

## Das Bardet-Biedl-Syndrom

**Autoren : C. Rooryck<sup>a,b,\*</sup>, D. Lacombe<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Laboratoire de génétique humaine, université Victor-Segalen, 33076 Bordeaux cedex, France

<sup>b</sup> Service de génétique médicale, CHU Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

**\*Korrespondenz : [Caroline.rooryck-thambo@chu-bordeaux.fr](mailto:Caroline.rooryck-thambo@chu-bordeaux.fr) (C. Rooryck).**

**Dieser Artikel ist eine erlaubte Übersetzung der französischen Originalpublikation, erschienen in den «Annales d'Endocrinologie» (Annales d'Endocrinologie 2008 , 69 : 463-471)**

Zusammenfassung

Definition

Epidemiologie

Klinische Beschreibung

Ätiologie / Physiopathologie

Diagnostik

Differentialdiagnostik

Patienten-Management

Pränataldiagnostik

Genetische Beratung

Prognose

Ungelöste Fragen

Literatur

### Zusammenfassung

Das Bardet-Biedl-Syndrom ist eine Ziliopathie, die als Multisystemerkrankung eine Vielzahl Organe beeinträchtigt. Die Prävalenz in Europa liegt bei 1/125 000 bis 1/175 000. Das Syndrom wird definiert durch die Kombination verschiedenster Zeichen und klinischer Symptome, die sich zum Teil erst nach mehreren Jahren ausprägen: Adipositas, Pigment-Retinopathie, postaxiale Polydaktylie, Hypogenitalismus, Nierenfunktionsstörungen und Lernschwierigkeiten. Die klinische Ausprägung ist individuell sehr variabel. Die meisten Symptome sind bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten vorhanden, aber einzig die Pigment-Retinopathie tritt als konstantes Zeichen nach Abschluss der Kindheit auf. Eine Vielzahl weiterer, sog. kleiner Symptome kann in Assoziation zum Bardet-Biedl-Syndrom auftreten, diese sind jedoch weitaus weniger konstant anzutreffen, z.B. Diabetes, arterieller Bluthochdruck, angeborene Herzfehler oder die Hirschsprung-Krankheit. Dem großen klinischen Spektrum liegt eine ausgeprägte genetische Heterogenität zugrunde, die in den meisten Fällen einer autosomal-rezessiven Vererbung folgt und mitunter oligogenetisch determiniert sein kann. Bisher wurden 12 ursächlich beteiligte Gene identifiziert (*BBS1-BBS12*); Sie kodieren für Proteine, die für die Entwicklung und Funktion der primären Zilien verantwortlich sind. Das Fehlen oder eine gestörte Funktion dieser Proteine beeinträchtigen die Zilienfunktion unterschiedlicher Organe, z.B. der Nieren oder der Augen. Das Auftreten einiger Symptome kann jedoch bis heute nicht eindeutig mit der gestörten Zilienfunktion erklärt werden.

Das BBS kann durch verfügbare molekulargenetische Tests diagnostiziert werden. Eine durchgeführte Diagnostik erlaubt die genetische Beratung für Familien und kann bei positivem Befund eine Pränatal-Diagnostik ermöglichen. Die Versorgung der Patienten sollte multidisziplinär ausgerichtet sein. Von ents-

cheidender Bedeutung für die Prognose der Betroffenen sind die zugrundeliegenden renalen Beeinträchtigungen, die in eine Niereninsuffizienz münden können und evtl. eine Nierentransplantation erforderlich machen; Die sozialen Beeinträchtigung resultieren aus den Seheinschränkungen (der fortschreitende Sehverlust kann bis zur Blindheit führen), dem intellektuellen Defizit (moderat und inkonstant), dem persönlichen Verhaltensmuster, der Hypomimie und der Adipositas.

## Definition

Das Bardet-Biedl-Syndrom (BBS, OMIM 209900) ist eine erbliche Ziliopathie, die sich in der Beeinträchtigung multipler Organe manifestiert und mit Intelligenzminderung einhergehen kann. Die Erstbeschreibung erfolgte durch Bardet in Jahre 19220 [1], gefolgt von Biedl im Jahr 1922 [2]. In der Vergangenheit wurde der Name Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom als Synonym genutzt. Das Laurence-Moon-Syndrom wurde in der Folge als gesonderte klinische Entität erkannt, die mit Spastischer Paraplegie einhergeht, während Adipositas und Hexadaktylie nicht auftreten. Die neuesten Daten lassen jedoch Zweifel an dieser nosologischen Unterteilung aufkommen, da die Polydaktylie nur etwa zwei Drittel der Patienten mit BBS betrifft und darüber hinaus auch einige Patienten mit nachgewiesenen Mutationen in den ursächlichen BBS-Genen (BBS1-12) Pyramidenbahnzeichen zeigen.

## Epidemiologie

Die Prävalenz des BBS in der europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung reicht von 1/125 000 bis 1/175 000. In einigen isolierten Bevölkerungsgruppen kann die Prävalenz höher liegen und 1/17 000 (Beduinen, Kuwait) bzw. 1/13 000 (Neufundland) erreichen [4].

## Klinische Beschreibung

Das BBS führt zur Beeinträchtigung vieler Organe und ist assoziiert mit Adipositas und Lernschwierigkeiten mit oder ohne Intelligenzminderung.

### *Augensymptomatik*

Die Augenbeeinträchtigungen umfassen in der Regel eine gemischte Netzhautdegeneration, die sich als Dystrophie der Zapfen und Stäbchen manifestiert, eine Pigmentretinitis (RP, frühzeitig und praktisch konstant) und (seltener und oft später einsetzend) eine Makuladegeneration.

Das BBS ist einer der häufigsten Gründe für das Auftreten einer syndromalen Retinitis pigmentosa [5]. Dieses klinische Zeichen ist relativ konstant bei den Patienten anzutreffen (über 90% der Betroffenen) obwohl möglicherweise ein Erfassungsfehler besteht, der daraus resultiert, dass die RP als Kardinalsymptom (zusammen mit der Adipositas) zur klinischen Diagnostik des Syndroms führt. Die progressive Degeneration betrifft anfänglich die Stäbchen in der Netzhautperipherie und weitet sich im späteren Verlauf auf die Zapfen im Zentrum aus (*Stäbchen-Zapfen-Dystrophie*). Die ersten Symptome treten im Alter von ca. 5-6 Jahren auf. Die Kinder entwickeln eine Nachtblindheit (Hemeralopie) mit Schwierigkeiten in der Anpassung an sich verändernde Lichtverhältnisse, die mit Einschränkung des peripheren Gesichtsfeldes einhergeht (Tunnelblick). Bei Vorliegen einer Makuladegeneration beobachtet man einen zunehmenden Verlust der zentralen Sehfähigkeit. Das BBS kann vor dem 20. Lebensjahr zur Blindheit führen und Sehstörungen treten beinahe konstant nach dem 30. Lebensjahr auf. Anomalien des Augenhintergrundes sind bei 15% der Kinder im Alter von 5-10 Jahren festzustellen [6]. Obwohl sich mithilfe der elektronischen Funktionsdiagnostik (Elektroretinogramm [ERG]) in nahezu der Gesamtheit aller Kinder über 5 Jahren anomale Resultate nachweisen lassen, erscheint der Augenhintergrund (noch) normal und die Kinder haben kaum Beschwerden. Auch Störungen des Farbsehens, vor allem Blau- und Gelbsehschwäche, können häufig auftreten (Dyschromatopsie). Der Beginn der Augensymptomatik und die Schwere der klinischen Ausprägung können allerdings variie-

ren. Weitere ophthalmologische Symptome treten sehr selten auf. Hierzu gehören Refraktionsstörungen (Myopie, Astigmatismus), eine posteriore kapsuläre Katarakt, Nystagmus, Glaukome, Optikusatrophie, Makuladegeneration und -ödem [4]. Die auftretenden Sehstörungen sind generell schwerwiegend und können den Kindern die Anpassung ins soziale Umfeld und eine Ausbildung erschweren. Es ist daher wichtig, vermehrt und frühzeitig die Sehstörung zu diagnostizieren und ein ERG auch bei solchen Kindern in Betracht zu ziehen, die eine Adipositas, Verhaltensauffälligkeiten oder Intelligenzminderung, Polydaktylie und/oder Nierenanomalien aufweisen.

#### *Adipositas*

Die Adipositas tritt frühzeitig auf, mitunter schon nach dem ersten Lebensjahr. Während das Geburtsgewicht noch normal ist, kommt es später zu einer stetigen Gewichtszunahme. Auch ein vermindertes Wachstum kann mit dem BBS assoziiert sein, aber häufiger sind die Kinder normal groß. In der Kindheit erstreckt sich die Adipositas oft auf den gesamten Körper, bei den Erwachsenen betrifft sie vorwiegend den Körperstamm. [7]. Sie kann extrem ausgeprägt sein, scheint jedoch eher die Folge der übermäßigen Nahrungsaufnahme als ein Stoffwechselproblem zu sein. Darüber hinaus wurden einige Fälle beschrieben, in der eine Hypophysenstörung mit Empty sella-Syndrom der Adipositas zugrunde liegt [8]. Der *Body-Mass-Index* (BMI) beträgt im Mittel 31.5 kg/m<sup>2</sup> bei Männern und 36,6 kg/m<sup>2</sup> bei Frauen. Die Adipositas ist ein sehr häufiges Symptom und betrifft nach einer neueren Übersicht von Tobin & Beales [9] ca. 72% der Patienten. Die mit ihr einhergehenden Begleiterscheinungen führen zu einer erhöhten Morbidität und sind anscheinend auch ohne das Vorliegen einer eindeutigen Adipositas beim BBS häufiger anzutreffen: Glukoseintoleranz durch Insulinresistenz, Diabetes Typ 2, aber auch Dyslipidämie, Bluthochdruck, orthopädische Komplikationen in Form eines *genu valgum*, oder seltener auch Hüft dysplasie, respiratorische Probleme in Form von Belastungsasthma und Schlafapnoe, endokrinologische Beeinträchtigungen...

#### *Nierensymptomatik*

Beim BBS bestehen sowohl morphologische als auch funktionelle Nierenstörungen. Deren Häufigkeit ist schwer zu bestimmen. Sie wurde früher unterschätzt, da parenchymatöse Veränderungen (die in der Bildgebung z.T. auch schon vorgeburtlich festgestellt werden können) nicht immer eine gestörte Nierenfunktion zur Folge haben, bzw. eine veränderte Nierenfunktion nicht immer mit einer auffälligen Sonographie einhergehen muss.

Die funktionellen Störungen sind fortschreitend, können sich aber auch erst im Erwachsenenalter manifestieren. In der Studie von Beales *et al.* weisen 46 % der Patienten Strukturanomalien der Nieren auf und nur 5% der Patienten zeigten eine funktionelle Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Untersuchung [10].

In einer prospektiven Studie mit 38 Patienten aus Neufundland, wo das BBS mit erhöhter Häufigkeit auftritt, wurde bei 96% der Patienten eine strukturelle Nierenanomalie festgestellt.

Diese manifestierten sich als fetale Lappung, Kelchzysten, Divertikel, Formanomalien des Nierenkelchs und des Nierenbeckens; 25% der Patienten wiesen eine Nierenfunktionsstörung auf. [11].

Histologische Anomalien können sich in Form von kleinen Nieren, dysplastischem Gewebe (mit oder ohne parenchymatöse Zysten) manifestieren [10]. Auf funktioneller Ebene können die tubulointerstitiellen Anomalien eine Störung der Urinkonzentration und einen mangelhaften Urinansäuerung hervorrufen, eine Aminoazidurie führt dann zu einer chronischen Niereninsuffizienz, die in einem variablen Alter auftreten kann (Kleinkind bis Erwachsenenalter). Ungefähr 10-15% der Patienten mit BBS sind Kandidaten für eine Nierentransplantation. Die Nierenbeeinträchtigung stellt die häufigste Sterblichkeitsursache beim BBS dar. Eine einseitige Nierenagenesie, Hufeisennieren, ektopische Nieren oder Nierensteine sind eher selten anzutreffen. Beales *et al.* beschrieben das gehäufte Auftreten von Nierenkarzinomen (3/180) bei den Eltern als heterozygoten Trägern von BBS-Mutationen, diese Assoziation wurde jedoch von anderen Gruppen nicht bestätigt [12].

### *Polydaktylie und Anomalien der Gliedmaßen*

Eine Polydaktylie ist in 69% der Fälle anzutreffen. Diese besteht zumeist aus einer postaxialen Hexadaktylie, die in 21% der Fälle an allen 4 Extremitäten, in etwa 9% der Fälle nur an den Händen und in 21% der Fälle nur an den Füßen auftritt. Weitere Anomalien der Extremitäten können in Form von Brachydaktylien der Hände und/oder der Füße auftreten (46%), die Syndaktylien betreffen zumeist die zweiten und dritten Finger (9%), die Klinodaktylie den fünften Finger [9,10].

### *Hypogonadismus*

Der Hypogonadismus tritt bei 98% der Knaben auf und manifestiert sich als Kryptorchismus, Mikropenis und/oder verzögerter Pubertät [9]. Bei betroffenen Mädchen können Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus auftreten, in seltenen Fällen kann eine Vaginalatresie mit Hydrometrokolpos bei der Geburt, oder eine Hypoplasie der Eileiter vorliegen.

Während viele Frauen mit BBS durchaus Kinder zur Welt bringen konnten, sind nur zwei Männer bekannt, die in der Lage waren eigene Nachkommen zu zeugen [13]. Die zentrale Ursache für den Hypogonadismus liegt wahrscheinlich in der Störung des hypothalamo-hypophysären Systems, die bei einigen Patienten in Assoziation mit Adipositas, Kleinwuchs und einer partiell leeren *Sella turcica* vorliegen kann [8]. Es sind vor allem bei Mädchen mit BBS weitere primäre Gonadenstörungen beschrieben worden, die Ätiologie dieser Formen des Hypogonadismus ist bisher ungeklärt.

### *Intelligenzminderung und Verhaltensstörungen*

Eine Intelligenzminderung besteht bei weniger als 50% der Patienten. Sie ist häufig nur moderat. Sie muss von den kognitiven Störungen unterschieden werden, die durch das visuelle Handikap bedingt sind.

Trotz Vorliegen eines normalen IQs bestehen bei der überwiegenden Anzahl der BBS Betroffenen Lernschwierigkeiten, die auch eine außerschulische Förderung notwendig machen können. Die Schwierigkeiten erklären sich einerseits durch den sensorischen Defizit, gleichermaßen aber durch die neuropsychologischen Besonderheiten der BBS-Patienten: verlangsamte Psyche und Motorik, expressive Sprachstörungen [14]. Es existiert ein großes Spektrum an Verhaltensauffälligkeiten, hierzu gehört unreifes emotionales Verhalten, Abstraktionsschwierigkeiten, obsessiv-kompulsives Verhalten, Enthemmung und Hyperaktivität [10,15].

### *Neurologische Störungen*

Die neurologische Symptomatik umfasst nach Beales *et al.* eine Ataxie und Koordinationsprobleme bei etwa 40% der Patienten, mit Gangstörungen bei etwa 33% der Patienten [10]. In einer Studie von Moore *et al.* weisen 86% der Patienten eine gestörte Koordination und Ataxie auf [5].

Die zerebellären Symptome beruhen auf einer Anomalie der Kleinhirnentwicklung (zerebelläre Hypoplasie) oder der sekundären Degeneration (Atrophie). Da bei den meisten Patienten keine zerebrale Bildgebung durchgeführt wird, sind diese Störungen bisher wenig dokumentiert [16]. Einige Patienten präsentieren sich mit einer Spastik und leichteren Pyramidenbahnzeichen (s. Laurence- Moon-Syndrom). Die Hypotonie der Gesichtsmuskeln ist auffällig und verleiht den Patienten einen starren mimikarmen Gesichtsausdruck, der mit zu den Schwierigkeiten bei der sozialen Integration beiträgt.

### *Weitere Anomalien*

In 21% der Fälle kann eine Schallleitungs- oder gemischte Schwerhörigkeit vorliegen. Bei etwa 7% der Patienten bestehen Herzfehlbildungen, darunter Situs inversus, offener Ductus arteriosus, Kardiomyopathien, linksventrikuläre Hypertrophie oder Aortenstenose [9,10].

Eine diskrete Gesichtsdysmorphie ist möglich. In der Literatur wurden nachfolgende Symptome beschrieben: prominente Stirn, schmale Stirn, Hypertelorismus, schräge Lidspalten, Ptosis, tiefliegen-

de Augen, verbreiterte Nasenwurzel, nach vorn gerichtete Nasenlöcher, langes Philtrum, hoher und schmaler Gaumen [5, 9,10]. Häufig besteht eine Brachyzephalie.

Ebenso sind folgende Symptome beschrieben: Nicht-insulinpflichtiger Diabetes, nephrogener Diabetes insipidus, arterielle Hypertension, Leberfibrose mit oder ohne Funktionsbeeinträchtigung, Zahnfehlstellungen, Malokklusion oder Zahnschmelzanomalien, Analtresie, Asthma, Anosmie oder Hirschsprung-Krankheit [9,17].

### Ätiologie / Pathophysiologie

Das BBS ist eine Ziliopathie, in diesem Fall eine Krankheit, der eine Störung der Primärzilien zu Grunde liegt. Zilien sind Zellfortsätze, die bei der Mehrheit der eukaryotischen Zellen vorkommen. Eine Zilie besteht aus einem Axonema, das von 9 paarigen peripheren Mikrotubuli gebildet wird, die sich um das Zentrum anordnen, welches aus 2 getrennten (oder keinem) Zentraltubuli (Axonema 9+0 oder 9+2) besteht. Die Zilie ist von einer Plasmamembran umgeben, die sich von der Zellwand zum extrazellulären Raum erstreckt. Die Zilien mit der Anordnung 9+2 sind beweglich, während die Zilien mit der Anordnung 9+0 immobil sind, letztere werden als Primärzilien bezeichnet. Am Grund besitzt die Zilie einen Basalkörper, der aus 9 Mikrotubuli-Triplets zusammengesetzt ist. Es besteht ein intraflagellärer Transport (intraflagelläres Transportprotein,IFT) entlang des Axonema dank mehrerer Typen von Proteinkomplexen. Nahe am

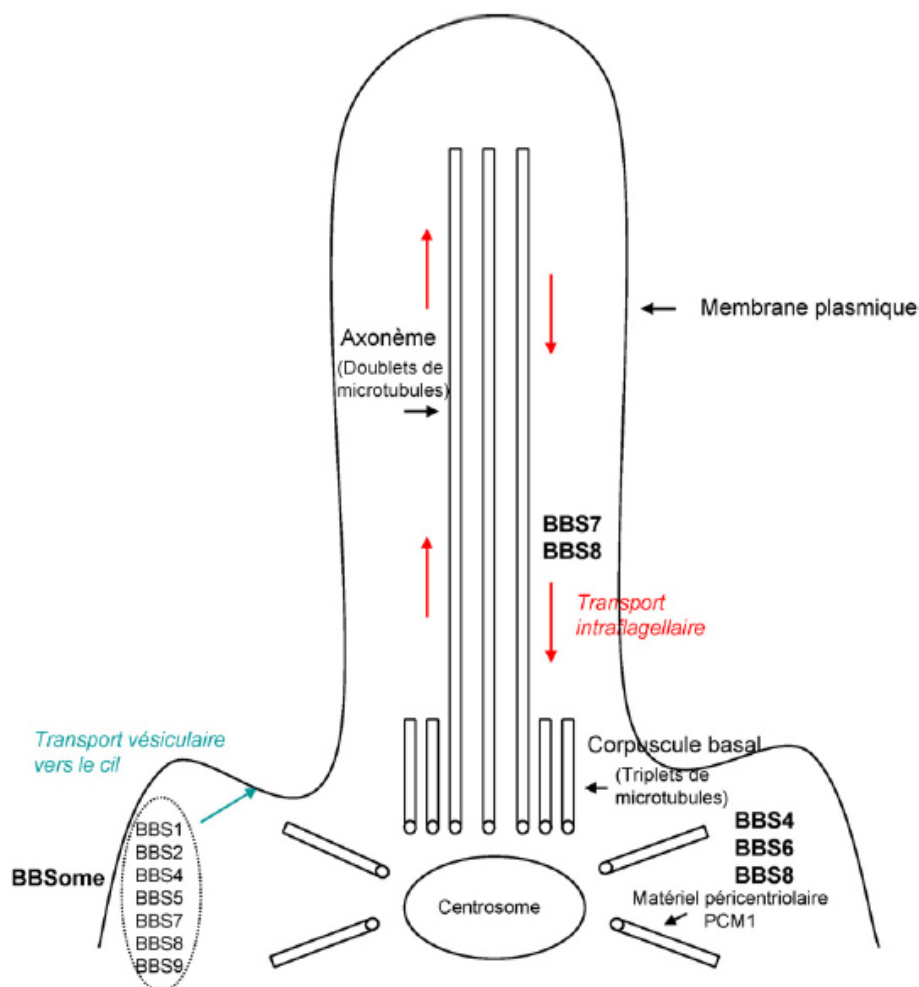


Fig. 1. : Schematische Darstellung der einfachen Zilienstruktur mit Lokalisation der verschiedenen BBS-Proteine

Basalkörper ist das Zentrosom positioniert, welches von perizentriolarem Material umgeben ist, das der Bildung der Mikrotubuli dient (Fig. 1). Bei Säugetieren sind die beweglichen Zellen 9+2 in großer Anzahl an der Oberfläche bestimmter Zelltypen zu finden, sie bewegen sich wellenförmig und sind an dem Transport von Flüssigkeiten und Zellen beteiligt. Die Primärzilien sind im Gegensatz dazu als spezifische unbewegliche Organellen an der Zelloberfläche angeordnet. Sie sind auf der Mehrheit aller Zelltypen von Organismen anzutreffen und besitzen eine spezielle sensorische Funktion. Ihre Aufgabe besteht in der Erfassung von sensorischen Reizen (chemisch oder mechanisch), die sie weiterleiten und in Rahmen verschiedener zellulärer Signalwege steuern (z.B. Sonic Hedgehog-Signalweg, und nicht-kanonischer Wnt/PCP-Signalweg) [18]. Sie besitzen eine wichtige Rolle in der embryonalen und postnatalen Entwicklung und sind bei der Aufrechterhaltung der zellulären Funktion und der Homöostase beteiligt. Es existieren mehr als 1300 ziliäre Proteine.

Beim Menschen weist das BBS eine große genetische Heterogenität auf, bisher sind 12 Gene bekannt, die von Mutationen betroffen sein können: *BBS1* bis *BBS12*. Die entsprechenden Proteine sind in dem Komplex von Zilien/ Basalkörper/ Zentrosom lokalisiert und nehmen Einfluss auf die zellulären Prozesse, die von den Mikrotubuli gesteuert werden [18]. *BBS4*, *BBS6* und *BBS8* sind mit den *PCM1* (*pericentriolar material protein 1*)-Protein assoziiert, einem Protein der Zentrosome, das in die zentriolare Replikation eingebunden ist [19–21]. Eine Komplexbildung mit *PCM1* liegt nicht in allen Zellen vor, was die spezifischen Phänotypen einiger Zelltypen dieser Krankheit erklärt [18]. *BBS6*, *BBS10* und *BBS12* sind Proteine vom Chaperon-ähnlichen Typ II, die eine starke gegenseitige Interaktion auf genetischer Ebene aufweisen: ihre kombinierte Supprimierung führt beim Zebrafisch (*Danio rerio*) zu einem schwereren Phänotyp, als die alleinige Supprimierung eines der drei Proteine [22,23]. Sieben der *BBS*-Proteine sind evolutiv hoch konserviert (*BBS1*, 2, 4, 5, 7, 8, 9) und dienen als stabiler Komplex (das sog. *BBSom*) dem vesikulären Transport in die Zilien. Die Proteine *BBS7* und *BBS8* sind am intra-flagellären Transport der Zilien beteiligt und werden bei *C. elegans* zur normalen Lokalisation einiger IFT-Proteine benötigt [19,24]. Das *BBS11*-Protein ist eine E3-Ubiquitin-Ligase [25] (s. Tabelle 1).

Tabelle 1

Genort der *BBS*-Gene, Funktion und Lokalisation der *BBS*-Proteine

Gen	Genort	Zelluläre Lokalisation	Vorhergesagte Funktion
<i>BBS1</i>	11q13	Basalkörper/Zilie	Ziliäre Funktion
<i>BBS2</i>	16q21	Basalkörper/Zilie	Ziliäre Funktion
<i>BBS3</i>	3q11.2	Basalkörper/Zilie	Vesikulärer Transport
<i>BBS4</i>	15q22.3	Zentrosom/Basalkörper	Transport <i>PCM1</i>
<i>BBS5</i>	2q31	Basalkörper/Zilie	Ziliäre Funktion
<i>BBS6</i>	20p12	Zentrosom/Basalkörper	Chaperon II
<i>BBS7</i>	4q27	Basalkörper/Zilie	Intraflagellärer Transport
<i>BBS8</i>	14q32.11	Basalkörper/Zilie	Intraflagellärer Transport
<i>BBS9</i>	7q14.3	Unbekannt	Unbekannt
<i>BBS10</i>	12q21.2	Unbekannt	Chaperon II
<i>BBS11</i>	9q33.1	Unbekannt	Ubiquitin-Ligase E3
<i>BBS12</i>	4q27	Unbekannt	Chaperon II

In der Niere wird die Bildung der Zysten durch die Kombination verschiedene Faktoren ausgelöst, u.a. vermehrte Zellteilung, Verlust der zellulären Polarität und Zelldifferenzierung, sowie verändertes Niveau der intrazellulären Ca<sup>2+</sup> Konzentration [18,26].

Bei den Maus-Mutanten *Bbs2* und *Bbs4* resultiert die Retinadegeneration aus der Verringerung des anterograden Transportes von Rhodopsin in den Zilien der Photorezeptoren, die eine Häufung des Proteins im Zellkörper nach sich zieht und im Zelltod mündet [27]. Die gleichen Anomalien konnten in den Photorezeptoren von Maus-Mutanten mit veränderten IFT-Proteinen beobachtet werden, ein Hinweis dafür, dass BBS-Proteine in manchen Zelltypen mit IFT-Proteinen interagieren [28].

Auch eine Anosmie kann *Bbs2* und *Bbs4*-Mutanten vorkommen. Diese resultiert aus der Verringerung der olfaktorischen Proteine an der ziliären Schicht der olfaktorischen Neurone und der folgenden Akkumulation dieser Proteine in dem Zellkörper [29]. Den olfaktorischen Zilien dieser Mausmutanten fehlen außerdem stabile Mikrotubuli [18].

### Diagnostik (Kriterien & /Methoden)

Das mittlere Alter bei der Diagnose des BBS beträgt neun Jahre. Die Verdachtsdiagnose kann vorgeburtlich gestellt werden (Assoziation von Polydaktylie und hyperechogenen Nieren), in den ersten Lebensjahren (Polydaktylie und kindliche Adipositas), aber sie ist schwierig zu bestätigen, solange keine ERG-Anomalien vorliegen. Die Diagnose wird oft nur verzögert gestellt, wenn die Schlüsselsymptome (Adipositas, Polydaktylie) fehlen. Die Diagnose wird durch die klinischen Merkmale gestellt. Etwa drei Viertel der Fälle können durch eine molekulargenetische Analyse bestätigt werden.

#### *Klinische Diagnostik*

Die klinische Diagnostik des BBS wird durch die Assoziation von vier Hauptkriterien oder drei Hauptkriterien und 2 Nebenkriterien nach Beales *et al.* vorgenommen [10] (s. Tabelle 2). Die Hauptkriterien umfassen Adipositas, Retinadystrophie, Polydaktylie, Nierenanomalien und Hypogonadismus bei Knaben. Die Nebenkriterien beinhalten verzögerte Sprachentwicklung oder Sprachstörungen, Entwicklungsverzögerung, weitere ophthalmologische Anomalien (Strabismus, Astigmatismus, Katarakte), Ataxie und Koordinationsstörungen, weitere Anomalien der Extremitäten (Brachydaktylie, Syndaktylie), Diabetes mellitus oder nephrogener Diabetes insipidus, Spastik, Leberfibrose, kongenitale Kardiopathie oder linksventrikuläre Hypertrophie, Zahnanomalien inklusive Zahnfehlstellung, Hypodontie und hoher schmaler Gaumen [10,13].

#### *Molekulare Diagnostik*

Untersuchungen in betroffenen Familien haben bereits vor langer Zeit eine genetische Heterogenität des BBS vermuten lassen. Das erste ursächliche Gen, das 2006 identifiziert wurde, ist das BBS6. Es wird auch MKKS genannt, da Mutationen dieses Gens ebenfalls verantwortlich für das McKusick-Kaufmann-Syndrom sind. Die ersten drei entdeckten Gene (*BBS6*, *BBS2*, *BBS4*) teilen keinerlei Gemeinsamkeiten und sind durch positionale Klonierung identifiziert worden. Erst das BBS8-Gen führte zu der Erkenntnis, dass es sich beim BBS um eine Krankheit handelt, die den Ziliopathien zugerechnet werden kann [19]. Seitdem konnten zahlreiche weitere Gene identifiziert werden, so dass heute für 12 BBS-Gene eine Molekulardiagnostik angeboten werden kann. Die Gene sind über das gesamte Genom verteilt: *BBS1* auf 11q13, *BBS2* auf 16q21, *BBS3* auf 3q11.2, *BBS4* auf 15q22.3, *BBS5* auf 2q31, *BBS6* auf 20p12, *BBS7* auf 4q27, *BBS8* auf 14q32.11, *BBS9* auf 7p14.3, *BBS10* auf 12q21.2, *BBS11* auf 9q33.1, und *BBS12* auf 4q27. Mutationen in diesen Genen finden sich bei 70-80% der Familien mit BBS [23].

Die Verteilung der Mutationen in den Genen variiert mit der Herkunft der Betroffenen, eine zielgerichtete Untersuchungsstrategie sollte die Abstammung der Erkrankten berücksichtigen.

Unter Menschen mit europäischer Herkunft sind in 45-50% der Fälle krankheitsverursachende Mutationen der *BBS1*- und *BBS10*-Gene nachzuweisen. Das BBS1-Gen ist in ca. 24% der europäischen

Tabelle 2  
Diagnostische Kriterien für das Bardet-Biedl-Syndrom [9, 10]

	Diagnostisches Kriterium	Frequenz (%)
Hauptkriterium	Pigment-Retinopathie	93
	postaxiale Polydaktylie	69
	Adipositas	72
	<i>Lernschwierigkeiten</i>	62
	Hypogenitalismus (männlicher)	98
	Nierenanomalien	24 <sup>a</sup>
Nebenkriterium	Sprachverzögerung oder -störungen	54
	Entwicklungsverzögerung	50
	<i>Brachydaktylie/Syndaktylie</i>	54
	Ataxie, Koordinationsschwierigkeiten	40
	Verhaltensstörungen	33
	Zahnstörungen (Zahnfehlstellungen, Hypodontie)/gotischer Daumen	27
	Schwerhörigkeit	21
	Herzfehlbildungen/Hypertrophe linke Herzklappe	7
	Weitere Augenanomalien (Astigmatismus, Strabismus, Katarakt)	7
	Diabetes	6
	Leberfibrose	?
	Polyurie/Polydipsie (Diabetes insipidus nephrogener)	?
	Hirschsprung-Krankheit	?
	Anosmie	~60 <sup>b</sup>

Kursiv: Kriterien werden in der Publikation von Tobin und Beales 2007 nicht beschrieben [9].

<sup>a</sup> Weniger als 52% der Patienten weisen eine Nierenbeeinträchtigung auf

<sup>b</sup>Nach Kulaga et al., 2004 [29].

Patienten verändert, kann aber in anderen Populationen seltener betroffen sein. Das *BBS10*-Gen ist in der europäischen Bevölkerung in 21% der Familien verändert. Es trägt dabei in etwa 46% die häufige Mutation einer Basen-Insertion mit Schaffung eines vorzeitigen Stopkodons [30]. Bekannte Mutationen anderer Gene werden oft bei Nicht-Europäern identifiziert, jede mit einer Häufigkeit von maximal ca. 5% bei den Betroffenen. Bei etwa 20% der BBS-Familien lassen sich keine Mutationen nachweisen, was dafür spricht, dass sehr wahrscheinlich noch weitere Genorte für das BBS existieren (Fig. 2).

Die Vererbung folgt normalerweise dem autosomal-rezessiven Erbgang (beide Allele eines Gens sind mutiert), aber es existiert eine kleine Anzahl von Fälle mit oligogener Vererbung (oder digen-triallelische Vererbung): um zu erkranken, muss man Träger von drei Mutationen sein, 2 befinden sich auf den beiden Allelen des Gens (wie in allen rezessiven Erbgängen) und eine im heterozygoten Zustand auf einem zweiten Gen [31–33].

Die heterozygoten Mutationen des zweiten Gens modifizieren den Phänotyp (Gen-Modifikation mit variabler Expressivität) oder sind notwendig zur Ausprägung des Phänotyps (triallelischer Erbgang). Diese verschiedenen Möglichkeiten wurden für BBS1, BBS2, BBS4, BBS6 et BBS7 dokumentiert [31,32,34–36].



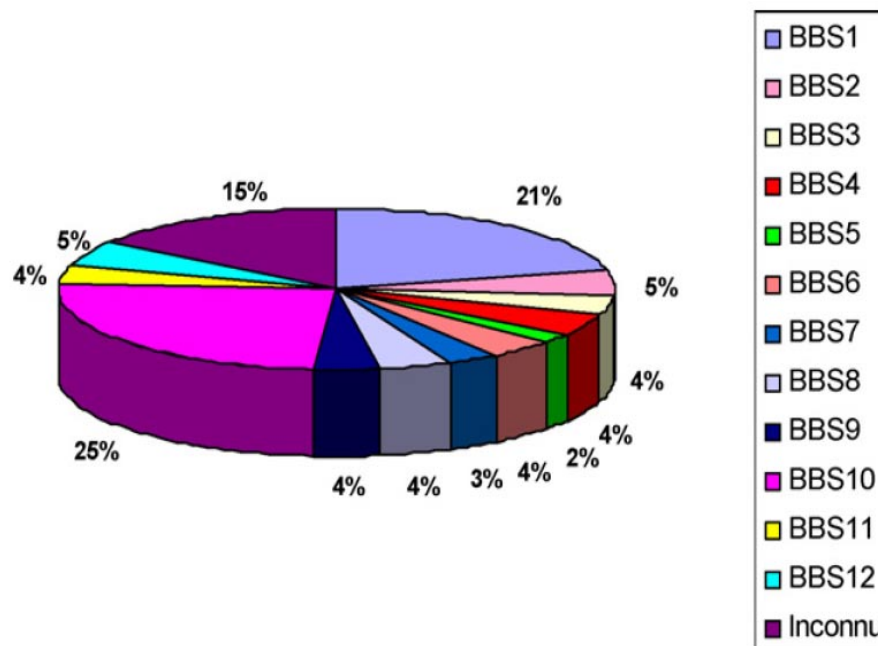


Fig.2. Verteilung von Mutationen in den Genen BBS1-BBS12

## Differentialdiagnosen

Das autosomal-rezessive Alström-Syndrom (OMIM 203800), welches klassischerweise mit RP, Adipositas, Nephropathie, Diabetes Typ 2 und dilatativer Kardiomyopathie einhergeht. Es kann auch mit Hypertension, Asthma und Intelligenzminderung assoziiert sein. Hervorgerufen wird das Syndrom durch Mutationen im *ALMS1*-Gen. Im Gegensatz zum BBS besteht keine Polydaktylie und die visuelle Beeinträchtigung durch eine vorhandene Retinopathie tritt bereits früher auf.

Das Meckel-Gruber-Syndrom (OMIM 249000) ist eine schwere Form der Ziliopathie, die mit Nieren- und Leberzysten, Polydaktylie und Fehlbildungen des zentralen Nervensystems, vornehmlich als okzipitale Enzephalozele oder Hydrozephalie assoziiert ist. Das MGS ist genetisch sehr heterogen (beteiligte Gene: *MKS1*, *MKS3*, *TMEM67*, *RPGRIP1L* und *NPHP6*). In einer Studie mit 13 pränatalen Verdachtsfällen für das Meckel- oder Meckel-Gruber-ähnliche Syndrom konnten 6 Fälle mit jeweils 2 Mutationen in BBS-Genen und 3 Fällen mit einer einzelnen Mutation in einem BBS-Gen identifiziert werden [37]. Aufgrund dieser Untersuchung kann man davon ausgehen, dass das Meckel-Syndrom die schwere, sub-letale oder letale Form des BBS repräsentiert. Man muss dabei festhalten, dass einige Gene, die beim Meckel-Syndrom Mutationen aufweisen, bisher nicht in die Genese des BBS impliziert sind und umgekehrt.

Ebenfalls zu nennen ist das McKusick-Kaufmann-Syndrom (OMIM 236700), welches mit einem Hydrometrokolpos und postaxialer Polydaktylie assoziiert ist. Im Neugeborenenalter kann es nur schwer vom BBS unterschieden werden und einige Autoren vertreten den Standpunkt, dass eine Differentialdiagnose nicht vor dem Alter von 5 Jahren möglich ist [38].

Andere Ziliopathien stellen generell keine Probleme der Differentialdiagnose dar, obwohl sie multisystemische Beeinträchtigungen aufweisen können, die mit einigen Symptomen des BBS übereinstimmen. Tatsächlich existiert unter den Ziliopathien ein phänotypisches Kontinuum zwischen den «mono-symptomatischen» Formen, wie dem Joubert-Syndrom oder der Nephronophitose, und den komplexen Formen (BBS, Meckel-Syndrom, COACH, Jeune-Syndrom). Die Genotyp-Phänotyp Korrelationen sind komplex: einige Gene sind vorzugsweise mit einer bestimmten klinischen Form assoziiert, andere liegen bei mehreren unterschiedlichen Formen mutiert vor. Umgekehrt ist ein Phänotyp normalerweise mit mehreren Genen assoziiert...

## Patienten-Management

Aufgrund der multisystemischen Beeinträchtigungen sollte die Versorgung der Patienten in einem multidisziplinären Ansatz erfolgen. Ein Augenarzt sollte die Entwicklung der RP überwachen [5]. Die Bestimmung der Sehkraft bei Kindern, die noch nicht sprechen können, ist schwierig, ab einem Alter von 2 Jahren sind jedoch entsprechende Messungen möglich. Für Patienten, die mit einer RP diagnostiziert wurden, sind weitere Untersuchungen notwendig. Das ERG kann hierbei nicht nur für die Erstdiagnose genutzt werden, es dient ebenfalls der Überprüfung des weiteren Verlaufs einer RP. Die Aktivität der Zapfen und Stäbchen sollte regelmäßig kontrolliert werden, Anomalien des Augenhintergrundes (FO) machen sich zumeist erst später bemerkbar.

Sollte das ERG auf ein abnormales Ergebnis hinweisen, so kann die Untersuchung durch weitere Testmethoden ergänzt werden. Hierzu gehören Messungen des zentralen und peripheren Sehfeldes mithilfe des Goldmann-Perimeters, Adaptometrie zur Prüfung der Dunkeladaptation, und im Fall eines zentralen Gesichtsfeldausfalles die Fluorescein-Angiographie.

Durch eine Augenhintergrunduntersuchung ist der Nachweis von kleinen pigmentierten Depots der Retina möglich, die der Krankheit ihren Namen gegeben haben. Die Blickfelduntersuchung kann über mögliche periphere Einschränkungen aufklären und im Falle einer Makuladegeneration zum Nachweis eines zentralen Skotoms dienen. Die Fusion von peripheren Skotomen erklärt den Eindruck des sog. „Tunnelblicks“. Derzeit existiert keine Therapie für die RP die zur Heilung führt. Einige Maßnahmen können jedoch das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen. Hierzu gehört das Tragen von Schutzgläsern mit geeigneten Lichtschutzfiltern, Verwendung von Hüten mit Schirm, im Allgemeinen wird der Schutz vor ultravioletter Strahlung empfohlen. Das Ziel liegt immer in der Blendungsreduktion. Eine Exposition des Sonnenlichtes ohne den genannten Schutz gilt es zu vermeiden (See, Berge). Es wird darüber diskutiert, ob eine Zufuhr von Vitamin A und E die Degeneration der Zapfen und Stäbchen verlangsamt, aber dieser Effekt ist unter einigen Fachleuten umstritten. Eine rechtzeitige Vorbereitung und Anpassung an die Schwierigkeiten der Sehstörungen ist wünschenswert und wird von spezialisierten Orthoptisten angeboten. Wenn die zentrale Sehkraft schwindet, können optische Hilfen angeboten werden, z.B. vergrößernde Gläser, Lupen, Fernrohr, oder nicht optische Hilfen, z.B. Bücher in Großbuchstaben, Uhren mit Ansage, große Ziffern für das Telefon, oder auch elektronische Hilfen mit integrierten Informationsansagen. Im Fall schwerwiegender Seheinschränkungen sollten Kinder eine spezialisierte Schule für Sehbehinderte besuchen.

Die Betreuung der Nieren umfasst die Überwachung der Nierenfunktion durch Blutuntersuchungen (Harnstoff, Kreatinin, Nierenclearance, Elektrolyte) und Bestimmung des Urinstatus (Proteinurie, Glykosurie, pH-Wert, Elektrolyte). Eine der frühen Veränderungen ist normalerweise der Verlust von Konzentration, der sich über die Osmolarität der Morgenurins messen lässt. Die glomeruläre Filtrationsrate verringert sich fortschreitend. Das Nierenecho, der Nierenscan, oder eventuell auch das MRT erlauben eine Messung des Gesamtnierenvolumens und der Raumforderungen der Zysten. Eine Nierenpunktion oder die chirurgische Versorgung einer schmerzhaften Zyste kann Linderung verschaffen, wenn die Behandlung mit Analgetika nicht erfolgreich ist. Liegt eine chronische terminale Niereninsuffizienz vor, so kann neben der Dialyse auch eine Nierentransplantation in Betracht gezogen werden.

Ebenso häufig wird ein Arterieller Bluthochdruck [40] beobachtet, den man am ehesten mit Enzym-Hemmern behandeln kann. Die vorzeitige Behandlung der Hypertension verhindert kardiovaskuläre Komplikationen und kann eventuell den zunehmenden Verlust der Nierenfunktion verlangsamen.

Die von Adipositas betroffenen Patienten sollen rechtzeitig aufgeklärt und auf geeignete diätetische Maßnahmen eingestellt werden, um Komplikationen zu vermeiden. Eine ausgewogene Ernährung und sportliche Betätigung sind für die Patienten sehr wichtig. Diätpläne sind zumeist wenig erfolgreich, können aber ebenso wie Anorektika, insofern keine Kontraindikation vorliegt, vorgeschlagen werden.

Komplikationen in Form von Diabetes, Arteriellen Bluthochdruck und Dyslipidämie werden mithilfe diätetischer Maßnahmen behandelt, oft auch durch Medikamentengabe.

Die Hexadaktylien oder Syndaktylien und ebenso einige auftretenden Formen der genitalen Fehlbildungen (Vaginalseptum beim Mädchen), oder Herzfehlbildungen können generell gut durch einen chirurgischen Eingriff korrigiert werden.

Eine spät einsetzende Pubertät und Wachstumsverzögerungen können durch die Gabe von Hormonen behandelt werden.

Die psychomotorische Entwicklung des Kindes sollte von einem Pädiater oder einem Genetiker unter Berücksichtigung der visuellen Einschränkung vorgenommen werden. Wenn schwerwiegende Lernstörungen vorliegen, so sollte das Kind in einer dafür geeigneten Einrichtung betreut werden. Eine logopädische Behandlung ist oft notwendig, um die Aussprache zu verbessern. Das Erkennen von möglichen Hörschäden ist wichtig und kann im Fall von Schwerhörigkeit durch geeignete Hörhilfen kompensiert werden.

Eine psychologische Betreuung ist angezeigt, um eventuelle Verhaltensstörungen zu erkennen und dient der Hilfestellung für eine optimale berufliche und gesellschaftliche Integration. Sie kann dazu beitragen, den Betroffenen bei der Verarbeitung solcher Probleme zu helfen, die im Kontext der Krankheit entstehen: Hierzu gehören z.B. Bewältigungsstrategien, die dabei helfen, mit einer Krankheit zu leben, die mit fortschreitenden schweren Beeinträchtigungen einhergehen kann.

### **Pränataldiagnostik**

In einigen Fällen können durch die pränatale Sonografie Nierenanomalien mit hyperechogenen Nieren oder Hexadaktylien festgestellt werden [39]. Sollte eine Schwangerschaftsunterbrechung als Option in Frage kommen, so kann man einem Elternpaar mit einem bereits betroffenen Kind eine Pränataldiagnostik anbieten. Diese wird anhand der Chorionzotten-DNA aus der 11. SSW oder aus dem Amnion der 14. SSW durchgeführt, wenn im Vorfeld die Mutationen in einigen oder mehreren Genen der betroffenen Familie bekannt sind.

### **Genetische Beratung**

Eine genetische Beratung sollte die Eltern über das Vererbungsmuster der Krankheit informieren und sie darüber aufklären, welche Wahrscheinlichkeit für den Nachwuchs besteht, am BBS zu erkranken. Die Grundlagen der Pränataldiagnostik und mögliche Konsequenzen daraus sollten dargelegt werden. Der Erbgang ist zumeist autosomal-rezessiv, und es besteht eine 25%ige Wahrscheinlichkeit für jedes weitere Kind zu erkranken. In den seltenen Fällen eines triallelischen Erbgangs liegt das Risiko für die Erkrankung von betroffenen Geschwistern bei 1/8.

Die Ausprägung der Krankheit kann durch Mutationen in sog. *<modifier genes>* verstärkt werden oder auch abgemildert sein [22, 34,40]. Da diese Beziehungen bisher nicht gut untersucht sind, liegen mögliche Erklärungen hierzu ganz in den Händen des jeweiligen beratenden Arztes:

Eine genetische Beratung des BBS stellt eine Herausforderung dar, da sich die Erkenntnisse über Vorkommen und Funktion der modifizierenden Gene, sowie korrespondierender Phänotypen im Laufe der Zeit ändern. Zum heutigen Zeitpunkt sind keine Korrelationen zwischen Genotyp und Phänotyp bekannt (weder für ein bekanntes Gen, noch für eine bestimmte Mutation, mit Ausnahme solcher Veränderungen die das McKusick-Kaufmann-Syndrom betreffen). Das erklärt sich zu einem guten Teil durch die Tatsache, dass die verschiedenen Proteine, deren Mutationen zum BBS führen, in den gleichen zellulären Prozessen organisiert sind und auch die Expressionrate im diesen Gewebstypen ähnlich ist.

### **Prognose**

Die Prognose in Hinblick auf die Lebenserwartung ist abhängig von der Nierenbeeinträchtigung. Das BBS ist eine der Hauptursachen der genetisch bedingten chronischen Niereninsuffizienz und Dialyse. Hinsichtlich einer RP ist der Sehverlust fortschreitend. Die betroffene Person muss deshalb die täglichen Gewohnheiten ihren visuellen Kapazitäten anpassen. Die Sehbeeinträchtigungen können sich schwerwiegend auf das Leben der Kinder auswirken, insbesondere auf den Schulbesuch, so dass sie

eventuell keine normale Schule mehr besuchen können. Die Ausbildung sollte an die visuellen Kapazitäten angepasst werden. Betroffenen mit RP ist im Allgemeinen das Autofahren nicht möglich. Das Fortschreiten der RP ist zumeist schwerwiegend und geht mit einer legalen Blindheit (Sehkraft unter 1/20) vor einem Lebensalter von 30 Jahren in den meisten Fällen einher.

### Ungelöste Fragen

In 20% der Patienten mit BBS können keine Mutationen in den 12 bekannten Genen nachgewiesen werden. Neueste Studien schätzen die Anzahl der beteiligten Gene auf weniger als 17 ein [40,41].

Die Untersuchung neuer großer Familien mittels Kopplungsanalyse oder Homozygotie-Mapping in konsanguinen Familien könnte dazu beitragen, neue Genorte zu identifizieren.

Die Suche nach neuen Genen stützt sich auf verschiedene Strategien. Ein erster Ansatz besteht in der systematischen Untersuchung aller Gene, deren Struktur denjenigen Genen ähnelt, die bereits als beteiligt identifiziert wurden (z.B. Proteine vom Chaperon-Typ II). Mit diesem Ansatz konnten bisher jedoch keine neuen Kandidaten identifiziert werden [23].

Ein weiterer Ansatz berücksichtigt die Zellbiologie. Hierzu werden solche Partner isoliert und charakterisiert, die mit anderen Proteinen des BBS interagieren (z.B. durch das Hefe-Zwei-Hybrid-System und Analysen durch Ko-Immunitätspräzipitation) [42]. Obwohl bisher kein neues Gen auf diese Weise identifiziert wurde, bleiben diese Ansätze vielversprechend.

### Literatur

- [1] Bardet G. Sur un syndrome d'obésité congénitale avec polydactylie et rétinite pigmentaire (contribution à l'étude des formes cliniques de l'obésité hypophysaire). Paris: Thèse; 1920.
- [2] Biedl A. Ein Geschwisterpaar mit adiposo-genitaler Dystrophie. Dtsch Med Wochenschr 1922;48:1630.
- [3] Farag TI, Teebi AS. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. Clin Genet 1989;36:463–4.
- [4] Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, *et al.* The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. N Engl J Med 1989;321:1002–9.
- [5] Moore SJ, Green JS, Fan Y, Bhogal AK, Dicks E, Fernandez BA, *et al.* Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. Am J Med Genet A 2005;132:352–60.
- [6] Tauber M, Lacombe D. Syndromes génétiques avec obésité. In: Basdevant A, Guy-Grand B, editors. Médecine de l'obésité. Paris: Flammarion; 2003. p. 313–8.
- [7] Dollfus H, Verloes A, Bonneau D, Cossee M, Perrin-Schmitt F, Brandt C, *et al.* Update on Bardet-Biedl syndrome. J Fr Ophtalmol 2005;28:106–12.
- [8] Soliman AT, Rajab A, Al Salmi I, Asfour MG. Empty sellae, impaired testosterone secretion, and defective hypothalamic-pituitary growth and gonadal axes in children with Bardet-Biedl syndrome. Metabolism 1996;45:1230–4.
- [9] Tobin JL, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. Pediatr Nephrol 2007;22:926–36.
- [10] 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;36:437–46.
- [11] O'Dea D, Parfrey PS, Harnett JD, Hefferton D, Cramer BC, Green J. The importance of renal impairment in the natural history of Bardet-Biedl syndrome. Am J Kidney Dis 1996;27:776–83.

- [12] Beales PL, Reid HA, Griffiths MH, Maher ER, Flinter FA, Woolf AS. Renal cancer and malformations in relatives of patients with Bardet-Biedl syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1977–85.
- [13] Katsanis N, Lupski JR, Beales PL. Exploring the molecular basis of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet* 2001;10:2293–9.
- [14] Beales PL, Katsanis N, Lewis RA, Ansley SJ, Elcioglu N, Raza J, *et al.* Genetic and mutational Rooryck C., Lacombe D.. Syndrome de Bardet-Biedl. Encyclopédie Orphanet. Décembre 2008 [www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/BardetBiedl-DEdePro3244.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/BardetBiedl-DEdePro3244.pdf)
- [14a] 12 analyses of a large multiethnic Bardet-Biedl cohort reveal a minor involvement of BBS6 and delineate the critical intervals of other loci. *Am J Hum Genet* 2001;68:606–16.
- [15] Barnett S, Reilly S, Carr L, Ojo I, Beales PL, Charman T. Behavioural phenotype of Bardet-Biedl syndrome. *J Med Genet* 2002;39:e76.
- [16] Rooryck C, Pelras S, Chateil JF, Cances C, Arveiler B, Verloes A, *et al.* Bardet-biedl syndrome and brain abnormalities. *Neuropediatrics* 2007;38:5–9.
- [17] Lorda-Sanchez I, Ayuso C, Ibanez A. Situs inversus and hirschsprung disease: two uncommon manifestations in Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet* 2000;90:80–1.
- [18] Bisgrove BW, Yost HJ. The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development* 2006;133:4131–43.
- [19] Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, Hill J, Hoskins BE, Leitch CC, *et al.* Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2003;425:628–33.
- [20] Kim JC, Badano JL, Sibold S, Esmail MA, Hill J, Hoskins BE, *et al.* The Bardet-Biedl protein BBS4 targets cargo to the pericentriolar region and is required for microtubule anchoring and cell cycle progression. *Nat Genet* 2004;36:462–70.
- [21] Kim JC, Ou YY, Badano JL, Esmail MA, Leitch CC, Fiedrich E, *et al.* MKKS/BBS6, a divergent chaperonin-like protein linked to the obesity disorder Bardet-Biedl syndrome, is a novel centrosomal component required for cytokinesis. *J Cell Sci* 2005;118:1007–20.
- [22] Badano JL, Leitch CC, Ansley SJ, May-Simera H, Lawson S, Lewis RA, *et al.* Dissection of epistasis in oligogenic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2006;439:326–30.
- [23] Stoetzel C, Muller J, Laurier V, Davis EE, Zaghoul NA, Vicaire S, *et al.* Identification of a novel BBS gene (BBS12) highlights the major role of a vertebrate-specific branch of chaperonin-related proteins in Bardet-Biedl syndrome. *Am J Hum Genet* 2007;80:1–11.
- [24] Blacque OE, Reardon MJ, Li C, McCarthy J, Mahjoub MR, Ansley SJ, *et al.* Loss of *C. elegans* BBS-7 and BBS-8 protein function results in cilia defects and compromised intraflagellar transport. *Genes Dev* 2004;18:1630–42.
- [25] Chiang AP, Beck JS, Yen HJ, Tayeh MK, Scheetz TE, Swiderski RE, *et al.* Homozygosity mapping with SNP arrays identifies TRIM32, an E3 ubiquitin ligase, as a Bardet-Biedl syndrome gene (BBS11). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6287–92.
- [26] Boletta A, Germino GG. Role of polycystins in renal tubulogenesis. *Trends Cell Biol* 2003;13:484–92.
- [27] Nishimura DY, Fath M, Mullins RF, Searby C, Andrews M, Davis R, *et al.* Bbs2-null mice have neurosensory deficits, a defect in social dominance, and retinopathy associated with mislocalization of rhodopsin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:16588–93.
- [28] Pazour GJ, Baker SA, Deane JA, Cole DG, Dickert BL, Rosenbaum JL, *et al.* The intraflagellar transport protein, IFT88, is essential for vertebrate photoreceptor assembly and maintenance. *J Cell Biol* 2002;157: 103–13.
- [29] Kulaga HM, Leitch CC, Eichers ER, Badano JL, Lesemann A, Hoskins BE, *et al.* Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nat Genet* 2004;36:994–8.

- [30] Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, Muller J, Rix S, Badano JL, *et al.* BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat Genet* 2006;38:521–4.
- [31] Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, Eichers ER, Lewis RA, Hoskins BE, *et al.* Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 2001;293:2256–9.
- [32] Beales PL, Badano JL, Ross AJ, Ansley SJ, Hoskins BE, Kirsten B, *et al.* Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-Mendelian Bardet-Biedl syndrome. *Am Rooryck C., Lacombe D.. Syndrome de Bardet-Biedl. Encyclopédie Orphanet. Décembre 2008 [www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/BardetBiedl-DEdePro3244.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/BardetBiedl-DEdePro3244.pdf)* 13 *J Hum Genet* 2003;72:1187–99.
- [33] Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet* 2004;13:R65–71 [Spec No 1].
- [34] Badano JL, Kim JC, Hoskins BE, Lewis RA, Ansley SJ, Cutler DJ, *et al.* Heterozygous mutations in BBS1, BBS2 and BBS6 have a potential epistatic effect on Bardet-Biedl patients with two mutations at a second BBS locus. *Hum Mol Genet* 2003;12:1651–9.
- [35] Katsanis N, Eichers ER, Ansley SJ, Lewis RA, Kayserili H, Hoskins BE, *et al.* BBS4 is a minor contributor to Bardet-Biedl syndrome and may also participate in triallelic inheritance. *Am J Hum Genet* 2002;71:22–9.
- [36] Badano JL, Ansley SJ, Leitch CC, Lewis RA, Lupski JR, Katsanis N. Identification of a novel Bardet-Biedl syndrome protein, BBS7, that shares structural features with BBS1 and BBS2. *Am J Hum Genet* 2003;72:650–8.
- [37] Karmous-Benailly H, Martinovic J, Gubler MC, Sirot Y, Clech L, Ozilou C, *et al.* Antenatal presentation of Bardet-Biedl syndrome may mimic Meckel syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;76:493–504.
- [38] Slavotinek AM, Biesecker LG. Phenotypic overlap of McKusick-Kaufman syndrome with Bardet-Biedl syndrome: a literature review. *Am J Med Genet* 2000;95:208–15.
- [39] Cassart M, Eurin D, Didier F, Guibaud L, Avni EF. Antenatal renal sonographic anomalies and postnatal follow-up of renal involvement in Bardet-Biedl syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:51–4.
- [40] Laurier V, Stoetzel C, Muller J, Thibault C, Corbani S, Jalkh N, *et al.* Pitfalls of homozygosity mapping: an extended consanguineous Bardet-Biedl syndrome family with two mutant genes (BBS2, BBS10), three mutations, but no triallelism. *Eur J Hum Genet* 2006;14:1195–203.
- [41] Nishimura DY, Swiderski RE, Searby CC, Berg EM, Ferguson AL, Hen-nekam R, *et al.* Comparative genomics and gene expression analysis identifies BBS9, a new Bardet-Biedl syndrome gene. *Am J Hum Genet* 2005;77:1021–33.
- [42] Oeffner F, Moch C, Neundorf A, Hofmann J, Koch M, Grzeschik KH. Novel interaction partners of Bardet-Biedl syndrome proteins. *Cell Motil Cytoskeleton* 2008;65:143–55. *Annales d'Endocrinologie* 2008, 69 : 463-471
- [29] Kulaga HM, Leitch CC, Eichers ER, Badano JL, Lesemann A, Hoskins BE, *et al.* Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nat Genet* 2004;36:994–8.
- [30] Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, Muller J, Rix S, Badano JL, *et al.* BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat Genet* 2006;38:521–4.
- [31] Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, Eichers ER, Lewis RA, Hoskins BE, *et al.* Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 2001;293:2256–9.
- [32] Beales PL, Badano JL, Ross AJ, Ansley SJ, Hoskins BE, Kirsten B, *et al.* Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-Mendelian Bardet-Biedl syndrome. *Am J Hum Genet* 2003;72:1187–99.
- [33] Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet* 2004;13:R65–71 [Spec No 1].