

Best Vitelliform Maküler Distrofi: Moleküler Patogenez, Klinik Özellikler ve Tedavi Gelişmeleri

Best Vitelliform Macular Dystrophy: Molecular Pathogenesis, Clinical Features, and Therapeutic Advances

¹Murat ARICI / ORCID No: 0000-0001-7832-5831

¹Anıl KORKMAZ / ORCID No: 0000-0002-9173-854X

¹Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 12/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05/10/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0528

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Bereketzade Mahallesi Bereketzade Camii Sokak No:8, 34437, Beyoğlu/İstanbul

Tel./Phone: +905068044557 **E-posta/E-mail:** mrt_arici@hotmail.com

Öz

Best Vitelliform Maküler Distrofi (BVMD), BEST1 genindeki mutasyonlar sonucu gelişen, otozomal dominant geçişli nadir bir kalıtsal retina hastalığıdır. Genellikle çocukluk veya erken erişkinlik döneminde ortaya çıkan hastalık, retina pigment epitelinde (RPE) lipofuskin birikimi sonucu oluşan, sınırları belirgin “yumurta sarısı” görünümündeki vitelliform lezyonlarla karakterizedir. BVMD’nin klinik görünümü ve seyri oldukça değişkendir; bazı hastalar asemptomatik kalabilirken, diğerlerinde görme keskinliğinde azalma ve metamorfopsi gelişebilir. Tanıda fundoskopik inceleme, elektrookülogram (EOG), fundus otofloresansı (FAF) ve optik koherens tomografi (OKT) gibi görüntüleme yöntemleri önemli rol oynar; ancak kesin tanı için BEST1 genine yönelik genetik analiz gereklidir. Patofizyolojik olarak, RPE hücrelerinin bazolateral membranında yer alan ve kalsiyum ile aktive olan bir klorür kanalı olarak görev yaptığı düşünülen bestrofin-1 proteininin fonksiyon bozukluğu temel mekanizmadır. Bu durum, RPE ile fotoreseptörler arasındaki iyonik ve sıvı dengesinin bozulmasına, fotoreseptör dış segmentlerinin birikimine ve zamanla RPE ile fotoreseptör atrofisine yol açar. BVMD’nin prevalansı farklı popülasyonlarda değişmekle birlikte, dünya genelinde en sık görülen monogenik maküler dejenerasyonlardan biridir. Güncel tedaviler çoğunlukla semptomatik ve destekleyici yaklaşımlara dayanmakla birlikte, son yıllarda geliştirilen yenilikçi stratejiler umut verici sonuçlar sunmaktadır. Bu kapsamda, in vivo gen terapisi uygulamaları, hastadan türetilmiş uyarılmış pluripotent kök hücre (iPSC) kaynaklı RPE transplantasyonları ve farmakolojik düzenleyiciler (ör. sodyum fenilbutirat) hastalığın ilerleyişini yavaşlatma ve görme fonksiyonunu kısmen geri kazandırma potansiyeli taşımaktadır. Özellikle gen augmentasyonu ve mutant BEST1 mRNA’sının hedeflenmesi gibi gen terapisi stratejileri ile iPSC-türevli sağlıklı RPE hücrelerinin transplantasyonu, gelecekteki tedavi yaklaşımlarında önemli bir yer edinebilir.

Anahtar kelimeler: Best vitelliform maküler distrofi, bestrofin-1, maküler dejenerasyon, gen terapisi, kök hücre tedavisi

Abstract

Best Vitelliform Macular Dystrophy (BVMD) is a rare, autosomal dominant inherited retinal disorder caused by mutations in the BEST1 gene. The disease, which typically manifests in childhood or early adulthood, is characterized by the presence of well-circumscribed, “egg-yolk”-like vitelliform lesions resulting from lipofuscin accumulation within the retinal pigment epithelium (RPE). The clinical presentation and disease progression of BVMD are highly variable; while some individuals remain asymptomatic, others develop decreased visual acuity and metamorphopsia. In addition to fundus examination, diagnostic modalities such as electrooculography (EOG), fundus autofluorescence (FAF), and optical coherence tomography (OCT) are essential, whereas BEST1 genetic testing remains critical for definitive diagnosis. The underlying pathophysiology involves dysfunction of the bestrophin-1 protein, a putative calcium-activated chloride channel expressed in the basolateral membrane of RPE cells. This defect disrupts ionic and fluid homeostasis between the RPE and photoreceptors, leading to photoreceptor outer segment accumulation and progressive RPE and photoreceptor atrophy. Although its prevalence varies across populations, BVMD represents one of the most common forms of monogenic macular degeneration worldwide. Current therapeutic approaches are limited to symptomatic and supportive measures; however, emerging strategies-including in vivo gene therapy, induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived RPE transplantation, and pharmacologic modulation (e.g., sodium phenylbutyrate)-hold significant promise for halting disease progression and partially restoring visual function. In particular, gene augmentation and targeted suppression of mutant BEST1 mRNA, combined with iPSC-based RPE replacement, may play a pivotal role in future treatment paradigms.

Keywords: Best vitelliform macular dystrophy, bestrophin-1, macular degeneration, gene therapy, stem cell therapy

Giriş

Hastalık, ilk olarak 1905 yılında Alman göz doktoru Friedrich Best tarafından tanımlanmıştır.¹ Best Vitelliform Maküler Distrofi (BVMD), tam penetrans göstermeyen ve değişken fenotipik ekspresyona sahip, otozomal dominant kalıtılan bir retina hastalığıdır.^{2,3} 'Dünya genelinde nadir görülen bir genetik bozukluk olmasına rağmen en yaygın monogenik maküler dejenerasyonlardan biridir. Aynı zamanda çocukluk çağı maküler distrofileri arasında ikinci en sık görülen ve en sık rastlanan otozomal dominant maküler distrofidir.⁴ BVMD, kromozom 11q12.3 lokusunda yer alan BEST1 (VMD2 olarak da bilinir) genindeki monoallelik varyantlardan kaynaklanır.^{5,6} BEST1 geni, temel olarak retinal pigment epitelinin (RPE) bazolateral plazma membranında bulunan integral bir membran proteini olan bestrofin-1'i kodlar. Bestrofin-1 proteininin, homopentamer yapıda kalsiyum duyarlı klorür kanalı (Ca²⁺- aktive Cl⁻ kanalı) olarak görev yaptığı düşünülür.^{7,8} Ayrıca, bestrofin-1'in transepitelyal iyon transportunu sağladığı, hücre içi kalsiyum sinyalizasyonunu ve RPE hücre hacmini düzenlediği ve subretinal alandaki homeostatik ortamı modüle ettiği düşünülmektedir.⁹⁻¹² Son çalışmalar, bestrofin-1'in RPE ve fotoreseptör (PR) hücreleri arasındaki etkileşimde ve RPE mikrovilluslarının yapısında da rol oynadığını göstermektedir.¹³

BEST1 genindeki mutasyonlarla ortaya çıkan ve topluca "bestrofinopatiler" olarak adlandırılan oküler fenotiplerin en sık karşılaşılanı otozomal dominant kalıtım gösteren Best Vitelliform Maküler Distrofi (BVMD)'dir.⁴ Bununla birlikte, BEST1 geni daha geniş bir hastalık yelpazesine ilişkilidir. Yetişkin Başlangıçlı Foveomaküler Vitelliform Distrofi (AFVD), BVMD'ye benzer özellikler göstermekle birlikte genellikle daha geç başlangıçlıdır ve daha hafif EOG bulgularına sahiptir.^{14,15} Otozomal Dominant Vitreoretinokoroidopati (ADVIRC) ve MRCS sendromu (mikrokornea, rod-kon distrofisi, katarakt ve posterior stafilmom) gibi durumlar ise gözün daha yaygın ve bazen gelişimsel anormalliklerini içerir; ADVIRC genellikle periferik retina, vitreus ve koroidi etkileyen bulgularla ve ön segment anomalileriyle seyrederken, MRCS sendromu benzer ancak sıklıkla daha şiddetli bir tablo çizer ve rod-kon distrofisini içerir.¹⁶⁻¹⁸ BEST1 genindeki bialelik mutasyonlar ise Otozomal Resesif Bestrofinopati (ARB)'ye yol açar; bu durum yaygın RPE değişiklikleri, subretinal sıvı ve ciddi EOG anormallikleriyle karakterize olup bestrofin-1'in null fenotipi olarak kabul edilir.¹⁶ Ayrıca, BEST1 genindeki bazı sekans varyantlarının az sayıda da olsa Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) tanısı almış hastalarda saptandığı

bildirilmiştir; ancak bu varyantların YBMD patogenezindeki rolleri henüz net değildir ve bazı olguların YBMD'yi taklit eden BVMD fenotipleri olabileceği düşünülmektedir.^{15,19} Benzer şekilde, BEST1 mutasyonlarının neden olduğu MRCS sendromu gibi tabloların bir bileşeni olan rod-kon distrofisi, Retinitis Pigmentosa (RP) olgularında görülen fotoreseptör kaybı türüyle benzerlikler taşır, ancak BEST1 mutasyonlarının tipik RP'nin doğrudan bir nedeni olup olmadığı konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.^{17,18}

Epidemiyoloji

BVMD nadir görülen genetik bir bozukluk olmasına rağmen dünya genelinde monogenik maküler dejenerasyonların en yaygın formlarından biri olarak kabul edilir.⁴ Hastalığın prevalansı farklı popülasyonlarda ve çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada prevalansın 100.000'de 0.8 ile 1.5 (yaklaşık 1/67.000 ila 1/125.000) arasında olduğu tahmin edilmiştir.²⁰⁻²² Amerika Birleşik Devletleri'nde, Minnesota'da yapılan bir araştırmada ise vitelliform distrofilerin prevalansı 1/5500, spesifik olarak BVMD prevalansı ise 1/16.500 ila 1/21.000 aralığında bulunmuştur; ancak bu çalışmada genetik tanı oranının düşük olması sebebiyle prevalansın daha yüksek hesaplandığı belirtilmiştir.²¹⁻²³ İsrail popülasyonunda yapılan kapsamlı bir çalışmada, BEST1 mutasyonlarına bağlı Best hastalığının tahmini prevalansı genel olarak 1/127.000 (100.000'de 0.78) olarak hesaplanmış; bu oranın Arap Müslümanlarda (1/76.000) Yahudilere (1/145.000) kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Klinik tanıya dayalı BVMD prevalansının üst sınırı ise İsrail'de 1/72.000 (100.000'de 1.38) olarak tahmin edilmiştir.²² Bu çalışma, İsrail'deki prevalansın Danimarka'dakine benzer, ancak ABD'deki çalışmada bildirilenden daha düşük olduğunu ortaya koymuştur.²² Orphanet gibi bazı veri tabanları BVMD için 1/5000 ile 1/67.000 arasında değişen daha geniş bir prevalans aralığı sunmaktadır.²⁴ Daha eski bir ABD çalışmasında ise prevalans 1/10.000 olarak belirtilmiştir.^{21,25} Bildirilen prevalans farklılıkları, çalışmalarda kullanılan metodolojilere, çalışılan popülasyonun genetik yapısına ve tanı kriterlerindeki farklılıklara bağlı olabilir.

Moleküler Biyoloji ve Patofizyoloji

BEST1 Geni ve Bestrofin-1 Proteini

BEST1 geni, kromozom 11q12.3 lokusunda yer alır ve yaklaşık 15 kb uzunluğunda bir genomik DNA bölgesini kapsar. Gen, 10'u protein kodlayan toplam 11 ekzon içerir.^{5,6} BEST1, esas olarak retina pigment epitelinin (RPE)

bazolateral plazma membranında bulunan 585 amino asitlik integral membran proteini bestrofin-1'i kodlar.^{2,5,6} Bu protein, zar boyunca dört transmembran alana sahip bir homopentamer yapısında bulunur.^{8,26,27}

RPE'de yüksek düzeyde eksprese edilen bestrofin-1, ayrıca böbrek, beyin, omurilik ve testis gibi organlarda da daha düşük seviyelerde eksprese edilir.^{6,14} BEST1 geninin RPE'ye özgü ekspresyonu, promotor bölgesindeki -154 ile -104 baz çifti arasında yer alan ve OTX2 ile MITF gibi transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı iki E-kutusu tarafından düzenlenir.²⁸⁻³⁰ İlginç olarak, bestrofin-1 ekspresyonu maküla dışı RPE'de makülaya göre daha yüksektir; bu da BEST1 mutasyonlarıyla ilişkili maküler fenotipin, maküladaki normal bestrofin-1 düzeyinin görece yetersizliğine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.²⁸⁻³⁰

Bestrofin-1'in Fizyolojik Fonksiyonları

Bestrofin-1'in RPE'deki temel fizyolojik görevi, hücre içi kalsiyum (Ca^{2+}) düzeyindeki artışla aktive olan bir klorür kanalı (Ca^{2+} -aktive Cl^{-} kanalı, CaCC) olarak işlev görmesidir.^{9,27,31} Bunun yanında, bikarbonat (HCO_3^{-}) gibi diğer anyonlara da geçirgenlik göstererek iyon dengesinin korunmasına katkı sağlar.^{32,33} Bestrofin-1, voltaj bağımlı Ca^{2+} kanallarını (Ca_v) düzenleyerek hücre içi kalsiyum sinyallemesini ve RPE hücre hacmini kontrol eder. Böylece subretinal boşlukta iyonik ve ozmotik dengeyi sürdürerek retina homeostazını destekler.^{34,35} Ayrıca bestrofin-1, RPE-fotoreseptör etkileşiminde, RPE apikal mikrovilluslarının yapısal bütünlüğünde, ve fagositoz gibi hücre içi olaylarda da önemli rol oynar.³⁶

Bestrofin-1'in yalnızca erişkin retinal fonksiyonlarda değil, gözün embriyonik gelişimi sırasında da önemli roller üstlendiğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır.^{17,18} ADVIRC, MRCS ve otozomal resesif bestrofinopati (ARB) olgularında bildirilen kısa aksiyel uzunluk ve açı kapanması benzeri bulgular, bestrofin-1'in koroid ve sklera gelişiminde kritik bir faktör olduğunu desteklemektedir.^{37,38}

Patofizyolojik Mekanizmalar

BEST1 gen mutasyonları, RPE ve fotoreseptörler arasındaki mikro dengeyi çeşitli şekillerde bozar. Normalde bu iki tabaka arasındaki yapısal bütünlük ve iyonik denge, RPE'nin hücre içi ve dışı iyon mikro çevresini korumasına bağlıdır.^{39,40} Bu sayede fotoreseptör dış segmentlerinin düzenli fagositozu gerçekleşir ve RPE-fotoreseptör arayüzünden koroide doğru sıvı taşınımı sağlanır.^{41,42}

BVMD ve AFVD olgularında bu denge bozulduğunda, nöroretina ile RPE arasında sıvı birikimi gelişir ve fotoreseptörler doğal destekleri olan RPE'den ayrılır.

Bunun sonucunda retinoid taşınımı ve fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu aksar.^{43,44} Bu süreçte dökülen dış segmentler, toksik otofloresan lipofuskin öncülleri içerir.^{39,45} RPE'nin fagositoz kapasitesinin azalması, bu toksik bileşenlerin oksidatif hasara neden olmasına yol açar.^{45,46}

Fagosite edilmemiş materyalin birikimi, fotoreseptörlerin doğrudan hasar görmesine ve RPE atrofisinden önce hücre kaybının başlamasına neden olabilir.^{45,47} Zamanla RPE, fagosite ettiği lipofuskin türevleriyle aşırı yüklenir; bu durum RPE fonksiyonunun bozulmasına ve nihayetinde RPE atrofisine yol açar.^{46,47}

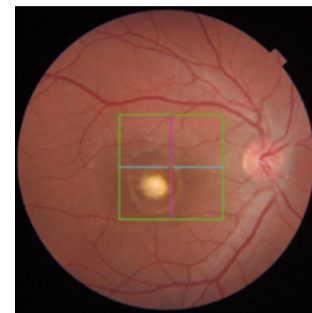
Bestrofin-1'in klorür kanal aktivitesi, hücre içi voltaj bağımlı kalsiyum (Ca^{2+}) kanalı aktivitesiyle yakından ilişkilidir. Fotoreseptör dış segmentlerinin RPE tarafından fagositozu ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi parakrin faktörlerin salgılanması, hücre içi Ca^{2+} düzeylerindeki değişimlere bağlıdır. Bu nedenle bestrofin-1, bu süreçlerin düzenlenmesinde anahtar bir düzenleyici rol oynar (Şekil 1).^{38,44}



Şekil 1: BEST Fiziopatogenez

Klinik Bulgular-Tanısal Değerlendirme

BVMD'nin en belirgin özelliği, RPE seviyesinde lipofuskin birikimi sonucu oluşan, tipik "yumurta sarısı" görünümündeki vitelliform lezyondur (Şekil 2). BVMD'nin klinik prezentasyonu oldukça değişkendir; hastalar genellikle görme keskinliğinde azalma, metamorfopsi, fotofobi veya gece görme zorluğu gibi semptomlarla başvurabilirler.⁴⁸ Bununla birlikte, bazı hastalar, özellikle hastalığın erken evrelerinde, asemptomatik olabilirler. Başlangıç yaşı da büyük farklılıklar gösterir; ilk dekadattan altıncı dekata kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak ortalama başlangıç yaşı genellikle dördüncü dekat olarak bildirilmektedir.^{25,49} Hastalarda sıklıkla hafif ila orta derecede hipermetropi saptanır.⁵⁰



Şekil 2: BVMD fundus fotoğrafı. Best Vitelliform Distrofi'de makulada klasik yumurta sarısı "vitelliform" fundus görünümü

BVMD'nin funduskopik görünümü zaman içinde karakteristik evrelerden geçer. Bu evreler Gass tarafından sınıflandırılmıştır (Tablo).^{1,25,50} Bu sınıflama, BVMD'nin tipik doğal seyrini tanımlar; ancak olgular arasında evre geçiş süreleri ve klinik bulgular değişkenlik gösterebilir.

BVMD lezyonlarının evrenmesi ve ilerlemesi bireyler arasında belirgin farklılıklar gösterebilir. Evrelerin her zaman sıralı bir düzen izlemediği, bazı olgularda ters yönde ilerleme ya da yıllar içinde ileri-geri evre değişimleri gözlenebileceği bildirilmiştir.⁴⁹ Aynı çalışmada, birçok hastanın her iki gözünde farklı evrelerde lezyonlar bulunabildiği de vurgulanmıştır.⁴⁹ Ayrıca birçok BVMD lezyonu aynı anda farklı evrelere ait özellikler de gösterebilmektedir.² İlginç olarak, skatrisyel evredeki gözlerde bile, belirgin merkezi skarlaşmaya rağmen görme keskinliğinin şaşırtıcı derecede iyi korunabildiği bildirilmiştir.^{25,49,53}

BVMD lezyonları her zaman merkezi maküla ile sınırlı kalmaz; bazı olgularda multifokal dağılım gösterebilir. Bu durumda, eksantrik lezyonlar sıklıkla optik diskin superonazalinde veya temporal vasküler arkadlar boyunca yerleşir.⁵⁴ Ayrıca, aynı BEST1 mutasyonunu taşıyan bireyler arasında bile hastalığın penetransı ve fenotipik ekspresyonu belirgin farklılık gösterebilir. Aynı aile içinde dahi asemptomatik taşıyıcılardan tipik BVMD'den multifokal BVMD formuna kadar değişen spektrumda klinik görünüm bildirilmektedir.^{54,55}

Elektrofizyolojik Testler

BVMD tanısında elektrofizyolojik testler önemli bir yer tutar. Elektrokülogram (EOG), BVMD için karakteristik olarak Arden oranında düşme; ışık pikinde ciddi bir azalma veya yanıtın tamamen kaybolması şeklinde bulgu verir.⁵⁰ Uzun bir süre, vitelliform lezyonları olan hastalarda anormal

bir EOG, BVMD tanısı koymak için mutlak bir ön koşul olarak kabul edilmiştir ve aynı zamanda asemptomatik taşıyıcıların saptanmasına da olanak tanımıştır. Ancak, çeşitli çalışmalar EOG'nin BEST1 mutasyonu taşıyıcılarında, hatta klinik olarak etkilenmiş bireylerde bile başlangıçta normal olabileceğini göstermiştir.^{54,56,57} Bu nedenle, BVMD'nin kesin klinik tanısının doğrulanması ancak BEST1 geninin mutasyon analizi ile mümkün olmaktadır.

Tam alan elektoretinografi (ERG) genellikle BVMD hastalarında normal sınırlardadır; hem fotopik hem de skotopik yanıtlar korunmuştur.^{54,57} Multifokal ERG (mfERG) ise BVMD hastalarının çoğunda anormal bulgular verir.⁵⁷⁻⁵⁹ Bu hastalarda, özellikle santral uyaran yanıtlarının amplitüdlerinde azalma ve implisit zamanlarında artış sıklıkla gözlenir.⁵⁷⁻⁵⁹

Multimodal Görüntüleme

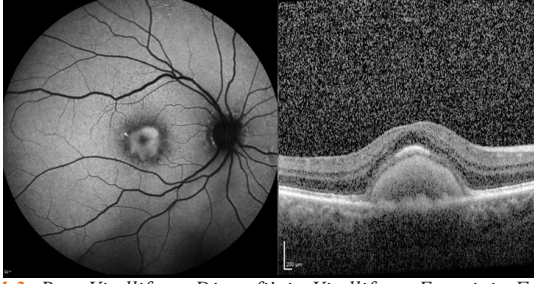
Fundus otofloresansı (FAF), RPE'deki lipofuskin birikimini ve atrofiyi değerlendirmede faydalıdır. Vitelliform ve psödohipopiyon evrelerindeki sarımsı materyal genellikle yoğun bir hiperotofloresans sinyali verirken, atrofik alanlar hipootofloresan olarak görülür (Şekil 3, 4).^{39,57,60} Bu otofloresan materyalin, A2E ve onun öncülleri ile türevleri gibi, vizüel siklusun atık ürünleri olan lipofuskinin toksik otofloresan bileşenlerinden oluştuğu düşünülmektedir.^{45,61} Hastalığın skatrisyel ve atrofik evrelerinde ise, RPE atrofisi ve/veya skar dokusu tarafından FAF sinyalinin engellenmesi ve ayrıca otofloresan materyalin kaybı nedeniyle azalmış FAF alanları daha belirgin hale gelir.^{39,62} BVMD lezyonlarındaki bu tür azalmış, düzensiz FAF sinyali genellikle daha düşük görme keskinliği ile ilişkilidir.^{60,63} FAF özellikle hastalığın progresyonunu izlemede değerli bir araç olarak kullanılmaktadır.^{62,63}

Tablo: Best vitelliform maküler distrofi'nin gass sınıflaması

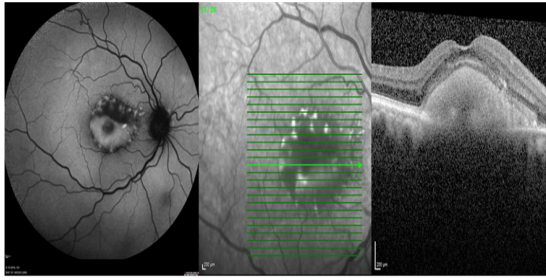
Evre	Funduskopik görünüm ve özellikler	Klinik bulgular
Evre 1-Previtelliform	Fovea genellikle normal görünür veya hafif RPE değişiklikleri izlenir.	Görme keskinliği genellikle normaldir. EOG tipik olarak anormaldir.
Evre 2-Vitelliform	Makülada keskin sınırlı, yuvarlak veya oval, homojen, sarı renkli "yumurta sarısı" benzeri lezyon bulunur.	Lezyon, RPE ile fotoreseptörler arasında biriken materyali içerir.
Evre 3-Psödohipopiyon	Vitelliform materyal yerçekimiyle alt kısımda birikir, üstte berrak sıvı tabakası oluşur.	Lezyonda sıvı-madde düzeyi gözlenir. Görme hafif azalabilir.
Evre 4-Vitellirüptif	"Yumurta sarısı" materyali parçalanır; sarımsı kümeler ve berrak alanlar birlikte bulunur.	Fundusta "karışık yumurta (scrambled egg)" görünümü tipiktir.
Evre 5-Atrofik	Vitelliform materyal ve sıvı rezorbe olur; RPE ve fotoreseptörlerde atrofi gelişir.	Genellikle kalıcı merkezi görme kaybı ile sonuçlanır.
Evre 6-Skatrisyel/neovasküler	Atrofik alanlarda subretinal fibrozis ve koroidal neovaskülarizasyon gelişebilir.	KNV %2-9 olguda bildirilmiştir; ani görme kaybına neden olabilir. ⁵¹⁻⁵³

RPE: Retina pigment epiteli, KNV: Koroid neovaskülarizasyonu

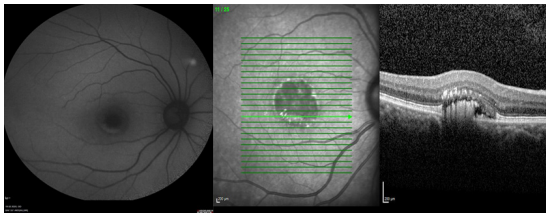
Optik koherens tomografi (OKT), lezyonun antero-posterior boyutlarını ve yapısını yüksek çözünürlükte gösterir.^{59,62,64,65} Vitelliform, psödohipopiyon ve vitellirüptif evrelerde, nörosensöriyel retinanın RPE'den dekolmanı görülür; bu dekolman alanı hiperreflektif vitelliform materyal ve/veya hiporeflektif şeffaf sıvı içerebilir (Şekil 5).^{59,62,64,65} Skar dokusu ve KNV de OKT'de hiperreflektif kitleler olarak izlenebilir.



Şekil 3: Best Vitelliform Distrofi'nin Vitelliform Evresinin FAF ve OKT görüntüleri. Sol tarafta; vitelliform evredeki hastanın düzgün sınırlı, hiperotofloresans veren FAF görüntüsü mevcuttur. Sağ tarafta aynı hastanın subretinal lipofuksin birikimini gösteren OKT görüntüsü mevcuttur



Şekil 4: Best Vitelliform Distrofi'nin Psödohipopiyon Evresinin FAF, IR ve OKT görüntüleri. Sol tarafta; üst yarıda lipoksin materyalinin absorpsiyonuna bağlı hipootofloresans mevcutken gravitasyonel olarak alt yarıda devam eden hiperotofloresans izlenmekte. Ortada yer alan infrared görüntüde ise üst yarıda dağınık ve 'hiperreflektif noktalar ve atrofiye uyan hiporeflektif alanlar, alt yarıda devam eden hiperreflektif materyal görünümüyle dikkat çekmekte. Sol tarafta alt yarıdan geçen OKT kesitinde subretinal alanda devam eden lipofuksin materyal izlenmektedir



Şekil 5: Best Vitelliform Distrofi'nin Vitellirüptif Evresinin FAF, IR ve OKT görüntüleri. Sol tarafta; üst yarıda lipoksin materyalinin absorpsiyonuna bağlı hipootofloresans halka görünümünün kenarlarında geriye kalan hiperotofloresans izlenmekte. Ortada yer alan infrared görüntüde ise atrofiye uyan hiporeflektif geniş alan ve alt yarıda minimal devam eden hiperreflektif materyal izlenmekte. Sol tarafta alt ise inferior sınırdan geçen OKT kesitinde subretinal alanda devam eden lipofuksin materyal ve komuslugunda RPE atrofi izlenmektedir

Hastalık Prognozu

BVMD'nin uzun dönem prognozu değişkendir. Previtelliform evredeki veya hafif RPE değişiklikleri olan hastalar uzun süre asemptomatik kalabilirken, vitelliform, psödohipopiyon ve vitellirüptif evrelerdeki lezyonlar birkaç yıl içinde birbirine dönüşebilir.^{49,63} Görme keskinliği genellikle hastalığın ileri evrelerine kadar nispeten iyi korunabilir; ancak erken başlangıçlı BMVD hastalarında ise özellikle dördüncü dekattan sonra ve skatrisyel/atrofik lezyonların varlığında görme keskinliğinde progresif bir düşüş yaşanabilir.^{25,49,57}

BMVD Genetik Bakış

BVMD fenotipi, otozomal dominant bir kalıtım modeli sergiler. BEST1 gen mutasyonlarının analizi, BVMD'nin klinik tanısını doğrulamak için günümüzde tek yöntemdir; özellikle BVMD'nin klinik bulgularına sahip bazı bireylerin normal EOG'ye sahip olabileceği ve sonrasında patojenik bir BEST1 varyantı taşıdığının ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Atipik BVMD vakalarında da genetik test ile doğrulama yapılmalıdır. BEST1 geninin klonlanması, 250'den fazla etkilenmiş bireyden oluşan 12 nesillik büyük bir İsveçli ailenin tanımlanmasıyla kolaylaşmıştır.⁶⁶ Hastalığa neden olan gen daha sonra bağlantı analizi ile kromozom 11q13'e haritalanmış ve 1998'de retinaya özgü ifade edilen bir sekans etiketinin (expressed sequence tag) pozisyonel klonlanmasıyla karakterize edilmiştir.^{5,6,67} BVMD'nin genetik olarak heterojen olabileceği öne sürülmüşse de, bu durum doğrulanmamıştır.⁶⁸ Pozitif aile öyküsü olan BVMD vakalarının neredeyse tamamında BEST1 geninde mutasyonlar saptanmaktadır.^{15,19,69} BEST1 mutasyonu negatif ve aile öyküsü olmayan vakalarının ise yanlış tanı almış olabileceği ya da fenokopi (çevresel veya başka genetik faktörlerle oluşan benzer görünüm) olabileceği düşünülmektedir.^{15,19}

Günümüzde, BVMD'de 300'den fazla farklı BEST1 mutasyonu rapor edilmiştir. Bu durum önemli bir klinik heterojeniteye yol açmaktadır; bu nedenle BVMD'de genotip-fenotip korelasyonlarını daha iyi anlamak için kapsamlı genetik analiz ve klinik muayeneler gereklidir. BVMD'de tanımlanan mutasyonların büyük çoğunluğu (%92) proteinin N-terminal yarısında yer alan yanlış anlamlı (missense) mutasyonlardır.⁷⁰ BVMD'de nadiren bir anlamsız (nonsense) mutasyon,⁷¹ bir splice bölgesi mutasyonu,¹⁵ iki çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu^{72,73} ve üç adet çerçeve içi (in-frame) delesyon bildirilmiştir.^{6,15,19} Bu son grup mutasyonlardan sadece 1529del çerçeve içi delesyonu ve 1574delCA çerçeve kayması mutasyonu, iyi tanımlanmış,

sıkı klinik dahil etme kriterlerine sahip vakalarda ve ayrıca pozitif BVMD aile öyküsü olan ailelerde bulunmuştur.^{6,72}

Genetik çalışmaların çoğu Batı ülkelerinde yapılmış olup, BEST1 mutasyonları oldukça heterojendir; ancak bazı mutasyonlar (Thr6Pro, Arg25Trp, Arg218Cys, Tyr227Asn, Arg243Val, Ile295del, Glu300Asp, Asp301Glu ve Asp302Asn) sık görülmekte ve etnik kökene özgü dağılım gösterebilmektedir. Örneğin; Thr6Pro mutasyonu Hollandalılarda, Asp302Asn (%44,4) mutasyonu Danimarkalılarda ve Arg25Trp (%36,8) mutasyonu ise İtalyanlarda özellikle sıktır ve bu durum bir kurucu etkiye “founder effect” bağlı olabilir.^{5,20,54,74} BEST1 mutasyonlarının çoğunluğu (%61) tek bir aileye özgü olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, yedi mutasyon (Thr6Pro, Arg218Cys, Tyr227Asn, Ala243Val, Ile295del, Glu300Asp, Asp301Glu) üçten fazla ailede saptanmıştır ve bu durum bazı mutasyonların daha yaygın olduğunu göstermektedir.^{5,6,14,15,72,73}

Asya popülasyonlarındaki BEST1 genetik çalışmaları ise sınırlıdır (Çinli, Japon ve Koreli popülasyonlarda çalışmalar mevcuttur).⁷⁵⁻⁷⁸ Asyalı BVMD hastalarındaki BEST1 mutasyon spektrumunun Batılı hastalardan farklı olduğu görülmektedir.⁷⁹ Örneğin, Çinli hastalarda altı yeni yanlış anlamlı mutasyon (Thr2Asn, Leu75Phe, Ser144Asn, Arg255Trp, Pro297Thr ve Asp301Gly) ve daha önce bildirilmiş bir mutasyon (Arg218Cys) tanımlanmıştır.⁷⁷ Çin’de yapılan geniş bir kohort çalışmasında 13’ü yeni olmak üzere 39 farklı hastalık yapıcı BEST1 varyantı bulunmuştur; bunların 23’ü BVMD, 14’ü ARB ile ilişkili bulunmuştur ve BVMD mutasyonlarının çoğu (%97,78) yanlış anlamlı mutasyonlardır.⁸⁰ Bu bulgular, Asya’daki BEST1 genetik varyasyon spektrumunu genişletmekte ve BVMD hastaları için genetik danışmanlık açısından değerli olmaktadır.⁷⁹

Klinik ve genetik olarak heterojen bir durum olan multifokal vitelliform distrofi vakalarının yaklaşık %60’ı BEST1 mutasyonlarından kaynaklanabilir.⁵⁴ Bugüne kadar, yedi yanlış anlamlı (missense) mutasyon (Thr6Pro, Ser16Tyr, Arg92Ser, Ala195Val, Tyr227Asn, Asn296Lys ve Phe298Ser), bir çerçeve içi delesyon (Asp302_Asp304del) ve bir çerçeve içi insersiyon (Lys194_Ala195insVal) olmak üzere dokuz mutasyon multifokal vitelliform distrofi ile ilişkilendirilmiştir.^{54,57,81} Bu mutasyonların çoğu aynı zamanda tek odaklı, merkezi BVMD ve/veya AFVD hastalarında da görülmüştür; bu da BEST1 ilişkili multifokal vitelliform distrofinin, BVMD ve/veya AFVD’nin multifokal bir varyantı olduğunu düşündürmektedir.

Genotip-Fenotip Korelasyonu

BEST1 genindeki mutasyonlar ile ortaya çıkan oküler fenotipler arasında genotip-fenotip korelasyonları karmaşık

bir tablo sergilemekle birlikte, bazı önemli eğilimler ve spesifik ilişkiler gözlemlenmiştir. Bu konu, hastalığın anlaşılması ve prognoz tahmini açısından büyük önem taşımaktadır.

En temel ayrım, mutasyonun tipi ve kalıtım paterni ile ilgilidir. Genel olarak, BVMD ve AFVD gibi otozomal dominant kalıtılan fenotiplerin neredeyse tamamı (yanlış anlamlı) missense mutasyonlardan kaynaklanırken, otozomal resesif bestrofinopati ise genellikle homozigot veya bileşik heterozigot nonsense, çerçeve kayması (frameshift) veya bazı yanlış anlamlı mutasyonlar sonucu oluşan null fenotipi temsil eder.^{22,70} ADVIRC ve MRCS sendromu gibi daha yaygın oküler gelişimsel bozukluklara yol açan mutasyonlar ise sıklıkla BEST1 geninin pre-mRNA’sının anormal şekilde kesilip birleştirilmesine (splicing) neden olarak çerçeve içi (in-frame) delesyonlara veya duplikasyonlara yol açar.¹⁶ Bu splicing mutasyonları genellikle CERES (composite exonic regulatory element of splicing) olarak adlandırılan ekzonik düzenleyici bölgeleri etkiler.^{82,83}

BVMD ile ilişkili (yanlış anlamlı) missense mutasyonlar, bestrofin-1 proteininin belirli bölgelerinde kümelenme eğilimindedir. Özellikle proteinin N-terminal yarısında, RPE plazma membranına yakın veya içinde yer alan bölgeler mutasyonlar için sıcak noktalar olarak kabul edilir. Bu bölgelerin, proteinin klorür kanalı fonksiyonu ve/veya kalsiyum kanalı modülasyonu için kritik olduğu düşünülmektedir.² Örneğin, proteinin C-terminalinde yer alan ve kalsiyum bağlanması için önemli olan 293-308 ve 312-323 AA bölgelerindeki mutasyonlar, normal kalsiyum bağlanmasını bozarak klorür akımını ortadan kaldırır veya büyük ölçüde azaltır.

Protein boyunca korunmuşluk düzeyi de mutasyonların dominant veya resesif kalıtım göstermesiyle ilişkili bulunmuştur. Özellikle N-terminaldeki hücre içi bölgeler (IC1), ikinci ve üçüncü transmembran bölgeler (TM2, TM3) ve son hücre içi bölgenin (IC3) bir kısmı gibi yüksek derecede korunmuş alanlardaki yanlış anlamlı mutasyonların %90’ından fazlası dominant hastalığa neden olmaktadır. Buna karşılık, daha az korunmuş olan TM1, hücre dışı bölge EC1 ve TM4 gibi alanlardaki yanlış anlamlı mutasyonlar daha yüksek oranda resesif hastalığa yol açmaktadır. Çerçeve kayması, nonsense ve splicing mutasyonları genellikle resesif hastalığa neden olurken, özellikle IC3 bölgesindeki (AA 288-323) çerçeve kayması mutasyonları dominant hastalığa da yol açabilmektedir.

Bazı spesifik mutasyonlar ve fenotipik sonuçları daha detaylı incelenmiştir: p.Ala243Val mutasyonu genellikle p.Arg218Cys ve p.Arg218His mutasyonlarına kıyasla daha hafif bir BVMD fenotipiyle, daha geç başlangıç yaşıyla, yaşa göre düzeltilmiş daha iyi görme keskinliğiyle ve daha az ilerlemiş Gass evreleriyle ilişkilendirilmiştir.²² Hollanda

popülasyonunda sık görülen Thr6Pro mutasyonu ise, muhtemelen bir kurucu etkiye bağlı olarak, asemptomatik EOG anormallikinden multifokal vitelliform distrofisine kadar değişen fenotiplere yol açabilir.⁵⁴

Bununla birlikte, BEST1 ile ilişkili hastalıklarda genotip-fenotip korelasyonları her zaman net değildir. Aynı BEST1 mutasyonunu taşıyan aynı aile içindeki bireylerde bile belirgin derecede değişken penetrans (hastalığın ortaya çıkma olasılığı) ve ekspresyon (hastalığın şiddeti ve özellikleri) gözlenmektedir.^{54,55} Bazı hastalarda hiçbir zaman fundus değişiklikleri izlenmezken, genetik olarak BMVD tanısı alıp normal EOG'ye sahip hastalar dahi mevcuttur.^{3,56} Örneğin, Ile295del ve Asn99Lys gibi bazı mutasyonlar azalmış penetrans gösterebilir.³ Bu değişkenliğin kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da, diğer genetik düzenleyicilerin (örneğin, BEST1 ekspresyonunu modüle edebilen OTX2, MITF ve CRX gibi transkripsiyon faktörleri) ve çevresel faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir.^{29,30,69} Bu karmaşıklık, belirli bir mutasyonun neden bazı bireylerde BVMD'ye, bazılarında ise AFVD'ye yol açtığının tam olarak açıklanmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, her hasta için detaylı klinik değerlendirme ile birlikte genetik analizin yapılması, hem doğru tanı konulması hem de potansiyel prognoz hakkında daha iyi bir fikir edinilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Tedavi Seçenekleri ve Geleceğe Yönelik Çalışmalar

Gen Terapisi

BVMD gibi BEST1 geni mutasyonlarından kaynaklanan hastalıklarda terapötik müdahalenin öncelikli hedefi, fotoreseptörler ile RPE arasındaki normal teması yeniden sağlamak olmalıdır. Tedavinin temel amacı, RPE hücrelerindeki birincil kanalopatiji düzelterek hastalığın ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak ve ideal olarak kaybedilen görme fonksiyonunu kısmen de olsa geri kazandırmaktır. Gözün anatomik yapısı, göreceli immün ayrıcalığı ve tedavi etkilerinin non-invaziv yöntemlerle izlenebilir olması, gen ve hücre tedavileri için ideal bir hedef organ olmasını sağlamaktadır. Ancak, sadece anatomik temasın düzeltilmesi yeterli olmayabilir, çünkü BEST1 mutasyonlarının RPE içindeki süreçleri de etkileyerek hasara yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle, mutant bestrofin-1'in zararlı etkisini ortadan kaldırmak daha tercih edilebilir bir yaklaşımdır. Bestrofinopatilerde, özellikle BVMD'de, merkezi fotoreseptörlerin subretinal sıvıya rağmen on yıllarca canlı kalabilmesi ve hastaların çoğunda hastalığın yavaş ilerlemesi, BEST1 mutasyonlarına yönelik gen tedavisinin başarıyla uygulanabileceği geniş bir zaman aralığı sunmaktadır.

BEST1 gen tedavilerinde temel strateji, viral vektörler, özellikle adeno-ilişkili virüs (AAV) aracılığıyla veya DNA nanopartikülleri gibi viral olmayan taşıyıcılar kullanılarak RPE hücrelerine fonksiyonel BEST1 geninin bir kopyasının ulaştırılmasıdır (gen augmentasyonu).^{84,85} Bu yaklaşım, özellikle yeterli miktarda vahşi tip (wild-type) proteinin kaybıyla sonuçlanan BEST1 mutasyonlarının neden olduğu haployetmezlik fenotiplerinde veya ARB gibi resesif, fonksiyon kaybı allellerinin neden olduğu durumlar için uygundur.^{86,87} Nitekim, BEST1 mutasyonlarına sahip köpeklerde (canine multifocal retinopathy-cmr modeli) yapılan çığır açıcı bir çalışmada, AAV2 vektörü ile subretinal BEST1 gen tedavisi uygulanmış ve bu tedavinin sadece klinik olarak belirgin subretinal lezyonları değil, aynı zamanda RPE-fotoreseptör arayüzündeki yaygın mikrokolmanları da düzelttiği gösterilmiştir.¹³ Bu çalışmada, hem köpek hem de insan BEST1 transgenlerinin kullanıldığı tedaviler, RPE-fotoreseptör kompleksi arasındaki normal teması yeniden kurmuş ve bu kritik arayüzdeki sito-mimarinin restorasyonunu sağlamıştır.¹³ Tedavinin uzun süreli kalıcılığı ve farklı BEST1 genotiplerinde başarılı olması, insanlarda klinik uygulamalara geçiş için önemli bir temel oluşturmuştur.

BVMD gibi otozomal dominant bestrofinopatilerin çoğu, mutant proteinin vahşi tip proteinin fonksiyonunu bozduğu (dominant-negatif etki) bir mekanizmayla ortaya çıkar. Bu durumlarda, sadece vahşi tip BEST1 geninin eklenmesi yeterli olmayabilir; mutant mRNA'nın RNA interferaz (RNAi) veya ribozimler gibi tekniklerle yok edilmesi veya CRISPR-Cas9 gibi gen düzenleme teknolojileriyle mutant allelin etkisiz hale getirilmesi gerekebilir.^{84-86,88}

Gen tedavisi uygulamalarında, yeterli transdüksiyon ve transfeksiyon verimliliğinin sağlanması, uzun süreli ve stabil gen ekspresyonu, terapötik ajanın güvenli bir şekilde uygulanması ve potansiyel immün yanıtlardan kaçınılması gibi zorluklar devam etmektedir.^{86,87} Ayrıca, BEST1 mutasyonlarında sıkça gözlenen azalmış penetrans ve değişken ekspresyon, kimlerin ve ne zaman tedavi edileceği konusunda dikkatli değerlendirmeler yapılmasını gerektirmektedir. Özellikle viral vektörler kullanıldığında potansiyel ciddi yan etkiler olabileceği için, gen tedavisinin güvenli ve etkili şekilde uygulanabilmesi amacıyla sıkı dahil etme kriterlerinin geliştirilmesi açıkça gereklidir.^{89,90} İnsanlarda biallelik BEST1 mutasyonlarının (ARB) neden olduğu retina laminasyon defektleri, ciddi fotoreseptör duyu kaybı ve retinoid döngüsünde yavaşlama gibi bulgular, bu hastalarda da gen tedavisinin potansiyel faydalarını ve zorluklarını ortaya koymaktadır.⁸⁹ Köpek modelindeki makro ve mikro-dekolmanların RPE-fotoreseptör arayüzündeki sito-mimarinin restorasyonu yoluyla düzeltilmesinin insanlara başarılı bir şekilde çevrilmesi, bestrofinopatili

hastalarda görme fonksiyonunun iyileştirilmesi ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesi açısından umut vadetmektedir.¹³

Kök Hücre Tedavileri

Uyarılmış pluripotent kök hücre (iPSC) teknolojisinin gelişimi; hastalıklı veya hasar görmüş dokuların, immün rejeksiyon sorunları olmaksızın sağlıklı, otolog dokularla değiştirilebilmesi gibi heyecan verici bir olasılık sunmaktadır.⁹¹ Başlangıçta iPSC'lerin embriyonik kök hücrelerden (ESC) farklı olabileceği ve transplantasyon için daha az uygun olabileceğine dair endişeler bulunsada, daha güncel çalışmalar iPSC'ler ile ESC'lerin büyük ölçüde benzer ve hatta tamamen aynı olabileceğini göstermiştir.^{92,93}

RPE'ye özgü transplantlar açısından, iPSC'lerden elde edilen RPE (iPSC-RPE) hücre tabakaları, katı klinik kullanım gereksinimlerini karşılayacak şekilde optimize edilmiştir. Herhangi bir yapay iskele olmaksızın tek katmanlı olarak üretildiğinde, iPSC-RPE tabakalarının maymunlara yapılan otolog transplantasyonu, tümör oluşumu veya immün rejeksiyon sorunları olmaksızın güvenli bir şekilde gerçekleştirilmiştir.⁹⁴ Kalıtsal bir retina dejenerasyon modeli olan distrofik farelere iPSC-RPE transplantasyonu, ERG yanıtlarını restore etmek ve dış nükleer tabaka kalınlığını artırmak için yeterli olmuştur.⁹⁴ MHC uyumlu maymun modellerinde, iPSC-RPE allogreftlerinin transplantasyonu da herhangi bir rejeksiyon belirtisi olmaksızın güvenle yapılmıştır.⁹⁵ Japonya'da RIKEN Enstitüsü tarafından yürütülen ve eksüdatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan 70 yaşındaki bir kadın hastanın iPSC türevli hücrelerin ilk insan alıcısı olduğu otolog iPSC-RPE transplantasyonunu içeren bir klinik çalışma başlatılmıştır; bir yıl sonra hastada herhangi bir olumsuz etki gözlenmemiştir.⁹⁶

iPSC-RPE transplantasyonunun güvenli kabul edilmesi, bu terapötik yaklaşımı bestrofinopatiler için de çekici bir seçenek haline getirmiştir. Hasarlı veya disfonksiyonel RPE'nin sağlıklı RPE ile değiştirilmesi, BVMD, AVMD, ARB, ADVIRC ve RP gibi hastalıkları hafifletebilir veya tamamen iyileştirebilir. Otolog transplantlar için temel endişe, üretilen iPSC-RPE'nin, türetildikleri hastadaki aynı hastalık yapıcı mutasyonu taşıyacak olmasıdır. Bu durumu düzeltmek için, iPSC-RPE hücrelerindeki BEST1 mutasyonu veya mutasyonları, CRISPR(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)/Cas9 (CRISPR-associated) veya TALENs (Transcription activator-like effector nucleases) gibi gen düzenleme teknolojileriyle düzeltilir.^{97,98} Genetik modifikasyonun ardından, sağlıklı, hastadan türetilmiş iPSC-RPE'ler daha sonra transplante edilebilir ve sağlıklı RPE'yi değiştirmek veya desteklemek için kullanılabilir. Bu terapötik yolun önemli bir umut vaat ettiği düşünülmektedir. Nitekim, BEST1 geninde mutasyon taşıyan Best hastalığı olan hastalardan,

Sendai virüsü gibi entegrasyonsuz yöntemler kullanılarak periferik kan mononükleer hücrelerinden veya deri fibroblastlarından başarılı bir şekilde iPSC hatları (örneğin, TVGH-iPSC-012-04, FRIMO006-A, FDEENTI002-A) üretilmiştir.⁹⁹⁻¹⁰¹ Bu üretilen iPSC'ler, hastalık yapıcı DNA mutasyonunu korumakta, pluripotent belirteçlerini ifade etmekte ve üç germ tabakasına farklılaşabilmektedir. Best hastalığına özgü bu iPSC hatlarının, hastalığın patolojik fenotiplerini değerlendirmek, hastalığın patogenezi incelemek, ilaç keşfi ve kişiselleştirilmiş tıp için güçlü in vitro modeller sunduğu düşünülmektedir.

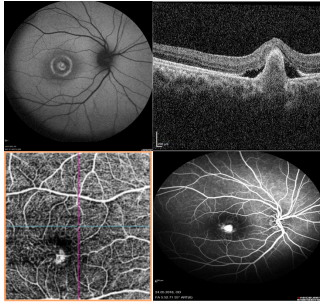
Farmakolojik ve Destekleyici Tedaviler

Bestrofinopatiler için mevcut farmakolojik tedaviler sınırlı olup, çoğunlukla semptomatik ve destekleyici yaklaşımlar uygulanmaktadır. Son yıllarda, özellikle mutant bestrofin-1 proteininin katlanması ve stabilitesini iyileştirmeye yönelik küçük moleküller ön plana çıkmıştır. Bu yaklaşımlardan biri, kimyasal şaperon olarak görev yapan veya protein katlanmasını ve hücre içi trafiğini düzenleyen küçük moleküllerin kullanılmasıdır. Bu alandaki en umut verici ajanlardan biri sodyum fenilbutirat (4PBA)'dır. 4PBA'nın, mutant bestrofin-1 proteinlerinin global ve plazma membranı ekspresyonunu artırarak ve klorür kanalı fonksiyonlarını restore ederek hem otozomal dominant BVMD hem de otozomal resesif bestrofinopati ile ilişkili mutantların etkilerini düzeltebildiği gösterilmiştir.^{102,103} Özellikle, BVMD (p.L234V, p.N296S, p.Y85H, p.R218C, p.K30R) ve ARB (p.M325T, p.R255Q) hastalarından türetilen iPSC kaynaklı RPE hücrelerinde, 4PBA tedavisinin mutant bestrofin-1 kanal fonksiyonunu vahşi tip düzeyine kadar iyileştirebildiği bildirilmiştir.^{102,103}

Buna benzer yapıda bir bileşik olan 2-naftoksiaketik asit (2-NOAA) da *BEST1* mRNA transkripsiyonunu artırarak protein ekspresyonunu yükseltmiştir.¹⁰² Bu bileşik de hem BVMD hem de ARB mutantlarının kanal fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu çalışmalar, 4PBA ve 2-NOAA gibi küçük moleküllerin, farklı etki mekanizmalarıyla olsa da, hem dominant hem de resesif bestrofinopatilerde mutant bestrofin-1 fonksiyonunu düzeltebileceğini ve bu hastalıklar için umut verici tedavi adayları olabileceğini göstermektedir.¹⁰²

Diğer potansiyel farmakolojik yaklaşımlar arasında, BVMD iPSC-RPE modelinde fotoreseptör dış segment yıkım oranlarını etkilediği gösterilen valproik asit ve rapamisin gibi ilaçlar da bulunmaktadır. Bu tür ilaç tedavileri, özellikle gen ve hücre tedavilerinin maliyeti ve uygulanabilirliği göz önüne alındığında, önemli alternatifler veya tamamlayıcı tedaviler sunabilir. Ancak, bu küçük moleküllerin etkinliğinin ve güvenliğinin daha fazla in vivo çalışma ve klinik araştırmalarla doğrulanması gerekmektedir.

BVMD'ye eşlik eden KNVM nadir görülse de (%2-9), bu olgularda intravitreal anti-VEGF ajanlar etkili olabilmektedir (Şekil 6). Ranibizumab, aflibercept gibi ajanların kullanıldığı vaka serilerinde, tedavi sonrası subretinal sıvının gerilediği, KNV aktivitesinin azaldığı ve bazı hastalarda görme keskinliğinde artış sağlandığı bildirilmiştir.^{51-53,104} Anti-VEGF tedavileri, BVMD'nin patofizyolojisini değiştirmekten ziyade neovasküler komplikasyonların kontrolü açısından klinik değere sahiptir. Bu nedenle BVMD'ye eşlik eden aktif CNV saptanan hastalarda, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları uygun bir destekleyici yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 6: Best Vitelliform Distrofi'nin Neovasküler Evresinin FAF, FFA, OKTA ve OKT görüntüleri. Sol üst tarafta; hiperotofloresans halka ve santralde artık lipofuksine bağlı hiperotofloresans görünüm. Sağ üstte yer alan OKT görselinde subRPE yerleşimli membran ve subretinal sıvı izlenmekte. Sol alt OKTA görüntüsünde KNVM izlenirken, sağ altta yer alan geç dönem FFA'da sınırları bozan sızıntı tarzda hiperfloresans izlenmektedir.

Güncel ve Devam Etmekte Olan Çalışmalar

Son yıllarda BVMD tedavisi hastalığın moleküler düzeyde tedavi edilmesi hedefine yönelmiştir. *BEST1* genine özgü gen tedavisi yaklaşımlarının klinik aşamaya geçiş hazırlıkları sürerken, RPE hücre replasmanı temelli çalışmalar da artan bir ivme kazanmıştır. Bu araştırmalar, hem gen ekspresyonunun yeniden sağlanması hem de fonksiyonel RPE tabakasının replasmanı yoluyla hastalığın ilerleyişini durdurmayı hedeflemektedir.

Aşağıda, BVMD veya RPE disfonksiyonuyla ilişkili güncel ve devam eden klinik araştırmalar özetlenmiştir:

OPGx-BEST1 Gen Tedavisi (NCT07185256)

Bu çalışma, Opus Genetics tarafından yürütülmekte olup, *BEST1* genindeki patojenik varyantların neden olduğu BVMD ve otozomal resesif bestrofinopatilerde gen ekspresyonunu yeniden kazandırmayı amaçlamaktadır. Subretinal olarak uygulanan AAV tabanlı gen transferi ile *BEST1* proteininin RPE'de yeniden sentezlenmesi hedeflenmektedir. 2025 yılı itibarıyla IND onayı alınmış, Faz 1/2 klinik denemenin başlatılma hazırlıkları sürmektedir. Çalışma, güvenlik, tolere edilebilirlik ve erken etkinlik sinyallerini değerlendirecektir.¹⁰⁵

BEST1 Vitelliform Maküler Distrofi-Doğal Seyir Çalışması (NCT05809635)

Columbia University (S.H. Tsang) tarafından yürütülen bu prospektif gözlemsel çalışma, *BEST1* mutasyonu taşıyan bireylerde hastalığın doğal klinik seyrini, ilerleme hızını ve fenotipik çeşitliliğini belgelemeyi amaçlamaktadır. Çalışma, gelecekteki gen ve hücre temelli tedavi denemeleri için klinik ve yapısal biyobelirteçlerin belirlenmesine zemin hazırlamaktadır. 2025 yılı itibarıyla aktif olarak hasta kaydı devam etmektedir.¹⁰⁶

Otojen iPSC-RPE Transplantasyonu (NCT04339764)

Bu erken faz çalışma, indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) kaynaklı RPE hücrelerinin subretinal transplantasyonu ile RPE fonksiyonunun yeniden kazanılabilirliğini araştırmaktadır. Hastaların kendi hücrelerinden türetilen iPSC'lerin kullanılması, immünolojik uyumsuzluk riskini ortadan kaldırmayı hedeflemektedir. Çalışma halen devam etmektedir ve öncelikli olarak güvenlik ve uygulanabilirlik verilerini değerlendirmektedir.¹⁰⁷

iPSC-RPE Transplantasyonu Güvenlik/Etkinlik Çalışması (NCT05445063)

Benzer şekilde, bu çalışma da otojen iPSC-RPE hücre naklinin güvenlik profilini ve erken etkinlik bulgularını incelemektedir. Subretinal transplantasyon sonrası RPE tabakasının bütünlüğü ve görsel fonksiyonlardaki değişim, yapısal ve fonksiyonel görüntüleme testleriyle izlenmektedir. Çalışma erken faz aşamasındadır ve 2025 itibarıyla aktif olarak sürmektedir.¹⁰⁸

Sonuç

BVMD, *BEST1* gen mutasyonlarına bağlı olarak gelişen, RPE disfonksiyonu ve fotoreseptör etkileşim bozukluğu ile karakterize otozomal dominant kalıtsal bir maküler distrofidir. Tanıda klinik bulguların yanı sıra EOG ve OKT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılsa da, *BEST1* genetik analizi kesin tanı için kritik öneme sahiptir. Hastalığın patofizyolojisi, RPE-fotoreseptör arayüzünde iyonik dengenin bozulmasına ve bestrofin-1 proteininin fonksiyon kaybına dayanır. Bu durum BVMD'yi yalnızca bir yapısal makülopati değil, aynı zamanda iyon kanal regülasyon bozukluğuna dayalı bir kanalopati modeli haline getirmektedir. Mevcut tedaviler çoğunlukla destekleyici ve komplikasyon yönetimine yöneliktir; ancak son yıllarda AAV aracılı gen augmentasyonu, iPSC-türevli RPE transplantasyonu ve kimyasal şaperon tedavileri (4PBA, 2-NOAA) gibi yenilikçi stratejiler, nedene yönelik tedavi potansiyeli sunmaktadır. Bu yenilikçi tedavi yöntemlerinin

etkinliği ve güvenliği devam eden araştırmalarla netleşecek olsa da, BVMD hastalarının görme prognozunu iyileştirme potansiyelleri yüksektir. BVMD'ye eşlik eden koroidal neovaskülarizasyon olgularında anti-VEGF ajanlarının etkinliği de bu süreçte önemli bir klinik katkı sağlamıştır. Gelecekteki araştırmaların, genotip-fenotip ilişkilerini daha iyi tanımlayarak kişiselleştirilmiş gen ve hücre temelli tedavilere odaklanması beklenmektedir. Bu yaklaşımlar, BVMD'nin seyrini değiştirme ve hastaların uzun dönem görsel prognozunu iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bu derlemenin amacı, BVMD moleküler patogenezi, klinik özelliklerini ve güncel tedavi yaklaşımlarını bütüncül bir bakış açısıyla sunmaktır. Çalışma, literatürdeki güncel veriler ışığında BEST1 geninin yapısı, fonksiyonel bozuklukları ve bunların klinik yansımaları arasındaki ilişkiyi özetlemekte; ayrıca gen, hücre ve farmakolojik temelli tedavi stratejilerinin mevcut durumunu ve gelecekteki potansiyelini tartışmaktadır. Bu yönüyle derleme, BVMD'nin tanısal değerlendirmesi ve terapötik yönetiminde klinik karar süreçlerine ve araştırma yönelimlerine katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Açıklama

Herhangi finansal ilintim bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- Best F. Über eine hereditäre Maculaaffection: Beitrag zur Vererbungslehre. *Z Augenheilkd.* 1905;13:199-212.
- Boon CJ, Klevering BJ, Leroy BP, Hoyng CB, Keunen JE, den Hollander AL. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(3):187-205. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.04.002
- Wabbel B, Preising MN, Kretschmann U, Demmler A, Lorenz B. Genotype-phenotype correlation and longitudinal course in ten families with Best vitelliform macular dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(11):1453-66. doi:10.1007/s00417-006-0286-6
- Laich Y, Georgiou M, Fujinami K, et al. Best vitelliform macular dystrophy natural history study report 1: clinical features and genetic findings. *Ophthalmology.* 2024;131(7):845-854. doi:10.1016/j.ophtha.2024.01.027
- Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B, et al. Identification of the gene responsible for best macular dystrophy. *Nat Genet.* 1998;19(3):241-247. doi:10.1038/915
- Marquardt A, Stöhr H, Passmore LA, Krämer F, Rivera A, Weber BH. Mutations in a novel gene, VMD2, encoding a protein of unknown properties cause juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best's disease). *Hum Mol Genet.* 1998;7(9):1517-1525. doi:10.1093/hmg/7.9.1517
- Marmorstein AD, Kinnick TR, Stanton JB, Johnson AA, Lynch RM, Marmorstein LY. Bestrophin-1 influences transepithelial electrical properties and Ca²⁺ signaling in human retinal pigment epithelium. *Mol Vis.* 2015;21:347-59.
- Marmorstein AD, Marmorstein LY, Rayborn M, Wang X, Hollyfield JG, Petrukhin K. Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (VMD2), localizes to the basolateral plasma membrane of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(23):12758-12763. doi:10.1073/pnas.220402097
- Hartzell HC, Qu Z, Yu K, Xiao Q, Chien LT. Molecular physiology of bestrophins: multifunctional membrane proteins linked to best disease and other retinopathies. *Physiol Rev.* 2008;88(2):639-672. doi:10.1152/physrev.00022.2007
- Neusser R, Müller C, Milenkovic VM, Strauss O. The presence of bestrophin-1 modulates the Ca²⁺ recruitment from Ca²⁺ stores in the ER. *Pflugers Arch.* 2010;460(1):163-175. doi:10.1007/s00424-010-0840-2
- Milenkovic A, Brandl C, Milenkovic VM, et al. Bestrophin 1 is indispensable for volume regulation in human retinal pigment epithelium cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(20):E2630-E2639. doi:10.1073/pnas.1418840112
- Guziewicz KE, Sinha D, Gómez NM, et al. Bestrophinopathy: an RPE-photoreceptor interface disease. *Prog Retin Eye Res.* 2017;58:70-88. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.01.005
- Guziewicz KE, Cideciyan AV, Beltran WA, et al. BEST1 gene therapy corrects a diffuse retina-wide microdetachment modulated by light exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(12):E2839-e2848. doi:10.1073/pnas.1720662115
- Allikmets R, Seddon JM, Bernstein PS, et al. Evaluation of the Best disease gene in patients with age-related macular degeneration and other maculopathies. *Hum Genet.* 1999;104(6):449-453. doi:10.1007/s004390050986
- Krämer F, White K, Pauleikhoff D, et al. Mutations in the VMD2 gene are associated with juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (best disease) and adult vitelliform macular dystrophy but not age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet.* 2000;8(4):286-292. doi:10.1038/sj.ejhg.5200447
- Burgess R, Millar ID, Leroy BP, et al. Biallelic mutation of BEST1 causes a distinct retinopathy in humans. *Am J Hum Genet.* 2008;82(1):19-31. doi:10.1016/j.ajhg.2007.08.004
- Reddy MA, Francis PJ, Berry V, et al. A clinical and molecular genetic study of a rare dominantly inherited syndrome (MRCS) comprising of microcornea, rod-cone dystrophy, cataract, and posterior staphyloma. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(2):197-202. doi:10.1136/bjo.87.2.197
- Yardley J, Leroy BP, Hart-Holden N, et al. Mutations of VMD2 splicing regulators cause nanophthalmos and autosomal dominant vitreoretinopathy (ADVIRC). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(10):3683-3689. doi:10.1167/iiov.04-0550
- Lotery AJ, Munier FL, Fishman GA, et al. Allelic variation in the VMD2 gene in best disease and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(6):1291-1296.
- Bitner H, Schatz P, Mizrahi-Meissonnier L, Sharon D, Rosenberg T. Frequency, genotype, and clinical spectrum of best vitelliform macular dystrophy: data from a national center in Denmark. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(2):403-412.e4. doi:10.1016/j.ajo.2012.02.036
- Kim M, Yu H-G. Vitelliform macular dystrophy. *Inherited Retinal Disease.* Springer; 2022:125-149.
- Beryozkin A, Sher I, Ehrenberg M, et al. Best disease: global mutations review, genotype-phenotype correlation, and prevalence analysis in the Israeli population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2024;65(2):39. doi:10.1167/iiov.65.2.39
- Dalvin LA, Pulido JS, Marmorstein AD. Vitelliform dystrophies: Prevalence in Olmsted County, Minnesota, United States. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(2):143-147. doi:10.1080/13816810.2016.1175645
- Ma DJ. Molecular Genetics of Inherited Retinal Diseases. *Inherited Retinal Disease.* Springer; 2022:1-19.
- Mohler CW, Fine SL. Long-term evaluation of patients with Best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmology.* 1981;88(7):688-692. doi:10.1016/s0161-6420(81)34965-3
- Doumanov JA, Zeitz C, Dominguez Gimenez P, et al. Disease-causing mutations in BEST1 gene are associated with altered sorting of bestrophin-1 protein. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):15121-15140. doi:10.3390/ijms140715121
- Kane Dickson V, Pedi L, Long SB. Structure and insights into the function of a Ca(2+)-activated Cl(-) channel. *Nature.* 2014;516(7530):213-218. doi:10.1038/nature13913
- Esumi N, Kachi S, Campochiaro PA, Zack DJ. VMD2 promoter requires two proximal E-box sites for its activity in vivo and is regulated by the MITF-TFE family. *J Biol Chem.* 2007;282(3):1838-1850. doi:10.1074/jbc.M609517200
- Esumi N, Kachi S, Hackler L, Jr., et al. BEST1 expression in the retinal pigment epithelium is modulated by OTX family members. *Hum Mol Genet.* 2009;18(1):128-141. doi:10.1093/hmg/ddn323

30. Esumi N, Oshima Y, Li Y, Campochiaro PA, Zack DJ. Analysis of the VMD2 promoter and implication of E-box binding factors in its regulation. *J Biol Chem.* 2004;279(18):19064-19073. doi:10.1074/jbc.M309881200
31. Marmorstein AD, Cross HE, Peachey NS. Functional roles of bestrophins in ocular epithelia. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(3):206-226. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.04.004
32. Qu Z, Hartzell HC. Bestrophin Cl⁻ channels are highly permeable to HCO₃⁻. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;294(6):C1371-1377. doi:10.1152/ajpcell.00398.2007
33. Casey JR. Why bicarbonate? *Biochem Cell Biol.* 2006;84(6):930-939. doi:10.1139/o06-184
34. Chien LT, Hartzell HC. Rescue of volume-regulated anion current by bestrophin mutants with altered charge selectivity. *J Gen Physiol.* 2008;132(5):537-546. doi:10.1085/jgp.200810065
35. Fischmeister R, Hartzell HC. Volume sensitivity of the bestrophin family of chloride channels. *J Physiol.* 2005;562(Pt 2):477-491. doi:10.1113/jphysiol.2004.075622
36. Stockinger W, Zhang SC, Trivedi V, et al. Differential requirements for actin polymerization, calmodulin, and Ca²⁺ define distinct stages of lysosome/phagosome targeting. *Mol Biol Cell.* 2006;17(4):1697-16710. doi:10.1091/mbc.e05-12-1140
37. Rymer J, Wildsoet CF. The role of the retinal pigment epithelium in eye growth regulation and myopia: a review. *Vis Neurosci.* 2005;22(3):251-261. doi:10.1017/s0952523805223015
38. Rosenthal R, Heimann H, Agostini H, Martin G, Hansen LL, Strauss O. Ca²⁺ channels in retinal pigment epithelial cells regulate vascular endothelial growth factor secretion rates in health and disease. *Mol Vis.* 2007;13:443-456.
39. Spaide R. Autofluorescence from the outer retina and subretinal space: hypothesis and review. *Retina.* 2008;28(1):5-35. doi:10.1097/IAE.0b013e318158eca4
40. Hartzell C, Qu Z, Putzier I, Artinian L, Chien LT, Cui Y. Looking chloride channels straight in the eye: bestrophins, lipofuscinosis, and retinal degeneration. *Physiology (Bethesda).* 2005;20:292-302. doi:10.1152/physiol.00021.2005
41. Adorante JS, Miller SS. Potassium-dependent volume regulation in retinal pigment epithelium is mediated by Na,K,Cl cotransport. *J Gen Physiol.* 1990;96(6):1153-1176. doi:10.1085/jgp.96.6.1153
42. Bialek S, Miller SS. K⁺ and Cl⁻ transport mechanisms in bovine pigment epithelium that could modulate subretinal space volume and composition. *J Physiol.* 1994;475(3):401-417. doi:10.1113/jphysiol.1994.sp020081
43. Deguchi J, Yamamoto A, Yoshimori T, et al. Acidification of phagosomes and degradation of rod outer segments in rat retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(2):568-579.
44. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev.* Jul 2005;85(3):845-81. doi:10.1152/physrev.00021.2004
45. Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res.* 2005;80(5):595-606. doi:10.1016/j.exer.2005.01.007
46. Liu J, Itagaki Y, Ben-Shabat S, Nakanishi K, Sparrow JR. The biosynthesis of A2E, a fluorophore of aging retina, involves the formation of the precursor, A2-PE, in the photoreceptor outer segment membrane. *J Biol Chem.* 2000;275(38):29354-29360. doi:10.1074/jbc.M910191199
47. Dillon J, Wang Z, Avallé LB, Gaillard ER. The photochemical oxidation of A2E results in the formation of a 5,8,5',8'-bis-furanoid oxide. *Exp Eye Res.* 2004;79(4):537-542. doi:10.1016/j.exer.2004.06.024
48. Renner AB, Tillack H, Kraus H, et al. Morphology and functional characteristics in adult vitelliform macular dystrophy. *Retina.* 2004;24(6):929-939. doi:10.1097/00006982-200412000-00014
49. Clemett R. Vitelliform dystrophy: long-term observations on New Zealand pedigrees. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1991;19(3):221-227. doi:10.1111/j.1442-9071.1991.tb00665.x
50. Deutman AF. Electro-oculography in families with vitelliform dystrophy of the fovea. Detection of the carrier state. *Arch Ophthalmol.* 1969;81(3):305-316. doi:10.1001/archophth.1969.00990010307001
51. Miller SA, Bresnick GH, Chandra SR. Choroidal neovascular membrane in Best's vitelliform macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1976;82(2):252-255. doi:10.1016/0002-9394(76)90428-1
52. Noble KG, Scher BM, Carr RE. Polymorphous presentations in vitelliform macular dystrophy: subretinal neovascularisation and central choroidal atrophy. *Br J Ophthalmol.* 1978;62(8):561-570. doi:10.1136/bjo.62.8.561
53. Chung MM, Oh KT, Streb LM, Kimura AE, Stone EM. Visual outcome following subretinal hemorrhage in Best disease. *Retina.* 2001;21(6):575-580. doi:10.1097/00006982-200112000-00003
54. Boon CJ, Klevering BJ, den Hollander AI, et al. Clinical and genetic heterogeneity in multifocal vitelliform dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(8):1100-1106. doi:10.1001/archophth.125.8.1100
55. Ponjavic V, Eksandh L, Andréasson S, et al. Clinical expression of Best's vitelliform macular dystrophy in Swedish families with mutations in the bestrophin gene. *Ophthalmic Genet.* 1999;20(4):251-257. doi:10.1076/opge.20.4.251.2270
56. Pollack K, Kreuz FR, Pillunat LE. Best's disease with normal EOG. Case report of familial macular dystrophy. *Ophthalmologie.* 2005;102(9):891-894. doi:10.1007/s00347-004-1088-z
57. Renner AB, Tillack H, Kraus H, et al. Late onset is common in best macular dystrophy associated with VMD2 gene mutations. *Ophthalmology.* 2005;112(4):586-592. doi:10.1016/j.ophtha.2004.10.041
58. Eksandh L, Bakall B, Bauer B, Wadelius C, Andréasson S. Best's vitelliform macular dystrophy caused by a new mutation (Val89Ala) in the VMD2 gene. *Ophthalmic Genet.* 2001;22(2):107-115. doi:10.1076/opge.22.2.107.2226
59. Glybina IV, Frank RN. Localization of multifocal electroretinogram abnormalities to the lesion site: findings in a family with best disease. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(11):1593-1600. doi:10.1001/archophth.124.11.1593
60. Jarc-Vidmar M, Kraut A, Hawlina M. Fundus autofluorescence imaging in Best's vitelliform dystrophy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2003;220(12):861-867. doi:10.1055/s-2003-812555
61. Delori FC, Dorey CK, Staurengi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(3):718-729.
62. Boon CJ, Jeroen Klevering B, Keunen JE, Hoyng CB, Theelen T. Fundus autofluorescence imaging of retinal dystrophies. *Vision Res.* 2008;48(26):2569-2577. doi:10.1016/j.visres.2008.01.010
63. Wabbers B, Demmler A, Paunescu K, Wegscheider E, Preising MN, Lorenz B. Fundus autofluorescence in children and teenagers with hereditary retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(1):36-45. doi:10.1007/s00417-005-0043-2
64. Pianta MJ, Aleman TS, Cideciyan AV, et al. In vivo micropathology of Best macular dystrophy with optical coherence tomography. *Exp Eye Res.* 2003;76(2):203-211. doi:10.1016/s0014-4835(02)00280-4
65. Querques G, Bocco MC, Soubrane G, Souied EH. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularization associated with vitelliform macular dystrophy. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(6):694-695. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.01132.x
66. Nordström S, Barkman Y. Hereditary macular degeneration (HMD) in 246 cases traced to one gene-source in central Sweden. *Hereditas.* 1977;84(2):163-176. doi:10.1111/j.1601-5223.1977.tb01394.x
67. Stone EM, Nichols BE, Streb LM, Kimura AE, Sheffield VC. Genetic linkage of vitelliform macular degeneration (Best's disease) to chromosome 11q13. *Nat Genet.* 1992;1(4):246-250. doi:10.1038/ng0792-246
68. Mansergh F, Meitinger T, Rodolph G, Humphries P, Farrar GJ. Lack of evidence for genetic heterogeneity in Best vitelliform macular dystrophy. *J Med Genet.* 1998;35(1):85-86. doi:10.1136/jmg.35.1.85
69. White K, Marquardt A, Weber BH. VMD2 mutations in vitelliform macular dystrophy (Best disease) and other maculopathies. *Hum Mutat.* 2000;15(4):301-308. doi:10.1002/(sici)1098-1004(200004)15:4<301::Aid-humut1>3.0.Co;2-n
70. Milenkovic VM, Langmann T, Schreiber R, Kunzelmann K, Weber BH. Molecular evolution and functional divergence of the bestrophin protein family. *BMC Evol Biol.* 2008;8:72. doi:10.1186/1471-2148-8-72
71. Schatz P, Klar J, Andréasson S, Ponjavic V, Dahl N. Variant phenotype of Best vitelliform macular dystrophy associated with compound heterozygous mutations in VMD2. *Ophthalmic Genet.* 2006;27(2):51-56. doi:10.1080/13816810600677990
72. Caldwell GM, Kakuk LE, Griesinger IB, et al. Bestrophin gene mutations in patients with Best vitelliform macular dystrophy. *Genomics.* 1999;58(1):98-101. doi:10.1006/geno.1999.5808

73. Krämer F, Mohr N, Kellner U, Rudolph G, Weber BH. Ten novel mutations in VMD2 associated with Best macular dystrophy (BMD). *Hum Mutat.* 2003;22(5):418. doi:10.1002/humu.9189
74. Sodi A, Passerini I, Murro V, et al. BEST1 sequence variants in Italian patients with vitelliform macular dystrophy. *Mol Vis.* 2012;18:2736-48.
75. Jun I, Lee JS, Lee JH, et al. Adult-onset vitelliform macular dystrophy caused by BEST1 p.Ile38Ser mutation is a mild form of best vitelliform macular dystrophy. *Sci Rep.* 2017;7(1):9146. doi:10.1038/s41598-017-09629-9
76. Guo J, Gao F, Tang W, et al. Novel BEST1 mutations detected by next-generation sequencing in a Chinese population with vitelliform macular dystrophy. *Retina.* 2019;39(8):1613-1622. doi:10.1097/iae.0000000000002183
77. Wong RL, Hou P, Choy KW, et al. Novel and homozygous BEST1 mutations in Chinese patients with Best vitelliform macular dystrophy. *Retina.* 2010;30(5):820-827. doi:10.1097/IAE.0b013e3181c700c1
78. Yanagi Y, Sekine H, Mori M. Identification of a novel VMD2 mutation in Japanese patients with Best disease. *Ophthalmic Genet.* 2002;23(2):129-133. doi:10.1076/opge.23.2.129.2213
79. Lin Y, Li T, Ma C, et al. Genetic variations in Bestrophin-1 and associated clinical findings in two Chinese patients with juvenile-onset and adult-onset best vitelliform macular dystrophy. *Mol Med Rep.* 2018;17(1):225-233. doi:10.3892/mmr.2017.7927
80. Gao FJ, Qi YH, Hu FY, et al. Mutation spectrum of the bestrophin-1 gene in a large Chinese cohort with bestrophinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(6):846-851. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314679
81. Mullins RF, Oh KT, Heffron E, Hageman GS, Stone EM. Late development of vitelliform lesions and flecks in a patient with best disease: clinicopathologic correlation. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1588-1594. doi:10.1001/archophth.123.11.1588
82. Pagani F, Stuni C, Tzetis M, et al. New type of disease causing mutations: the example of the composite exonic regulatory elements of splicing in CFTR exon 12. *Hum Mol Genet.* 2003;12(10):1111-1120. doi:10.1093/hmg/ddg131
83. Jurica MS, Moore MJ. Pre-mRNA splicing: awash in a sea of proteins. *Mol Cell.* 2003;12(1):5-14. doi:10.1016/s1097-2765(03)00270-3
84. Buch PK, Bainbridge JW, Ali RR. AAV-mediated gene therapy for retinal disorders: from mouse to man. *Gene Ther.* 2008;15(11):849-857. doi:10.1038/gt.2008.66
85. Conley SM, Cai X, Naash MI. Nonviral ocular gene therapy: assessment and future directions. *Curr Opin Mol Ther.* 2008;10(5):456-463.
86. Bainbridge JW, Tan MH, Ali RR. Gene therapy progress and prospects: the eye. *Gene Ther.* 2006;13(16):1191-1197. doi:10.1038/sj-gt.3302812
87. Gaudana R, Jwala J, Boddu SH, Mitra AK. Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm Res.* 2009;26(5):1197-1216. doi:10.1007/s11095-008-9694-0
88. Johnson AA, Guziewicz KE, Lee CJ, et al. Bestrophin 1 and retinal disease. *Prog Retin Eye Res.* 2017;58:45-69. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.01.006
89. Baum C, Kustikova O, Modlich U, Li Z, Fehse B. Mutagenesis and oncogenesis by chromosomal insertion of gene transfer vectors. *Hum Gene Ther.* 2006;17(3):253-263. doi:10.1089/hum.2006.17.253
90. Thomas CE, Ehrhardt A, Kay MA. Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. *Nat Rev Genet.* 2003;4(5):346-358. doi:10.1038/nrg1066
91. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663-676. doi:10.1016/j.cell.2006.07.024
92. Rohani L, Johnson AA, Arnold A, Stolzing A. The aging signature: a hallmark of induced pluripotent stem cells? *Aging Cell.* 2014;13(1):2-7. doi:10.1111/ace.12182
93. Shutova MV, Surdina AV, Ischenko DS, et al. An integrative analysis of reprogramming in human isogenic system identified a clone selection criterion. *Cell Cycle.* 2016;15(7):986-997. doi:10.1080/15384101.2016.1152425
94. Kamao H, Mandai M, Okamoto S, et al. Characterization of human induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cell sheets aiming for clinical application. *Stem Cell Reports.* 2014;2(2):205-218. doi:10.1016/j.stemcr.2013.12.007
95. Sugita S, Iwasaki Y, Makabe K, et al. Successful transplantation of retinal pigment epithelial cells from MHC homozygote iPSCs in MHC-matched models. *Stem Cell Reports.* 2016;7(4):635-648. doi:10.1016/j.stemcr.2016.08.010
96. Kimbrel EA, Lanza R. Current status of pluripotent stem cells: moving the first therapies to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(10):681-692. doi:10.1038/nrd4738
97. Xue H, Wu J, Li S, Rao MS, Liu Y. Genetic modification in human pluripotent stem cells by homologous recombination and CRISPR/Cas9 system. *Methods Mol Biol.* 2016;1307:173-190. doi:10.1007/978-1-4939-7651-7_73
98. Joung JK, Sander JD. TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(1):49-55. doi:10.1038/nrm3486
99. Domingo-Prim J, Riera M, Abad-Morales V, Ruiz-Nogales S, Corcostegui B, Pomares E. Generation of Best disease-derived induced pluripotent stem cell line (FRIMO006-A) carrying a novel dominant mutation in BEST1 gene. *Stem Cell Res.* 2019;40:101570. doi:10.1016/j.scr.2019.101570
100. Bai X, Yang XJ, Chen L. Establishment of an induced pluripotent stem cell line (FDEENTi002-A) from a patient with Best's disease carrying c.888C >A mutation in BEST1 gene. *Stem Cell Res.* 2019;38:101459. doi:10.1016/j.scr.2019.101459
101. Hsu CC, Lu HE, Chuang JH, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from a patient with best dystrophy carrying 11q12.3 (BEST1 (VMD2)) mutation. *Stem Cell Res.* 2018;29:134-138. doi:10.1016/j.scr.2018.03.019
102. Liu J, Taylor RL, Baines RA, et al. Small Molecules restore bestrophin 1 expression and function of both dominant and recessive bestrophinopathies in patient-derived retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(5):28. doi:10.1167/iov.61.5.28
103. Uggenti C, Briant K, Streit AK, et al. Restoration of mutant bestrophin-1 expression, localisation and function in a polarised epithelial cell model. *Dis Model Mech.* 2016;9(11):1317-1328. doi:10.1242/dmm.024216
104. Adiyek SK, Ture G. Choroidal neovascularization associated with best vitelliform macular dystrophy. *Beyoglu Eye J.* 2022;7(2):103-108. doi:10.14744/bej.2022.54376
105. ClinicalTrials.gov. Safety and Tolerability of Subretinally Injected OPGx-BEST1 in Participants With Best Disease or Autosomal Recessive Bestrophinopathy. Updated Accessed October 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07185256>
106. ClinicalTrials.gov. Study of BEST1 Vitelliform Macular Dystrophy. Updated Accessed October 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05809635>
107. ClinicalTrials.gov. Autologous iPSC-RPE Transplantation in Retinal Dystrophies. Updated Accessed October 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04339764>
108. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of iPSC-RPE Transplantation. Updated Accessed October 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05445063>



Uzm. Dr. Murat ARICI

Diyarbakır'da doğmuştur. Rekabet Kurulu Diyarbakır Fen Lisesi'nden 2006 yılında mezun olmuştur. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden 2012 yılında tıp doktoru olarak mezun olmuş, ardından Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ihtisasını tamamlayarak 2019 yılında göz hastalıkları uzmanı unvanını almıştır. Dr. Murat Arıcı, 2021 yılı itibarıyla Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde göz hastalıkları uzmanı olarak görev yapmaktadır. European Board of Ophthalmology Fellow (FEBO) ve European Board of Ophthalmology Fellow -Subspecialty Retina (FEBOS-R) unvanına sahiptir. Başlıca ilgi alanları medikal retina ve cerrahi retina hastalıklarıdır