

Bardet-Biedl Sendromu: Oküler Genetik Çalışmalar

Bardet-Biedl Syndrome: Ocular Genetic Trials

¹Ömer EKİCİ / ORCID No: 0000-0003-2403-2915

²Abdullah BEYOĞLU / ORCID No: 0000-0003-1948-7755

¹Dr. Öğr. Üyesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Karaman, Türkiye

²Doç. Dr., Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 01/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07/09/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0523

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Üniversite, 57C4+7G, 70200 Dere/Karaman Merkez/Karaman

Tel./Phone: +905067853709 **E-posta/E-mail:** omerekici85@gmail.com

ÖZ

Bardet-Biedl sendromu (BBS) otozomal resesif geçiş gösteren, çoklu organ sistemlerini etkileyen nadir bir genetik hastalıktır. Retinal distrofi, obezite, polidaktili, renal anomaliler ve bilişsel işlev bozukluklarıyla kendini gösteren bu sendromda, göz tutulumu en belirgin morbidite kaynaklarından biridir. Vakaların büyük bir kısmında çocukluk veya erken erişkinlik döneminde başlayan ilerleyici retinal dejenerasyon ciddi düzeyde görme kaybına yol açmaktadır. BBS'nin moleküler patogenezi primer siliaların işlev bozukluğuna yol açan genetik mutasyonlarla ilişkilidir. Bu mutasyonlar hücre iskelet organizasyonu, protein taşıyımı ve hücre içi sinyal iletimi gibi temel biyolojik süreçlerde görev alan BBSome kompleksinin yapısal ya da düzenleyici elemanlarını kodlayan genlerde yer almaktadır. Son yıllarda yapılan oküler genetik araştırmalar fonksiyonel analizler yoluyla mutasyonların spektrumunu ortaya koyarken, hayvan modelleri kullanılarak retinal bozuklukların moleküler düzeydeki mekanizmaları daha iyi anlaşılmıştır. Tedavi bağlamında gen replasmanı stratejileri prelinik düzeyde umut verici sonuçlar göstermektedir; ancak mutasyon çeşitliliğinin fazlalığı ve sendromun multisistemik doğası bu yaklaşımların klinik uygulamaya entegrasyonunu karmaşık hale getirmektedir.

Anahtar kelimeler: BBSome kompleks, obezite, polidaktili, retinal distrofi

Abstract

Bardet-Biedl syndrome (BBS) is a rare genetic disorder with autosomal recessive inheritance that affects multiple organ systems. It is characterized by retinal dystrophy, obesity, polydactyly, renal anomalies, and cognitive impairment, this syndrome prominently involves ocular manifestations, which constitute one of the major sources of morbidity. In the majority of cases, progressive retinal degeneration begins in childhood or early adulthood, leading to significant vision loss. The molecular pathogenesis of BBS is associated with genetic mutations that disrupt the function of primary cilia. These mutations occur in genes encoding structural or regulatory components of the BBSome complex, which plays a crucial role in fundamental cellular processes such as cytoskeletal organization, protein trafficking, and intracellular signaling. In recent years, ocular genetic studies have expanded the spectrum of known mutations through functional analyses, while animal models have provided deeper insights into the molecular mechanisms underlying retinal pathology. From a therapeutic standpoint, gene replacement strategies have shown promising results at the preclinical level; however, the considerable genetic heterogeneity and the multisystemic nature of the syndrome pose challenges for the clinical translation of these approaches.

Keywords: BBSome complex, obesity, polydactyly, retinal dystrophy

Giriş

1866 yılında Laurance ve Moon,¹ genetik olarak akraba olmayan, oküler ve sistemik açıdan sağlıklı ebeveynlerden dünyaya gelen sekiz kardeşin dördünde (bir kız, üç erkek) retinal distrofi, yürüyüş anomalileri, zihinsel gelişim geriliği, obezite ve hipogonadizm bulgularını tanımlamışlardır. Bu tablo Laurance-Moon sendromu olarak tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda Bardet² ve Biedl'in³ birbirinden bağımsız olarak gerçekleştirdiği çalışmalarda, benzer semptomlara ek olarak postaksiyel polidaktili saptanan olguların raporlanması, "Bardet-Biedl sendromu" kavramının ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır. Her iki klinik antite, fenotipik olarak belirgin benzerlikler gösterse de günümüzde genel kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılan terim Bardet-Biedl sendromu (BBS) olmuştur.

BBS, otozomal resesif geçişli, klinik ve genetik açıdan son derece heterojen bir hastalık grubunu temsil eder. Klinik tablo başta pigmenter retinopati olmak üzere, trunkal obezite, postaksiyel polidaktili, bilişsel ve öğrenme bozuklukları, hipogonadizm ve retinal anomalileri içeren multisistemik bir yapıya sahiptir. Ayrıca brakidaktili, motor koordinasyon eksiklikleri, gelişimsel gecikme, konuşma problemleri, polidipsi, poliüri, diyabetes mellitus, ataksi, ventriküler hipertrofi, böbrek hipoplazisi ya da displazisi, hepatik fibrozis, hipodonti, mikrodonti ve yüksek kemerli damak gibi birçok ek klinik bulguya da eşlik edebilmektedir.^{4,5}

BBS görülme sıklığı, coğrafik ve etnik faktörlere bağlı olarak belirgin değişkenlik göstermektedir. Sıklığın yüksek olduğu bölgelerde, akraba evliliği oranlarının belirgin şekilde fazla olduğu dikkat çekmektedir.^{6,7} Bununla birlikte, izole kalmış bazı topluluklarda BBS prevalansı oldukça yüksek seviyelere ulaşmaktadır.⁸

Etyoloji ve Patogenez

BBS primer non-motil siliaların genetik düzeyde bozulması sonucu gelişen bir siliopati olarak sınıflandırılmaktadır. Silialar beyin, böbrek, retina gibi birçok organın fizyolojik işlevinde temel rol oynayan hücresel uzantılardır. Motil ve non-motil primer siliaların yapısal ya da fonksiyonel bozuklukları çeşitli sistemleri etkileyen siliopati spektrumunu oluşturur.⁹ Özellikle primer silialar, hücre döngüsünün düzenlenmesi, hücre gelişim ve farklılaşma, yönelim (polarite), migrasyon, proliferasyon, çevresel uyarılara yanıt iletimi ve kök hücrelerin sürdürülebilirliği

gibi çok sayıda yaşamsal süreçte kritik işlevler üstlenir.¹⁰⁻¹² Ayrıca bu silialar, hücre içi sinyal yollarını etkileyerek gelişimsel homeostazın korunmasına katkı sağlar.¹³

Yapı olarak mikrotübüllerden oluşan ve hücrenin dış iskeletiyle bağlantı kurarak yüzeye doğru uzanan bu organellerin görevsel bütünlüğü, bazı özgül protein kompleksleri aracılığıyla sağlanır.¹⁴ Silialar içindeki moleküler taşıma süreçleri üç temel kompleks tarafından düzenlenir: BBSome, intra-flagellar transport A (IFT-A) ve intra-flagellar transport B (IFT-B). Bu komplekslerden IFT-A retrograd taşıma, IFT-B anterograd taşıma görevini üstlenirken, BBSome ise silial trafiğin düzenlenmesinde temel adaptör rolü görür.¹ BBSome kompleksine ait herhangi bir proteinin kaybı, taşıma mekanizmasında aksamalara ve bunun sonucunda silial fonksiyonun kaybına, hücresel dejenerasyona ve nihayetinde hücre ölümüne neden olabilmektedir.¹¹

Motil siliaların işlev bozuklukları; hidrosefali, infertilite, kalıcı solunum yolu problemleri, konjenital kalp anomalileri ve organ gelişim defektleriyle ilişkili bulunurken; non-motil siliaların disfonksiyonu retinal distrofi, anosmi, işitme kaybı, trunkal obezite, iskelet malformasyonları, hipogonadizm, genital anomaliler, ataksi, epilepsi, mental retardasyon ile beyin, yüz, böbrek ve karaciğere ait yapısal bozukluklar gibi geniş bir klinik tabloya yol açmaktadır.¹⁵

Retinadaki rod ve kon fotoreseptör hücreleri evrimsel olarak özelleşmiş primer silia yapılarıdır. Rod hücrelerinin temel işlevsel proteini olan rodopsinin hücre içinden dış segmentlere taşınmasında BBSome kompleksi kilit rol oynamaktadır. BBSome genlerinde meydana gelen mutasyonlar, rodopsinin yanlış lokalize olmasına ve rod hücrelerinin içinde birikmesine neden olarak hücresel dengenin bozulmasına ve buna bağlı olarak fotoreseptör dejenerasyonuna yol açar.¹⁶

Klinik

BBS'nun en karakteristik özelliklerinden biri, bireylerin neredeyse tamamında saptanan rod-kon retinal distrofidir. Tanı aldığı yaş genellikle 5 ile 12 yaş aralığında olmakla birlikte, görsel belirtiler bu dönemden önce de fark edilebilir düzeye ulaşabilir. Tanı anında tüm ekstraoküler bulguların henüz belirginleşmemiş olması tanının gecikmesine neden olabilmektedir. Özellikle polidaktili, erken yaşta ortaya çıkan obezite ya da prenatal dönemde saptanan renal anomali öyküsü bulunan çocuklarda gelişen görme sorunları BBS tanısını düşündürmelidir.¹⁷

Obezite genellikle erken çocukluk döneminde başlamakta olup %89 oranında görülmektedir. Postaksiyel polidaktili vakaların %79'unda bildirilmiştir. Ayak parmaklarında el parmaklarına oranla daha yaygın olarak izlenmektedir. Bilişsel işlev bozuklukları %66, hipogonadizm ve genitouriner sistem anomalileri ise %59 oranında saptanmıştır. BBS hastalarının yaklaşık yarısında böbrek patolojisi mevcuttur ve bu durum ciddi derecede morbidite ve mortalite riskine yol açmaktadır. Ayrıca %50 oranında hipodonti veya mikrodonti gibi dental anomaliler tanımlanmıştır. Kardiyovasküler sistem anomalileri de %29'luk bir sıklıkla gözlemlenmektedir.¹⁸

Gece körlüğü çocuklarda en erken ortaya çıkan semptomlardan biridir.¹⁷ Bu durum sıklıkla merkezi görme kaybıyla birlikte gözlenmekte veya onu takip etmektedir. Ancak ebeveynler tarafından başlangıç aşamasında fark edilmeyebilir. Makula tutulumuna bağlı olarak fotofobi gelişebilir.¹⁹ Aydınlık ve karanlık ortamlar arasında geçişte adaptasyon güçlüğü sık rastlanan bir diğer bulgudur. Zamanla ilerleyen periferik görme kaybı; sakarlık, çevresel nesnelere çarpma, merdiven inip çıkmada zorlanma gibi belirtilerle kendini gösterir ve ileri evrelerde tünel görüşe yol açabilir. Santral görmenin azalması ise okuma ve ince detay gerektiren görsel aktiviteleri ciddi biçimde kısıtlar. Miyopi, hipermetropi ve astigmatizm gibi kırma kusurları da sık olup, optik düzeltme gerektirir. Yaşla birlikte görme keskinliğinde azalma ve görme alanının daralması belirginleşir.²⁰

BBS'deki retinopati, klasik retinitis pigmentosadan genellikle daha ağır ve hızlı seyirlidir. Genellikle periferik retinadan başlayarak yayılan rod-kon tipinde distrofiler, klasik retinitis pigmentosa tablosunu andırır. Ancak BBS'de, rod ve kon fotoreseptör hücrelerinin eş zamanlı tutulumu nedeniyle hem santral hem de periferik retina etkilenmekte ve erken başlangıçlı, yaygın retinal distrofiler izlenmektedir. Daha nadir olarak ise maküler özelliklerin ön planda olduğu ve periferik doğru ilerleyen (kon-rod distrofisi) ya da yalnızca makula bölgesi ile sınırlı kalan (kon distrofisi) tablolar görülebilmektedir. Erken dönemde; normal fundus görünümü veya çok hafif değişiklikler olabilir. İlk bulgular sıklıkla makülada refle kaybı ve foveal incelmeye şeklindedir. Hafif retinal pigment epitel granülasyonu ve pigment epitelinde düzensizlikler görülebilir. Orta dönemde; kemik spekülilleri özellikle midperiferden başlayarak görülür. Arterioller belirgin şekilde incilir. Foveal atrofi ve optik atrofi gelişir. Geç dönemde; yaygın retinitis pigmentosa benzeri görünüm, periferde yoğun pigment migrasyonu, ileri düzey optik atrofi görülür. Retina tamamen incelmeye ve atrofik hale gelmiştir. İleri evrede maküler skarlaşma ve ciddi görme kaybı tabloya eşlik eder.²⁰

Optik koherens tomografi (OKT) bulguları genellikle retinitis pigmentosa benzeri değişiklikler göstermektedir. En belirgin özellik dış retina tabakalarında, özellikle ellipsoid zon (EZ) ve eksternal limitan membranda düzensizlik ve kayıptır. Bu bulguya sıklıkla foveal incelmeye ve ilerleyen evrede coğrafik atrofi eşlik eder. Bazı olgularda perifoveal bölgede EZ kaybı ile uyumlu halka benzeri yapı, Bull's-eye makülopati görünümünü destekler. İç retina tabakaları görece korunurken, epiretinal membran gelişimi ve internal limitan membran düzensizlikleri de bildirilmektedir. Ayrıca koroid kalınlığında belirgin incelmeye ileri evrelerde sık karşılaşılan bir bulgudur. OKT'de saptanan bu değişiklikler, fundus otofloresans ile korele olup, dış retina kaybının hızla ilerlemesi Bardet-Biedl sendromunu klasik retinitis pigmentosadan ayıracı bir özellik olarak öne çıkarmaktadır.²⁰

Hastalığın erken evrelerinde fundus muayenesinde belirgin patoloji saptanmasa da görsel fonksiyon kaybı mevcut olabilir. Bu nedenle özellikle küçük yaşta hastalarda retinal distrofiyi doğrulamak amacıyla elektroretinogram (ERG) kullanımı önemlidir. Çoğu olguda ERG yanıtları erken yaşta belirgin şekilde bozulmuştur. Rod yanıtları genellikle ilk etkilenen bileşendir ve skotopik ERG'de belirgin azalma ya da yanıt kaybı saptanır. Hastalık ilerledikçe kon fonksiyonu da bozulur ve fotopik yanıtlar da baskılanır. Bu nedenle tipik olarak rod-kon dejenerasyonu paterni görülür. Bazı olgularda, özellikle erken dönemde, fotopik yanıtların rod yanıtlarına göre görece korunmuş olduğu bildirilmiştir. Geç evrede ise hem skotopik hem fotopik yanıtlar tamamen silinebilir. Bu hızlı ve ağır ERG kaybı, Bardet-Biedl sendromunun klasik retinitis pigmentosaya göre daha erken ve agresif seyreden retinopatisini yansıtmaktadır.¹⁹

Görme keskinliği yıllar içinde giderek azalır ve ileri derecede görme kaybıyla sonuçlanabilir. Bazı hastalarda geç adolesan veya erişkin dönemine kadar ölçülebilir düzeyde görme korunabilirken, yalnızca merkezi tutulum olan olgularda görme alanı nispeten korunmuş olabilir. Görme alanı değerlendirmesi yaş ve mevcut görsel kapasiteye göre yapılmalıdır. Katarakt, erişkin BBS hastalarında sık karşılaşılan bir komplikasyon olup, biyomikroskopik değerlendirme ile erken dönemde tespit edilebilir.^{20,21}

Ayıracı Tanı

Klasik retinitis pigmentosa (non-sendromik) genellikle tek başına retinal tutulum yapar ve sistemik bulgu eşlik etmez. BBS'de ise multisistemik bulgular vardır. Retinitis pigmentosa'da ilerleme daha yavaş seyirli iken BBS'de retinopati daha hızlı progresif ve görme kaybı erken yaşta gelişir.²⁰

Yetişkin yaş grubundaki BBS olguları fenotipik açıdan sıklıkla Senior-Löken ve Alström sendromlarıyla da benzerlik göstermektedir. Senior-Löken sendromu (SLS) otozomal resesif geçiş gösteren, karakteristik olarak retinal dejenerasyon ile ilerleyici tübülointerstisyel nefropatinin birlikte seyrettiği bir hastalıktır. SLS'na eşlik eden fenotipik özellikler arasında obezite, polidaktili, hipogonadizm ve genitoüriner anomaliler oldukça nadir görülür. Bu durum BBS ile ayırt edilmesinde önemli bir ayıracı olarak değerlendirilmektedir.²²

Alström sendromu ise yine otozomal resesif kalıtılan ve erken çocukluk döneminde ortaya çıkan kon-rod distrofisi, sensörinöral işitme kaybı, trunkal obezite, tip 2 diyabet, hipertrigliseridemi, kısa boy, dilate kardiyomiyopati ve ilerleyici pulmoner, hepatik ve renal fonksiyon bozukluklarıyla karakterize kompleks bir klinik tablodur. Bu sendromda polidaktili gözlenmemesi BBS ile ayırmda önemli bir klinik farklılık olarak öne çıkmaktadır.^{22,23}

Genetik Tanı ve Tedavi Çalışmaları

Son yıllarda genetik bilimindeki kayda değer ilerlemeler BBS ile ilişkili en az 26 farklı genin tanımlanmasını mümkün kılmıştır ve bu sayı zaman içinde artış göstermektedir (Tablo). Yeni genlerin ve varyantların keşfedilmesiyle birlikte genetik testlerin kapsamı genişlemekte, böylece hastalığın moleküler altyapısına dair bilgiler derinleşmektedir.²⁴ Bugüne kadar tanımlanan BBS1'den BBS18'e kadar olan mutasyonlar, dünya genelindeki BBS olgularının yaklaşık %70-80'lik kısmını oluşturmaktadır.²⁵ Özellikle Batı toplumlarında bildirilen BBS vakalarının önemli bir bölümünde BBS1, BBS2 ve BBS10 gen mutasyonları saptanmakta olup,²⁶ bu üç genin özellikle Kuzey Avrupa kökenli bireylerde %40-50 oranında baskın olduğu bildirilmektedir.²⁷ Öte yandan, Hindistan kökenli popülasyonlarda BBS3 (%14), BBS9 (%10) ve BBS6 (%10) mutasyonlarının daha sık görüldüğü belirtilmiştir.²⁸

Tablo: Bardet Biedl sendromunda şimdiye kadar tanımlanan genler ve bu genler aracılığıyla ekprese edilen proteinlerin görevleri²⁴

Gen adı	Proteinin hücre içerisinde yerleşimi	Protein fonksiyonu
BBS1	Silyum ve bazal gövde	BBSome kompleks bileşeni
BBS2	Silyum ve bazal gövde	BBSome kompleks bileşeni
BBS3 (ARL6)	Silyum, bazal gövde, geçiş zonu ve sitozol	Siliyer trafiğinde rol oynayan GTP bağlayıcı protein
BBS4	Silyum ve bazal gövde	BBSome kompleks bileşeni
BBS5	Bazal gövde	BBSome kompleks bileşeni
BBS6 (MKKS)	Silyum ve bazal gövde	BBSome oluşumuna yardımcı şaperonin benzeri protein
BBS7	Silyum ve bazal gövde	BBSome kompleks bileşeni
BBS8 (TTC8)	Silyum, bazal gövde ve IFT	BBSome kompleks bileşeni
BBS9	Silyum	BBSome kompleks bileşeni
BBS10	Bazal gövde	BBSome oluşumuna yardımcı şaperonin benzeri protein
BBS11 (TRIM32)	Intermediate filamentler	E3 ubiquitin ligaz; hedeflerin parçalanmasını teşvik eder
BBS12	Bazal gövde	BBSome oluşumuna yardımcı şaperonin benzeri protein
BBS13 (MKS1)	Bazal gövde	Geçiş bölgesinde Tectonic-like kompleks bileşeni
BBS14 (CEP290)	Bazal gövde ve sentrozom	Silyum oluşumunda sentrozomal protein
BBS15 (WDPCP)	Sitozol, aksonem ve plazma membranı	Siliyogenez kontrol eder
BBS16 (SDCCAG8)	Bazal gövde, geçiş zonu ve sentriol	Siliyogenez ve SHH yolunda rol oynar.
BBS17 (LZTFL1)	Silyum ve bazal gövde	BBSome trafiğinin ve SHH sinyal iletiminin düzenleyicisi
BBS18 (BBIP1)	Sitozol	BBSome kompleks bileşeni
BBS19 (IFT27)	Silyum, bazal gövde ve IFT	IFT-B bileşeni
BBS20 (IFT172)	Veziküller	IFT-B bileşeni
BBS21 (CFAP418/C8orf37)	Bazal gövde ve siliyer kök	Bilinmiyor
BBS22 (IFT74)	Silyum, bazal gövde ve IFT	IFT-B bileşeni
CEP19	Sentrozom	RABL2B GTPaz'ı siliyer köke bağlar
NPHP1	Geçiş zonu	Fokal adezyonlarda hücre-matriks iletişimi
SCAPER	ER ve siliyer uç	Siliyer hareketler ve parçalanma
SCLT1	Sentriol	Distal uzantı bileşeni, siliyogenez

BBS: Bardet-Biedl sendromu, LZTFL: Leucine Zipper Transcription Factor Like 1, IFT: Intra-flagellar transport

Orta Doğu ve Kuzey Afrika kökenli bireylerde ise BBS4, BBS5 ve TTC8 varyantlarının daha yüksek oranda izlendiği rapor edilmiştir.²⁹

BBS ile ilişkili gen ürünlerinin çoğunun primer silianın bazal bölgesinde lokalize olduğu gösterilmiştir. Fonksiyonel analizler bu proteinlerin BBSome ve şaperonin kompleksi olmak üzere iki farklı multimerik kompleks oluşturduğunu ortaya koymuştur. BBSome, primer silia içi taşımada görevli bir adaptör görevi görerek membran proteinlerinin silia içine yönlendirilmesini sağlar. Bu kompleks BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS8, BBS9 ve BBS18 genleri tarafından kodlanan sekiz alt birimden oluşan bir oktam yapıdadır. Öte yandan BBS6, BBS10, BBS12 genleri tarafından kodlanan şaperonin kompleksi, BBSome'un doğru şekilde katlanması ve montajı için çok aşamalı bir süreçte görev alır.³⁰

BBS için geliştirilen genetik tedavi yaklaşımlarının çoğu, deneysel düzeyde hayvan modelleri üzerinde sürdürülmektedir. Göz, sınırlı hedef hacmi, invazif müdahalelere uygunluğu ve terapötik yanıtın objektif olarak değerlendirilebilirliği nedeniyle bu çalışmalarda sıklıkla tercih edilen bir organ olmuştur. Özellikle Adeno-Associated Virus (AAV) vektörleriyle yürütülen gen replasman stratejilerinin retinal fonksiyonların yeniden kazanılması ve fotoreseptör bütünlüğünün korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bu terapötik yaklaşım fotoreseptör hücrelerini hedef alan spesifik AAV serotiplerinin kullanımı ile daha etkili hale getirilmiş, konstitüif promotörler ile birleştirilerek, hücreye özgü promotörlere göre daha yüksek düzeyde transgen ekspresyonu sağlanmıştır.³¹

Seo ve ark.³² tarafından gerçekleştirilen çalışmada BBS1 gen mutasyonu taşıyan farelerde tedavi amacıyla Bbs1 genini içeren AAV temelli vektörler üretilmiş ve bu vektörler subretinal enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, vektörün dış retinal bölgelerde etkili bir şekilde transdüksiyon sağladığı ve Bbs1 proteininin başarıyla eksprese edildiği gösterilmiştir. Tedavi uygulanan mutant farelerde BBSome kompleksinin yeniden oluştuğu, ERG analizlerinde b-dalgasında belirgin olmayan düzeyde bir iyileşme izlendiği ve rodopsin mislokalizasyonunun kısmen düzeldiği gözlemlenmiştir. Ancak dikkat çekici bir bulgu olarak, genetik olarak sağlıklı farelere aynı vektör dozunun verilmesi, fotoreseptör hücrelerinde toksik etkiler oluşturarak dejenerasyona yol açmıştır. Bu durum, BBS1 genine yönelik insanlarda yürütülecek gen tedavisi uygulamalarında aşırı ekspresyonun olası retina toksisitesini göz önünde bulundurmanın hayati önem taşıdığını göstermiştir.

Ying Hsu ve ark.³³ tarafından geliştirilen bir modelde, Bbs8 gen ekspresyonu başlangıçta genetik olarak

yerleştirilmiş bir "gen tuzağı" mekanizması ile baskılanmış ve bu durumun tamoksifen aracılığıyla geri döndürülebileceği bir sistem tasarlanmıştır. Bu modelde, tamoksifen uygulamasıyla aktive edilen Flp rekombinaz enzimi, gen tuzağını ortadan kaldırarak BBSome kompleksinin yeniden oluşmasına ve zamanlaması hassas biçimde kontrol edilebilen bir gen ekspresyonunun sağlanmasına olanak tanımaktadır. Tamoksifenle yapılan bu müdahale, henüz olgunlaşmamış retina dokusunda BBSome fonksiyonunun yeniden kazanılmasını sağlayarak erken dönem gen ekspresyonunun terapötik etkisini simüle etmiştir. Bu erken müdahale sonucunda Bbs8 mutant farelerde gözlenen retinal fenotipin tamamıyla düzeldiği gösterilmiştir. Gen tuzağının kaldırılması sonrasında bozulmuş fotoreseptör dış segmentleri düzgün şekilde dizilmiş yeni segmentlerle yer değiştirmiştir. Ayrıca, normalde yanlış yönlenen STX3 proteini, disorganize dış segmentlerle birlikte ortadan kaldırılmış ve tedavi edilen farelerdeki retinal yapı kontrol grubuyla büyük ölçüde benzer hale gelmiştir. Bu bulgular erken dönemde uygulanan gen artırımı tedavisinin BBS8 ile ilişkili retinal bozuklukların düzeltilmesinde etkili bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir.

Ying Hsu ve ark.³⁴ Bardet-Biedl sendromu tip 10 (BBS10) genini hedef alan gen terapisi stratejilerini değerlendirmek amacıyla başka bir fare modeli geliştirmiştir. Bu çalışmada, sitomegalovirüs (CMV) promotörü tarafından yönlendirilen ve fare Bbs10 geninin kodlayıcı dizisini içeren bir AAV vektörü hazırlanarak subretinal alana enjekte edilmiştir. Tedavi uygulanan hayvanlarda gen augmentasyonunun fotoreseptör hücre ölümünü yavaşlattığı ve retinanın işlevsel bütünlüğünü koruduğu gösterilmiştir. Özellikle kon fotoreseptörlerinde, uygulama sonrası elektriksel fonksiyonun geri kazanıldığı saptanmıştır. Bbs10 mutant farelerinde, ciddi retinal dejenerasyon gelişmeden önce bu hücrelerde doğuştan düşük veya yok denecek düzeyde elektriksel aktiviteye rastlanmaktadır. Ancak BBS10 ekspresyonunu sağlayan AAV vektörünün uygulanmasıyla, iki farklı elektroretinografik testte kon hücrelerine özgü sağlam elektriksel sinyaller elde edilmiştir. BBS10 mutasyonları, BBS vakalarının %20'sinden fazlasını oluşturduğundan bu gene yönelik geliştirilecek gen terapileri, bu hasta grubunun görsel fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini iyileştirme potansiyeline sahiptir.

Diğer BBS genlerinde görülen çeşitli mutasyonların aynı stratejiyle başarılı şekilde tedavi edilip edilemeyeceği henüz netlik kazanmamıştır. Bu bağlamda Leucine Zipper Transcription Factor Like 1 (Lztf1) genine yönelik bir araştırmada, Bbs8 modelinde kullanılan çıkarılabilir gen tuzağı sistemine benzer bir fare modeli kullanılmıştır.³⁵

Lztf1l geni, BBSome kompleksi ile BBS9 üzerinden doğrudan etkileşim kurar ve bu kompleksin siliyer bölgelere taşınmasını negatif yönde düzenler. Tamoksifen ile aktive edilen gen tuzağının kaldırılması yoluyla gerçekleştirilen Lztf1l gen artırımı uygulaması, fotoreseptör dejenerasyonunu geciktirse de Bbs8 modelinde gözlemlenen kapsamlı fenotipik iyileşmeye ulaşamamıştır. Her ne kadar fotoreseptör dış segmentlerinin morfolojik olarak belirgin düzeyde toparlandığı gözlemlense de STX3 proteininin yanlış lokalizasyonu devam etmiş; tedaviden 3 ay sonra bile bu proteinin büyük oranda dış segmentlere hatalı biçimde yönlendiği belirlenmiştir. Bu sonuçlar Lztf1l geninin yalnızca BBSome'un siliyer lokalizasyonunun negatif düzenlenmesinde değil, aynı zamanda silianın yapısal formasyonunda da rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu yapısal işlevin gelişim sırasında eksik olması durumunda, sonradan yapılan gen terapileriyle telafi edilmesi mümkün olmayabilir. Bu nedenle, her BBS genine ait optimal terapötik müdahale zamanlaması ilgili genin biyolojik rolüne bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Sonuç olarak, BBS'deki genetik fonksiyonel çeşitlilik, hastalık için evrensel olarak geçerli bir tedavi penceresi tanımlamayı güçleştirmektedir.³⁶

BBSome kompleksinin bir alt birimi olan BBS4'e yönelik geliştirilen gen augmentasyonu temelli bir yaklaşım, BBS için umut vadeden bir diğer başarılı tedavi örneğini oluşturmaktadır. Bu kapsamda, Bbs4 genini taşıyan ve fare opsin promotörü ile yönlendirilen bir AAV vektörü, Bbs4 mutant farelere 2 haftalık yaşta subretinal olarak uygulanmıştır.³⁷ Onuncu ay sonunda tedavi edilen gözde, enjeksiyon alanının çevresinde altı ila yedi sıra fotoreseptör çekirdeği izlenmiş; buna karşılık aynı yaşta tedavi uygulanmamış karşı gözde hiçbir fotoreseptör hücresine rastlanmamıştır. Bu sonuçlar, fotoreseptör hücrelerine özgü opsin promotörünün kullanımıyla sınırlı ekspresyonun dahi belirgin terapötik fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak, gen ekspresyonunun tüm retinal hücrelere yayılabileceği alternatif bir promotör kullanılmış olsaydı, elde edilecek terapötik etkinin daha güçlü olup olmayacağı sorusu açık kalmaktadır. Yine de bu çalışma, dışarıdan verilen Bbs4 geninin, Bbs4 mutant farelerdeki retinal dejenerasyonu önemli ölçüde durdurabileceğini ortaya koymuştur.³⁷

Chamling ve ark.³⁸ tarafından yürütülen bir başka çalışmada, farklı ekspresyon düzeylerinde BBS4 proteini üreten transgenik fareler geliştirilmiştir. İlginç bir şekilde bu transgenler farklı dokularda değişken seviyelerde ekspresyon göstermesine rağmen, Bbs4 eksikliği bulunan farelerde yalnızca retinal dejenerasyon değil, BBS ile ilişkili daha geniş fenotipik belirtiler de başarılı bir şekilde düzeltilebilmiştir. Bu sonuç BBS4 ekspresyonunun sistemik

olarak sağlanmasının sadece oküler değil, multisistemik düzeyde de terapötik potansiyel taşıdığını desteklemektedir.

Sonuç

BBS genetik ve klinik açıdan yüksek derecede heterojenite sergileyen, kompleks yapıya sahip bir siliyopatidir. Sendromun geniş fenotipik yelpazesi, çoklu organ sistemlerini etkileyen tutulumları ve altta yatan genetik çeşitlilik, hem tanı hem de tedavi sürecinde multidisipliner uzmanlık gerektiren zorluklar doğurmaktadır. Son yıllarda moleküler genetik alanındaki ilerlemeler ve hayvan modellerine dayalı preklinik araştırmalar, BBS'ye yönelik yenilikçi tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Özellikle gen replasman terapileri retinal patolojilerin hedeflenmesinde etkili sonuçlar vermekte; ancak sistemik bulguların düzeltilmesinde halen sınırlı başarı göstermektedir. Bu nedenle sendromun moleküler patogenezinin daha ayrıntılı biçimde aydınlatılmasına yönelik transkripsiyonel araştırmaların sürdürülmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin yapılandırılması büyük önem taşımaktadır. BBS'nin tanı, tedavi ve uzun dönem izlemi farklı disiplinlerin iş birliğiyle sürdürülen, entegre ve bütüncül bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

Açıklama

Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

Kaynaklar

1. Laurence JZ, Moon RC. Four cases of "retinitis pigmentosa" occurring in the same family, and accompanied by general imperfections of development. *Obes Res.* 1995;3(4):400-403. doi:10.1002/j.1550-8528.1995.tb00166.x
2. Bardet G. On congenital obesity syndrome with polydactyly and retinitis pigmentosa (a contribution to the study of clinical forms of hypophyseal obesity) thesis, for the degree of doctor of medicine. *Obes Res.* 1995;3(4):387-399. doi:10.1002/j.1550-8528.1995.tb00165.x
3. Biedl A. A pair of siblings with adiposo-genital dystrophy. *Obes Res.* 1995;3(4):404. doi:10.1002/j.1550-8528.1995.tb00167.x
4. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999;36(6):437-446. doi:10.1136/jmg.36.6.437
5. Drugowick RM, Da Rós Gonçalves L, Barrôso AS, Feres-Filho EJ, Maia LC. Treatment of gingival overgrowth in a child with Bardet-Biedl syndrome. *J Periodontol.* 2007;78(6):1159-1163. doi:10.1902/jop.2007.060431
6. Farag TI, Teebi AS. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. *Clin Genet.* 1989;36(6):463-464. doi:10.1111/j.1399-0004.1989.tb03378.x
7. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med.* 1989;321(15):1002-1009. doi:10.1056/NEJM198910123211503

8. Hjortshøj TD, Grønskov K, Brøndum-Nielsen K, Rosenberg T. A novel founder BBS1 mutation explains a unique high prevalence of Bardet-Biedl syndrome in the Faroe Islands. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(3):409-413. doi:10.1136/bjo.2008.140715
9. Strong A, Li D, Mentch F, et al. Ciliopathies: coloring outside of the lines. *Am J Med Genet A*. 2021;185(3):687-694. doi:10.1002/ajmg.a.62021
10. Cardenas-Rodriguez M, Badano JL. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C(4):263-280. doi:10.1002/ajmg.c.30227
11. Álvarez-Satta M, Castro-Sánchez S, Valverde D. Bardet-Biedl syndrome as a chaperonopathy: dissecting the major role of chaperonin-like BBS proteins (BBS6-BBS10-BBS12). *Front Mol Biosci*. 2017;4:55. doi:10.3389/fmolb.2017.00055
12. Christensen ST, Morthorst SK, Mogensen JB, Pedersen LB. Primary cilia and coordination of receptor tyrosine kinase (RTK) and transforming growth factor β (TGF- β) signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(6):a028167. doi:10.1101/cshperspect.a028167
13. Wheway G, Nazlamova L, Hancock JT. Signaling through the primary cilium. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:8. doi:10.3389/fcell.2018.00008
14. Adamiok-Ostrowska A, Piekietko-Witkowska A. Ciliary genes in renal cystic diseases. *Cells*. 2020;9(4):907. doi:10.3390/cells9040907
15. Reiter JF, Leroux MR. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(9):533-547. doi:10.1038/nrm.2017.60
16. Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F, Letsch J, Marion V, Dollfus H. Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(4):258-274. doi:10.1016/j.preteyeres.2011.03.001
17. Weihbrecht K, Goar WA, Pak T, et al. Keeping an eye on Bardet-Biedl syndrome: a comprehensive review of the role of Bardet-Biedl syndrome genes in the eye. *Med Res Arch*. 2017;5(9):10. doi:10.18103/mra.v5i9.1526
18. Niederlova V, Modrak M, Tsyklauri O, Huranova M, Stepanek O. Meta-analysis of genotype-phenotype associations in Bardet-Biedl syndrome uncovers differences among causative genes. *Hum Mutat*. 2019;40(11):2068-2087. doi:10.1002/humu.23862
19. Spaggiari E, Koskas P, Caputo G, et al. Electroretinographic findings in patients with Bardet-Biedl syndrome. *Int Ophthalmol*. 1999; 23(2):61-67. doi:10.1023/A:1006240418500
20. Grudzinska Pechhacker MK, Jacobson SG, Drack AV, et al. Comparative natural history of visual function from patients with biallelic variants in BBS1 and BBS10. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021; 62(15):26. doi:10.1167/iovs.62.15.26
21. Denniston AK, Beales PL, Tomlins PJ, et al. Evaluation of visual function and needs in adult patients with Bardet-Biedl syndrome. *Retina*. 2014;34(11):2282-2289. doi:10.1097/IAE.0000000000000239
22. Forsyth RL, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl syndrome overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Updated March 23, 2023.
23. Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK. Alström syndrome: genetics and clinical overview. *Curr Genomics*. 2011;12(3):225-235. doi: 10.2174/138920211795677912
24. Meyer JR, Krentz AD, Berg RL, et al. Kidney failure in Bardet-Biedl syndrome. *Clin Genet*. 2022;101(4):429-441. doi:10.1111/cge.14108
25. M'hamedi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of Bardet-Biedl syndrome. *Mol Syndromol*. 2014;5(2):51-56. doi:10.1159/000357054
26. Zaccchia M, Blanco FDV, Trepiccione F, et al. Nephroplex: a kidney-focused NGS panel highlights the challenges of PKD1 sequencing and identifies a founder BBS4 mutation. *J Nephrol*. 2021;34(6):1855-1874. doi:10.1007/s40620-021-01098-3
27. Harville HM, Held S, Diaz-Font A, et al. Identification of 11 novel mutations in eight BBS genes by high-resolution homozygosity mapping. *J Med Genet*. 2010;47(4):262-267. doi:10.1136/jmg.2009.071282
28. Sathya Priya C, Sen P, Umashankar V, et al. Mutation spectrum in BBS genes guided by homozygosity mapping in an Indian cohort. *Clin Genet*. 2015;87(2):161-166. doi:10.1111/cge.12342
29. Billingsley G, Deveault C, Héon E. BBS mutational analysis: a strategic approach. *Ophthalmic Genet*. 2011;32(3):181-187. doi:10.3109/13816810.2011.592171
30. Klink BU, Gatsogiannis C, Hofnagel O, Wittinghofer A, Raunser S. Structure of the human BBSome core complex. *eLife*. 2020;9:e53910. doi:10.7554/eLife.53910
31. Pang JJ, Chang B, Kumar A, et al. Gene therapy restores vision-dependent behavior as well as retinal structure and function in a mouse model of RPE65 Leber congenital amaurosis. *Mol Ther*. 2006;13(3):565-572. doi:10.1016/j.jymthe.2005.09.001
32. Seo S, Mullins RF, Dumitrescu AV, et al. Subretinal gene therapy of mice with Bardet-Biedl syndrome type 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(9):6118-6132. doi:10.1167/iovs.13.11673
33. Hsu Y, Garrison JE, Kim G, et al. BBSome function is required for both the morphogenesis and maintenance of the photoreceptor outer segment. *PLoS Genet*. 2017;13(10):e1007057. doi:10.1371/journal.pgen.1007057
34. Hsu Y, Bhattarai S, Thompson JM, et al. Subretinal gene therapy delays vision loss in a Bardet-Biedl syndrome type 10 mouse model. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023;31:164-181. doi:10.1016/j.omtn.2022.12.010
35. Seo S, Zhang Q, Bugge K, et al. A novel protein LZTFL1 regulates ciliary trafficking of the BBSome and Smoothened. *PLoS Genet*. 2011;7(11):e1002358. doi:10.1371/journal.pgen.1002358
36. Datta P, Ruffcorn A, Seo S. Limited time window for retinal gene therapy in a preclinical model of ciliopathy. *Hum Mol Genet*. 2020; 29(14):2337-2352. doi:10.1093/hmg/ddaa109
37. Simons DL, Boye SL, Hauswirth WW, Wu SM. Gene therapy prevents photoreceptor death and preserves retinal function in a Bardet-Biedl syndrome mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(15): 6276-6281. doi:10.1073/pnas.1019222108
38. Chamling X, Seo S, Bugge K, et al. Ectopic expression of human BBS4 can rescue Bardet-Biedl syndrome phenotypes in Bbs4 null mice. *PLoS One*. 2013;8(3):e59101. doi:10.1371/journal.pone.0059101



Dr. Öğr. Üyesi ÖMER EKİCİ

(Konya Ereğli, 1985) 2004-2010: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi 2011-2015: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. (Uzmanlık eğitimi) 2015-2022: Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2023: Konya Dünyagöz Hastanesi 2023-2024: Antalya Şehir Hastanesi 2024 - : Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Göz Hastalıkları A.D. (Dr. Öğr. Üyesi)