindeki her bir proteinin oryantasyonu, standart bir STING yönelimiyle uyumludur; **ii)** Her bir proteinin transmembran bölgelerinin konumu, mekansal olarak tutarlı bir yerleşim sergiler [13].

Moleküler modelleme ve bağlanma afinitesi tahminleri, kırılmış izoformun (DİZİ NO:1) STING sinyal yolunda etkili bir düzenleyici olduğunu göstermiştir. Daha ileri doğrulama çalışmaları için moleküler dinamik (MD) simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Kök-Ortalama-Kare Fluktuasyonu) ve gyrasyon yarıçapı ölçümleri, izoform ile STING dimerinin dinamik stabilitesini ve yapısal kompaktlığını değerlendirmek için simülasyon sürecinde ölçülmüştür. RMSF değerlerinin 3 Å'un altında seyretmesi, özellikle bağlanma bölgesinin zaman içinde stabil ve sınırlı hareketliliğe sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, izoform ile STING arasındaki bağlanma bölgesinin dinamik açıdan kararlı bir yapıda olduğunu destekler niteliktedir. Benzer şekilde, gyrasyon yarıçapının düşük seviyelerde sabit kalması, molekülün simülasyon boyunca yapısal bütünlüğünü koruduğunu ve oluşan dimerin kompakt bir yapıda kaldığını göstermektedir. Bu simülasyonlar, izoformun STING ile stabil bağlanma gösterdiğini ve bu bağlanmanın STING'in konformasyonunda yerel değişikliklere yol açarak sinyal iletimini etkili bir şekilde engellediğini ortaya koymuştur. STING yapısındaki C-kuyruk (C-terminal tail), interferon adaptasyonunda kritik bir rol oynamaktadır [8]. Doğal

STING'e göre kırpılmış izoformda C-kuyruk olmaması, izoformun STING etkisini ortadan kaldırır.

İzoformun terapötik olarak kullanımı, hedefe yönelik enjeksiyonlar, genetik olarak modifiye edilmiş hücreler ya da ileri ilaç taşıma sistemleri aracılığıyla gerçekleştirilebilir. STING sinyal yolu, dimerizasyon aracılığıyla moleküler düzeyde çalışır. Bu dimerler, aşağı akış sinyalizasyonu TBK1 (TANK-bağlanan kinaz 1) ve IRF3 (Interferon Düzenleyici Faktör 3) gibi proteinleri aktive ederek enflamatuvar genlerin transkripsiyonunu başlatır [7]. İzoform, STING'in aktivasyonu için gerekli olan dimerleşme ve sinyal proteinleriyle etkileşimlerini engelleyerek enflamatuvar sitokinlerin salınımını kontrol altında tutmayı sağlar.

STING sinyal yolunun aşırı aktivasyonu ise otoimmün hastalıklar, kronik enflamasyon, nöroenflamasyon ve kanser immünoterapisine direnç gibi çeşitli patolojik durumların gelişiminde önemli bir rol oynayabilmektedir [2,3]. STING'in aşırı aktivasyonu, interferon ve proenflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz bir şekilde salınımına yol açarak doku hasarına neden olabilmektedir. Böylece, otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların tedavisinde, hedefe yönelik yaklaşımlar kullanılarak daha az yan etkiyle etkili sonuçlar elde edilmesi hedeflenmektedir.

Söz konusu izoform (DİZİ NO:1), STING dimerizasyonunu inhibe etme yoluyla proenflamatuvar sitokinlerin salınımını modüle eder. Bu durum;

- özellikle otoimmün hastalıklar veya kronik enflamasyonun rol oynadığı patolojilerde klinik fayda sağlayabilir,
- bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonunu kontrol altında tutar,
- Sjögren sendromu veya diğer otoimmün hastalıklar gibi STING hiperaktivitesi ile ilişkili durumlarda terapötik bir hedef olabilir,
- Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) şiddetini azaltabilir,
- STING aktivitesini baskılayarak otoimmün enflamatuvar bağırsak hastalıklarının (Crohn ve Ülseratif Kolit) şiddetini azaltabilir,
- kronik enflamasyonun azalması ile enflamasyon sebepli doku hasarını hafifletir.
- enflamasyonu baskılayarak kardiyovasküler hastalıklarda plak oluşumunu ve stabilitesini etkileyebilir,

- enflamasyonun azaltılması, fibrotik süreçleri yavaşlatır,
- Kronik enflamasyonun önlenmesi, nörodejeneratif süreçleri yavaşlatabilir,
- Proenflamatuar sitokin salınımını azaltarak obezite kaynaklı sistemik enflamasyonu dengeleyebilir.

5

Söz konusu izoform (DİZİ NO:1), STING dimerizasyonunu inhibe etme yoluyla STING (Stimulator of Interferon Genes) sinyal yolunun seçici olarak düzenlenmesine katkı sağlar. Böylece,

- özellikle STING mutasyonlarından kaynaklanan aşırı enflamatuar yanıtı kontrol altına alabilir,
- STING yolağının kontrol edilmesi, virüs kaynaklı aşırı enflamasyonu azaltabilir,
- aşırı enflamatuar sitokin fırtınalarını baskılayarak organ hasarını önleyebilir,
- STING yolunu baskılayarak, tümör mikro çevresindeki enflamasyonu azaltabilir,
- daha düşük ilaç dozlarının kullanılması mümkün olmakta, bu da kronik durumlara sahip hastalarda yan etki riskini azaltmaktadır,
- geleneksel tedavilerle ilişkili yan etkileri en aza indirerek tedavi etkinliğini artırılmaktadır.

10

15

20

STING kırılmış izoformu (DİZİ NO:1) ve transkripti (DİZİ NO:3), gen tedavisi uygulamalarında enflamatuar yanıtların uzun vadeli kontrolü için potansiyel olarak kullanılabilir. Bu gen tedavisi stratejisi, özellikle kronik enflamasyonun ve bağışıklık sistemi düzensizliklerinin yönetiminde etkili bir çözüm sunabilir. Uygulamanın getirebileceği avantajlar şunlardır:

25

30

- gen tedavisi yaklaşımı, STING yolaklarını hedef alarak enflamatuar süreçleri kalıcı olarak modüle edebilir. Bu da tedavi sıklığını azaltarak hastaların yaşam kalitesini artırabilir;
- modüle edilmiş STING aktivitesi, interferonların daha stabil ve kontrollü bir şekilde salınmasını teşvik edebilir;
- gen tedavisinin etkisi, geleneksel yöntemlerle sağlanan geçici çözümlerin ötesine geçerek enflamatuar yanıtları uzun süreli bir şekilde dengeleyebilir. Bu da, özellikle tedaviye dirençli enflamatuar hastalıkların yönetiminde önemli bir avantaj sağlayabilir;

- STING'in kırılmış izoformları ve transkriptleri, bireysel hasta profillerine göre düzenlenerek, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin uygulanmasına olanak tanır;
- STING yolağının spesifik olarak hedeflenmesi, bağışıklık sistemi üzerindeki genel baskılayıcı etkileri minimize ederek tedaviye bağlı yan etkilerin azaltılmasını sağlayabilir;
- gen tedavisi ile yapılan düzenlemeler, özellikle STING yolağı ile ilişkili hücrelerde uzun süreli ve kalıcı bir etki yaratabilir. Bu, tedavinin hem etkinliğini artırır hem de enflamatuvar süreçlerin yeniden tetiklenmesini engelleyebilir;
- STING modülasyonu, diğer immün modülatör tedavilerle kombine edilebilir. Bu yaklaşım, kanser immünoterapisi veya viral enfeksiyon tedavisinde daha etkili sonuçlar elde edilmesine katkıda bulunabilir.

Bu buluşta kullanılan izoform, rekombinant DNA teknolojisiyle kolaylıkla üretililebilecektir. Bu durum,

- terapötik uygulamalarda biyolojik uyumluluğu artırırken, geniş ölçekte üretim ve klinik kullanıma uygun bir yol sunar;
- ayrıca, CRISPR-Cas9 gibi genetik mühendislik teknikleriyle modifiye edilmiş hayvan modelleri ve hücre hatları, bu izoformun biyolojik etkilerini ve tedavi potansiyelini değerlendirmek için kullanılabilir;
- STING yolunu oluşumunu hedef alan farmakolojik ajanlar geliştirilebilir ve yeni araştırma süreçlerine bir yaklaşım sunulabilir.

Genel olarak, bu buluş, STING sinyal yolunun modülasyonu aracılığıyla otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların tedavisine yönelik ve bağışıklık sistemi ile ilişkili diğer patolojilerin yönetimi için umut verici bir seçenek sunmaktadır. Uzun vadeli etkinliği ve kişiselleştirilmiş tedavi potansiyeli, bu yaklaşımı biyoteknoloji ve genetik tıp alanında öne çıkan bir uygulama haline getirme potansiyeline sahiptir.

Referanslar

- [1] Barber, G. N. (2015). STING: infection, inflammation and cancer. Nature Reviews Immunology, 15(12), 760-770.

- [2] Wu, J. J., Zhao, L., Hu, H. G., Li, W. H., & Li, Y. M. (2020). Agonists and inhibitors of the STING pathway: Potential agents for immunotherapy. *Medicinal research reviews*, 40(3), 1117-1141.
- [3] Hong, Z., Mei, J., Li, C., Bai, G., Maimaiti, M., Hu, H., ... & Wang, C. (2021). STING inhibitors target the cyclic dinucleotide binding pocket. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(24), e2105465118.
- [4] Ahn, J., & Barber, G. N. (2014). Self-DNA, STING-dependent signaling and the origins of autoinflammatory disease. *Current opinion in immunology*, 31, 121-126.
- [5] Wobma, H., Shin, D. S., Chou, J., & Dedeoğlu, F. (2022). Dysregulation of the cGAS-STING pathway in monogenic autoinflammation and lupus. *Frontiers in immunology*, 13, 905109.
- [6] Ouyang, S., Song, X., Wang, Y., Ru, H., Shaw, N., Jiang, Y., ... & Liu, Z. J. (2012). Structural analysis of the STING adaptor protein reveals a hydrophobic dimer interface and mode of cyclic di-GMP binding. *Immunity*, 36(6), 1073-1086.
- [7] Zhang, C., Shang, G., Gui, X., Zhang, X., Bai, X. C., & Chen, Z. J. (2019). Structural basis of STING binding with and phosphorylation by TBK1. *Nature*, 567(7748), 394-398.
- [8] de Oliveira Mann, C. C., Orzalli, M. H., King, D. S., Kagan, J. C., Lee, A. S., & Kranzusch, P. J. (2019). Modular architecture of the STING C-terminal tail allows interferon and NF- κ B signaling adaptation. *Cell reports*, 27(4), 1165-1175.
- [9] Shen, A., Chen, M., Chen, Q., Liu, Z., & Zhang, A. (2022). Recent advances in the development of STING inhibitors: an updated patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 32(11), 1131-1143.
- [10] Mukai, K., Konno, H., Akiba, T., Uemura, T., Waguri, S., Kobayashi, T., ... & Taguchi, T. (2016). Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi. *Nature communications*, 7(1), 11932.
- [11] Hansen, A. L., Buchan, G. J., Rühl, M., Mukai, K., Salvatore, S. R., Ogawa, E., ... & Holm, C. K. (2018). Nitro-fatty acids are formed in response to virus infection

and are potent inhibitors of STING palmitoylation and signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(33), E7768-E7775.

5 **[12]** Li, S., Hong, Z., Wang, Z., Li, F., Mei, J., Huang, L., ... & Wang, C. (2018). The cyclopeptide astin C specifically inhibits the innate immune CDN sensor STING. *Cell reports*, 25(12), 3405-3421.

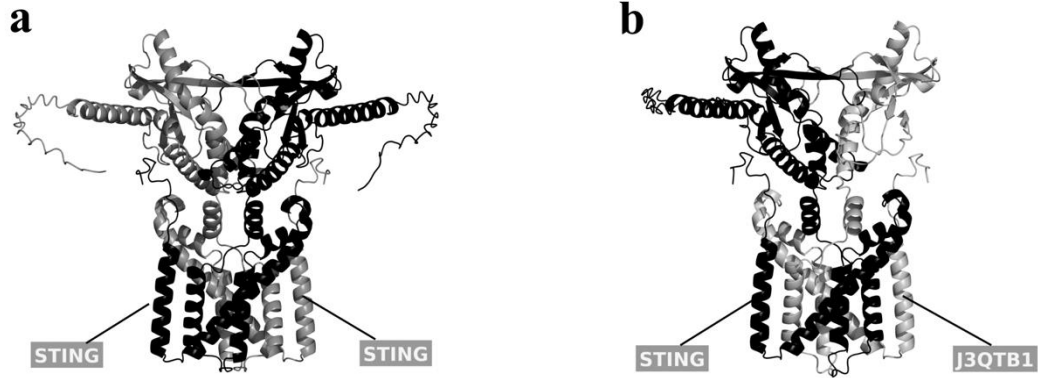
[13] Karagöl, A., Karagöl, T., Li, M., & Zhang, S. (2024). Inhibitory Potential of the Truncated Isoforms on Glutamate Transporter Oligomerization Identified by Computational Analysis of Gene-Centric Isoform Maps. *Pharmaceutical research*, 41(11), 2173–2187.

10 **[14]** Li, M., Qing, R., Tao, F., Xu, P., & Zhang, S. (2024). Inhibitory effect of truncated isoforms on GPCR dimerization predicted by combinatorial computational strategy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 23, 278-286.

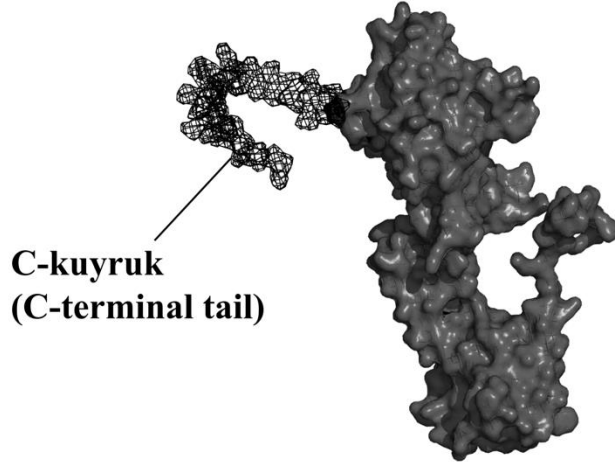
15 **[15]** Li, M., Qing, R., Tao, F., Xu, P., & Zhang, S. (2023). Dynamic Dimerization of Chemokine Receptors and Potential Inhibitory Role of Their Truncated Isoforms Revealed through Combinatorial Prediction. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16266. <https://doi.org/10.3390/ijms242216266>

STING1:	MPHSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVTWGLGEPPEHTLRYLVLH	50
J3QTB1:	MPHSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVTWGLGEPPEHTLRYLVLH	
STING1:	LASLQLGLLNGVCSLAEELRHIHSRYRGSYWRTVRACLGCPLRGALLL	100
J3QTB1:	LASLQLGLLNGVCSLAEELRHIHSRYRGSYWRTVRACLGCPLRGALLL	
STING1:	LSIYFYYSLPNAVGPFFTWMALLGLSQALNILLGLKGLAPAEISAVCEK	150
J3QTB1:	LSIYFYYSLPNAVGPFFTWMALLGLSQALNILLGLKGLAPAEISAVCEK	
STING1:	GNFNVAHGLAWSYYIGYLRILPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYI	200
J3QTB1:	GNFNVAHGLAWSYYIGYLRILPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYI	
STING1:	LLPLDCGVDPNLSMADPNIRFLDKLPQQTGDHAGIKDRVYSNSIYELLEN	250
J3QTB1:	LLPLDCGVDPNLSMADPNIRFLDKLPQQTGDHAGIKDRVYSNSIYELLEN	
STING1:	GQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLQAKLFCRTLEDILA	300
J3QTB1:	GQRNLQMTAASRCPRRFSGTCGRKRKRLLWAA-----	
STING1:	DAPESQNNCRLIAYQEPADDSFSLSQEVLRLRHLRQEEKEEVTGSLK TSA	350
J3QTB1:	-----	
STING1:	VPSTSTMSQEPPELLISGMEKPLPLRTDFS	379
J3QTB1:	-----	

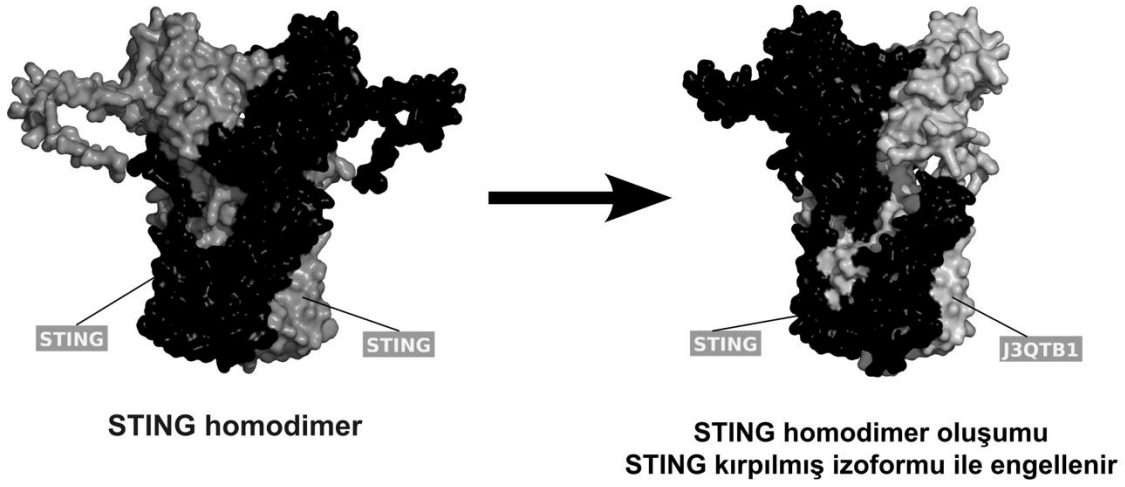
Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3



Şekil 4