

# Bardet-Biedl-syndrom

## Indsigt i det sjældne genetiske syndrom kan føre til ny viden om molekylære mekanismer

Reservelæge Tina Duelund Hjortshøj,  
cand.scient. Karen Grønsvov, overlæge Thomas Rosenberg &  
professor Karen Brøndum-Nielsen

John F. Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik

### Resume

Bardet-Biedl-syndrom (BBS) er en sjælden, arvelig sygdom, der involverer mange organsystemer, den er karakteriseret ved retinal dystrofi, postaksial polydaktyli, adipositas, hypogenitalisme, renale manifestationer og indlæringsvanskeligheder. Fænotypisk er det en heterogen gruppe med stor variation fra person til person, også inden for samme familie. Indtil for få år siden antog man, at BBS udelukkende nedarvedes recessivt, men flere forskergrupper har nu vist, at der også er tilfælde, hvor der kræves tre mutationer i to loci, for at sygdommen udtrykkes: to mutationer i samme locus og en tredje mutation i et andet locus. Dette nye nedarvningsmønster er blevet kaldt triallelisk nedarvning og føjer hermed endnu en variation til et stadigt voksende antal eksempler på non-Mendelsk arvegang. Artiklens formål er at give en oversigt over et komplekst genetisk syndrom og at illustrere, hvorledes udforskningen af gener på længere sigt kan føre til ny viden om mere almindelige tilstande som fedme, retinitis pigmentosa, dysmorf udvikling og nyreforandringer.

Formålet med denne artikel er at give en oversigt over et sjældent genetisk syndrom, Bardet-Biedl-syndrom (BBS), for at illustrere, hvordan udforskningen af gener på længere sigt kan føre til ny viden om mere almindelige tilstande som fedme, retinal dystrofi, dysmorfologi og kognitive udviklingsforstyrrelser. Derudover er BBS et eksempel på et non-Mendelsk nedarvningsmønster med involvering af flere gener og kan derved bidrage til en fremtidig øget forståelse af komplekse polygene sygdomme.

Indtil for nogle få år siden antog man, at BBS udelukkende nedarvedes autosomt recessivt [1, 2], men flere grupper har nu vist, at der også er tilfælde, hvor der kræves tre mutationer i to loci: en mutation i begge alleler i et locus og en tredje mutation i et enkelt allel i et andet locus [3-6]. Denne tredje mutation kan være afgørende for både tilstedeværelse af sygdom og sværhedsgraden af sygdommen. *Katsanis et al* kaldte dette triallelisk nedarvning [5], mens *Burghes et al* foreslog termen *recessive inheritance with a modifier of penetrance* [7].

Seks gener er klonet, *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS6*, *BBS7* og *BBS8*, og gensekvenserne er således kendte [8-13]. Yderligere

er der udpeget to større genomiske områder, som hvert indeholder mindst et BBS-gen, *BBS3* og *BBS5* [14, 15]. Meget tyder således på en kompleks arvegang, som yderligere kompliceres af en stor heterogenitet med hensyn til fænotypen.

Første gang man blev opmærksom på det, der nu kendes som BBS, var i 1866, hvor *Laurence & Moon* beskrev fire søskende med retinitis pigmentosa, mental retardering og hypogenitalisme hos drengene [16]. Senere i 1920 og 1922 beskrev både *Bardet & Biedl* nogle patienter med polydaktyli, retinitis pigmentosa, adipositas, hypogenitalisme og nedsat intelligens [17, 18]. Disse patientbeskrivelser blev senere sammenkædet og initialt kaldt Laurence-Moon-Bardet-Biedl-syndrom [19]. I dag er der overvejende enighed om, at der er tale om to separate sygdomsenheder [1]. Laurence-Moon-syndromet er karakteriseret ved retinal dystrofi, mental retardering, hypogenitalisme (mandlig) og spastiske pareser, og BBS er karakteriseret ved retinal dystrofi, hypogenitalisme (mandlig), adipositas, postaksial polydaktyli, renale manifestationer og indlæringsvanskeligheder [20, 21]. I praksis kan det være vanskeligt at adskille de to syndromer.

### Diagnostiske kriterier

De oprindelig foreslåede diagnostiske kriterier blev udarbejdet af *Schachat & Maumenee* og er for nylig blevet revideret af *Beales* [20, 21]. I litteraturen er der derudover beskrevet et bredt spektrum af andre relaterede anomalier, som er til stede i meget varierende grad hos BBS-patienterne, her kaldet bikriterier [1, 2, 21-24]. Fire hovedkriterier eller tre hovedkriterier plus to bikriterier er diagnostiske for syndromet (**Figur 1**).

Hovedkriterier	Bikriterier
Retinal dystrofi	Adfærd aggressiv (børn)/uhæmmet (voksne)
Polydaktyli	Sprogforstyrrelser
Adipositas	Forsinket udvikling
Hypogenitalisme (mandlig)	Lav højde
Indlæringsvanskeligheder	Braky- og syndaktyli
Renale anomalier	Polyuri/polydipsi
	Ataksi, dysdiadokinese, spasticitet
	Diabetes mellitus
	Medfødt hjertefejl, hypertrofi af venstre ventrikel
	Leverfibrose
	Tandmalformationer

**Figur 1.** Diagnostisk for Bardet-Biedl-syndrom er tilstedeværelse af fire hovedkriterier eller tre hovedkriterier + to bikriterier.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Kliniske manifestationer****Retinal dystrofi**

Det mest konstante træk ved BBS er den retinale dystrofi, retinitis pigmentosa, som for BBS skiller sig ud ved på et tidligt tidspunkt at involvere området omkring nethindens gule plet, macula lutea (**Figur 2**) [1, 25]. For patienterne betyder det tab af synsfunktion begyndende med natteblindhed i 4-8-årsalderen progredierende mod blindhed i 2.-3. decennium [21, 24]. I en dansk opgørelse fra 1990 var 50% blinde før 18-årsalderen, mens alle var blinde, før de blev 30 år. BBS-patienterne i denne undersøgelse udgjorde 5% af alle (n = 1.301) danske patienter med retinal dystrofi [26].

Foruden retinal dystrofi ses en lang række andre øjensymptomer som katarakt, glaukom, skelen, opticus atrofi og nystagmus. En stor del af patienterne er tillige myope [22, 24].

**Dysmorfe ekstremiteter**

Den hyppigste form for ekstremitetsdysmorfologi er den postaksiale polydaktyli, som findes hos to tredjedele af patienterne varierende fra en enkelt rudimentær finger/tå til en ekstra finger/tå på hver ekstremitet [1, 2, 21, 22, 24]. Syndaktyli og brakydaktyli er også hyppigt forekommende hos patienterne (**Figur 3**).

**Overvægt**

BBS-børnene er vægtmæssigt ikke påfaldende ved fødslen, idet fedmen først ses omkring 2-3-årsalderen [24]. Som voksne har patienterne fedmefordelingen centralt på truncus og proksimalt på ekstremiteterne. 72-94% af BBS-patienterne angives at være overvægtige, og for en stor del af disse er der tale om egentlig patologisk adipositas (*body mass index* (BMI) >40 kg/m<sup>2</sup>) [21, 22].

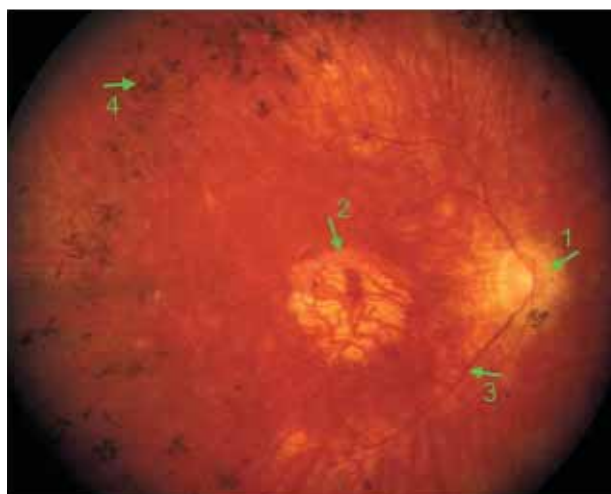
**Hypogenitalisme**

Hypogenitalisme er et hyppigt fund hos afficerede mænd. Det er kendetegnet ved en lille penis og små testikler, eventuelt manglende descensus. Sekundære kønstræk udvikles, om end puberteten kan være forsinket. Der er muligvis tale om primær hypogonadisme. Fertiliteten for de mandlige BBS-patienter er nær nul [2, 22].

Kvinderne kan have genitale anomalier som vaginal atresi og hydrometrokolpos, men det er ikke et hyppigt fund. De fleste af kvinderne har uregelmæssig menstruation med nedsat fertilitet. Der er dog rapporteret om flere BBS-kvinder, der har fået raske, velskabte børn [2, 22].

**Nyrer**

Omkring to tredjedele af patienterne har polydipsi og polyuri, idet deres evne til at koncentrere urinen er nedsat. Undersøgelse af nyrerne vil typisk vise strukturelle forandringer, og 30% af patienterne forventes før eller siden at få symptomer fra nyrer og urinveje. Urogenitale misdannelser med udvik-



**Figur 2.** Fundusbillede fra en patient med Bardet-Biedl-syndrom (BBS). Karakteristisk for den retinale dystrofi ved BBS er, at macula involveres tidligt, så det centrale syn påvirkes på et tidligt stadium af sygdommen. På fundusbilledet ses den afblegede synsnervepapil (pil 1), og i macula (pil 2) optræder en rund atrofi i pigmentepitelet. De retinale kar er stærkt afsmalnedede (pil 3). Til venstre i billedet ses de for retinitis pigmentosa karakteristiske pigmentaflejringer (pil 4). Foto: Lene Mikkelsen, Statens Øjenklinik.



**Figur 3.** Den brede, plumpe hånd er mindst lige så karakteristisk som polydaktyli. Denne patient har tillige bilateral syndaktyli på hænderne. Foto: Lene Mikkelsen, Statens Øjenklinik.

ling af nefrogen hypertension og udvikling af uræmi er den alvorligste og den hyppigste årsag til for tidlig død blandt BBS-patienterne. Den gennemsnitlige levealder ved ubehandlet nyrelidelse er væsentlig nedsat [21, 27, 28].

**Indlæringsvanskeligheder**

Størstedelen af patienterne er præget af indlæringsvanskeligheder med en mild til moderat grad af mental retardering, og færre end 10% antages at være svært mentalt retarderet. På trods af en noget nær normal intelligens, kan patienterne dog ofte adfærdsmæssigt være påfaldende med en uhæmmet adfærd [1, 22, 29].

**Alder ved diagnosetidspunkt**

Det er ofte øjensymptomerne, der leder til diagnosen BBS, hvilket sker, når børnene bliver generet af natteblindhed eller

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

får behov for briller på grund af nærsynethed. De danske BBS-patienter er alle blevet diagnosticeret før 18-årsalderen, og halvdelen har fået diagnosen stillet, inden de blev seks år gamle [25]. I udenlandske opgørelser varierer gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet fra 9 år til 15 år [21].

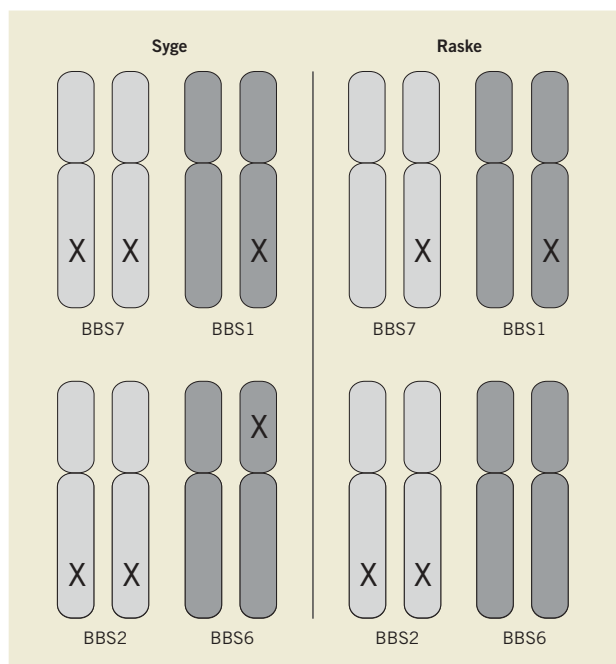
Levealderen for BBS-patienter er nedsat og skyldes i langt de fleste tilfælde nefrologiske eller kardiale komplikationer [24, 28].

### Differentialdiagnoser

I praksis er Cohen-syndrom den vigtigste differentialdiagnose. Laurence-Moon-syndrom og Alström-syndrom er begge nært beslægtede med BBS, men forekommer meget sjældent. Af andre differentialdiagnoser kan nævnes Prader-Willi-syndrom og McKusick-Kaufman-syndrom, af hvilke sidstnævnte specielt er en differentialdiagnose i neonatalperioden [20, 30].

### Prævalens

BBS er relativt sjældent forekommende. I Danmark fødes 1-2 børn om året med BBS, og ifølge tal fra Retinitis Pigmentosa Registret på Statens Øjenklinik er prævalensen i befolkningen som helhed omkring 1 pr. 60.000 [25]. I de fleste andre vestlige lande er forekomsten af BBS imidlertid lavere, 1 pr. 125.000-1 pr. 160.000 [1, 29]. Hvorfor der er flere BBS-patienter i Danmark end i de lande, vi sammenligner os med, er uvist. Måske er vi bedre til at stille diagnosen, eller vi har en reel større forekomst af BBS.



**Figur 4.** Triallelik nedarvning er her illustreret med mutationer (angivet som kryds) i hhv. *BBS1*- og *BBS7*-genet og *BBS2*- og *BBS6*-genet. Ved triallelik nedarvning kræves to mutationer i samme locus og en tredje mutation i et andet locus.

### Arvegangen

Man har oprindeligt antaget, at BBS nedarves autosomt recessivt [1, 2]. Med udgangspunkt i en autosomal recessiv arvegang er BBS blevet kortlagt til otte loci: *BBS1* på 11q13, *BBS2* på 16q21, *BBS3* på 3p13, *BBS4* på 15q22.2-q23, *BBS5* på 2q31, *BBS6* på 20p12, *BBS7* på 4q27 og *BBS8* på 14q32.11 [8-10, 14, 15, 31-33]. Den recessive arvegang er korrekt for nogle BBS-tilfælde, men i nyere undersøgelser har man fundet, at der er tilfælde, hvor arvegangen er meget mere kompleks end dette, kaldet triallelik arvegang (**Figur 4**) [3-6]. *Katsanis et al* viste som de første, at kliniske manifestationer af nogle former for BBS krævede recessive mutationer i et af de på daværende tidspunkt seks kendte loci og yderligere en mutation i et andet locus (*BBS2* og *BBS6*) [5]. Siden denne opdagelse er der identificeret flere familier med tre sygdomsfremkaldende mutationer, og der er beskrevet et enkelt tilfælde, hvor der ligefrem er fundet fire formodentlig sygdomsfremkaldende mutationer [6]. Alle de identificerede BBS-gener – fraset det nylig klonede *BBS8*-gen – er i varierende grad vist at være impliceret i triallelik nedarvning, og ud fra den nuværende viden antages omkring 15% af BBS-patienterne at være involveret i triallelik nedarvning [4].

For nogle af familierne ser det ud til, at den tredje mutation er nødvendig for tilstedeværelse af sygdom (*on/off*-effekt) [5], mens der blandt andre afficerede ses et mønster, hvor afficerede med tre mutationer tilsyneladende har sværere kliniske manifestationer end deres afficerede søskende med kun to recessive mutationer [3]. Tydeligvis er den tredje mutation her ikke nødvendig, for at sygdommen kommer til udtryk, og man må derfor antage, at der er en modificerende/forværende effekt af den tredje mutation. Som forklaring på disse forskelle kan man forestille sig en sygdomsmodel, der strækker sig fra asymptomatiske/subkliniske fænotyper hos individer med to mutationer til svære fænotyper hos syge personer med to mutationer. Fordelingen af disse individer kan forskydes ved introduktion af en tredje mutation. Introduktion af en tredje mutation med *on/off*-virkning vil kun have betydning for de asymptomatiske/subkliniske personer, som derefter bliver syge. Derimod vil en modificerende tredje mutation skubbe hele sygdomsspektret mod en sværere fænotype, hvorved de ellers asymptomatiske personer får kliniske manifestationer i mild grad, mens de svært afficerede vil blive endnu sværere afficerede [3].

Opdagelsen af triallelik nedarvning føjer endnu en variation til et stadig voksende antal eksempler på non-Mendelsk arvegang og kan opfattes som et simpelt eksempel på fænotypedannelsen ved polygene sygdomme.

### BBS-genotyper

Seks BBS-gener er klonede: *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS6*, *BBS7* og *BBS8*. Der er stor variation med hensyn til, hvilke BBS-genotyper der er involveret i forskellige befolkningsgrupper og i hvor stor grad [8-13]. Blandt de otte loci synes *BBS1* at

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

være det hyppigst involverede BBS-gen, specielt blandt kaukasider, hvor det er impliceret i 20-25% af tilfældene. Der er fundet mange forskellige mutationer, både *missense*, *nonsense* og *frameshift*, og kun en enkelt mutation er særlig hyppig, *BBS1*-mutationen M390R. *BBS1*-mutationer synes overvejende at nedarves autosomt recessivt [4]. Derimod ser det ud til, at mutationer i *BBS2* og *BBS6* ofte er involveret i triallelisk nedarvning, og den indtil nu hyppigste kombination i triallelisk nedarvning er *BBS6*- og *BBS2*-alleler [3].

Flere har uden held forsøgt at påvise korrelationer mellem genotypen og forskelle i højde, fordeling af polydaktyli, grad af fedme eller retinal dystrofi, men intet tyder på en reel sammenhæng. De foreliggende undersøgelser bygger imidlertid på små patientmaterialer [21, 24, 31, 34].

### De danske Bardet-Biedl-patienter

Vi gennemfører aktuelt på Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik et projekt, hvor vi undersøger den genetiske baggrund hos de danske Bardet-Biedl-patienter. Gennem Retinitis Pigmentosa Registret på Statens Øjenklinik er der identificeret 100 danske BBS-patienter, og af disse indgår 60 patienter fra 53 familier i vores undersøgelse. Yderligere fire familier indgår i en udenlandsk undersøgelse, så samlet set regner vi med at få et godt indblik i mutationsmønstret hos danske BBS-patienter.

Vi har på nuværende tidspunkt undersøgt for den hyppige *BBS1*-mutation, M390R, og fundet den i homozygot form hos ni familier, mens en enkelt person er heterozygot med hensyn til M390R, hvilket vil sige, at 17% af BBS-patienterne har denne mutation i homozygot form (allelfrekvens 0,18).

### BBS-gener, struktur og funktion

Funktionen af BBS-generne er endnu ukendt. De er ubikvitært udtrykt [8-13], og den seneste forskning har vist, at *BBS1*-, *BBS2*-, *BBS7*- og *BBS8*-ortologener hos *C. elegans* er lokaliseret til centrosomer og basallegemer i cilierede celler. Sådanne celler findes blandt andet i fotoreceptorerne i retina, i epitelet i tuba uterina og ductes efferentes testes, og også flagellerne i spermatozoer hører til denne gruppe, hvilket er sammenfaldende med nogle af de organsystemer, hvorfra patienterne udviser symptomer. *BBS8* (human) er også vist at være lokaliseret til basallegemet samt i centrosomet i cilierede celler [8].

Den cellulære samlokalisering af BBS-proteinerne samt det faktum, at mutationer i de kendte BBS-gener kan fremkalde identiske fænotyper, indikerer, at BBS-proteinerne enten indgår i samme biokemiske proces eller udøver parallelle funktioner. *BBS8* og *BBS4* er vist at interagere med samme protein, PCM1 (pericentriolar material 1), som har betydning for ciliogenesen, det vil sige dannelsen af funktionelle cilier [8]. *BBS1*, *BBS2* og *BBS7* indeholder ikke motiver eller domæner, som er kendte fra andre gener, men derimod udviser de tre gener en vis lighed [9]. *BBS4* udviser homologi til O-bundet N-acetylglukosamin transferase (OGT) [11]. OGT modificerer et stort antal nukleære og cytoplasmatiske proteiner ved at koble

O-Glc-Nac på serin og threonin og spiller en vigtig rolle i signaltransduktion [35]. OGT er vist at binde til proteiner indeholdende et *coiled coil*-domæne. *BBS2* indeholder et sådant *coiled coil*-domæne [36]. *BBS6*-proteinet ligner i sin struktur gruppe-II-chaperoniner, som er proteiner, der indgår i foldning af cellulære proteiner. Chaperoniner er en undergruppe af chaperoner, som allerede er vist at være involveret i patogenesen til flere sygdomme hos mennesket (blandt andet kongenit katarakt, desminrelateret myopati og Charlevoix-Saguenays spastiske ataksi) [37].

Eftersom *BBS6*'s funktion formentlig er at indgå i foldning af proteiner, er det ikke usandsynligt, at et eller flere af de andre BBS-proteiner, eventuelt i form af et supramolekylært proteinkompleks, kan være et substrat for *BBS6*-chaperonin-komplekset.

Hvis den tilgrundliggende defekt skal findes i relation til cilierede celler, kan det forklare den retinale dystrofi, idet *BBS8* er lokaliseret til forbindelsesciliet i stav- og tapcellerne i retina [8]. En undersøgelse af ekspresionen af *osm-5*, som er *C. elegans*-ortologen af musens *Tg737*-polycystiske nyresygdoms-gen, viste samme udtryksmønster som de foromtalte *BBS1*-, *BBS2*-, *BBS7*- og *BBS8*-ortologer [8], hvilket måske kan forklare, at BBS-patienterne har renale anomalier. Eftersom *BBS8* er blevet påvist i cilierede neuroner, er der en sandsynlighed for, at en defekt her kan have en sammenhæng med de kognitive deficit, man ser hos BBS-patienterne.

Hypogonadisme og nedsat fertilitet kan også forklares med ciliydysfunktion, hvis det cilierede epitel i tuba uterina og ductes efferentes testis ikke har velfungerende cilier. Samtidig må der forventes manglende mature spermatozoer, hvis der ikke kan dannes funktionsdygtige flageller.

En defekt i genet *DNAI1*, som koder for *axonemal dynein intermediate chain*, bevirker Kartagener syndrom, som er et andet syndrom, der også er betinget af en ciliydysfunktion [38]. Dette syndrom er blandt andet karakteriseret ved situs inversus, hvilket er set hos syv Bardet-Biedl-patienter med mutationer i forskellige BBS-gener [8].

### Afslutning

Det er sandsynliggjort, at en defekt ciliogenese kan være central i udviklingen af BBS, men der er stadig mange ubesvarede spørgsmål. Man regner med, at mutationer i de nuværende kendte otte loci kun kan forklare omkring halvdelen af BBS-tilfældene, så selv om mange gener nu er identificeret med hensyn til BBS, må der yderligere findes et eller flere gener. Oplagte kandidatgener kunne være gener, der er involveret i ciliogenesen, eller gener med betydning for funktionen af cilierne. Flere af de kendte gener for retinitis pigmentosa vides at have betydning for ciliefunktionen (*RP1*, *RPGR*), hvilket også gør sig gældende ved Ushers syndrom type 1 (*MYO7A*, *CDH23*) [39]. Et andet kendt RP-gen, *TULP1*, er hos musen vist at være nært forbundet med udvikling af fedme foruden retinitis pigmentosa [40].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Med opdagelsen af et nyt nedarvningsmønster, den trialleliske arvegang, har vi fået indblik i, at der er et nyt udforsket land mellem simpel Mendelsk nedarvning og non-Mendelsk nedarvede, polygene sygdomme. En nærmere analyse af og forståelse for BBS's molekylærbiologi kan desuden bidrage til forståelse af mekanismer ved retinal dystrofi, fedme og neuronal dysfunktion/indlæringsvanskeligheder.

Korrespondance: *Tina Duelund Hjortshøj*, John F. Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik, Gl. Landevej 7, DK-2600 Glostrup. E-mail: tid@kennedy.dk

Antaget: 16. juni 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Øjenfonden og Øjenforeningen Værn om Synet takkes for økonomisk støtte.

## Litteratur

1. Ammam F. Investigation cliniques et génétiques sur le syndrome de Bardet-Biedl en Suisse. *J Genet Hum* 1970;18:310.
2. Bell J. The Laurence-Moon syndrome. I: Penrose LS, ed. *The treasury of human inheritance*. London: Cambridge University Press, 1958:51-96.
3. Badano JL, Kim JC, Hoskins BE 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.
4. Beales PL, Badano JL, Ross AJ 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.
5. Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL et al. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 2001;293:2256-9.
6. Katsanis N, Eichers ER, Ansley SJ 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.
7. Burghes AH, Vaessin HE, de la Chapelle A. Genetics. The land between Mendelian and multifactorial inheritance. *Science* 2001;293:2213-4.
8. Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2003;425:628-33.
9. Badano JL, Ansley SJ, Leitch CC et al. 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.
10. Katsanis N, Beales PL, Woods MO et al. Mutations in MKKS cause obesity, retinal dystrophy and renal malformations associated with Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 2000;26:67-70.
11. Mykytyn K, Braun T, Carmi R et al. Identification of the gene that, when mutated, causes the human obesity syndrome BBS4. *Nat Genet* 2001; 28:188-91.
12. Mykytyn K, Nishimura DY, Searby CC et al. Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome. *Nat Genet* 2002;31:435-8.
13. Nishimura DY, Searby CC, Carmi R et al. Positional cloning of a novel gene on chromosome 16q causing Bardet-Biedl syndrome (BBS2). *Hum Mol Genet* 2001;10:865-74.
14. Sheffield VC, Carmi R, Kwitek-Black A et al. Identification of a Bardet-Biedl syndrome locus on chromosome 3 and evaluation of an efficient approach to homozygosity mapping. *Hum Mol Genet* 1994;3:1331-5.
15. Young TL, Penney L, Woods MO et al. A fifth locus for Bardet-Biedl syndrome maps to chromosome 2q31. *Am J Hum Genet* 1999;64:900-4.
16. Laurence J, Moon R. Four cases of retinitis pigmentosa occurring in the same family, and accompanied by general imperfections of development. *Ophthalmol Rev* 1866;2:32-41.
17. Bardet G. Sur un syndrome d'obésité congénitale avec polydactylie et rétinite pigmentaire (contribution à l'étude des formes cliniques de l'obésité hypophysaire). Thesis 1920.
18. Biedl A. Ein geschwisterpaar mit adiposo genitaler dystrophie. *Dtsch Med Wochenschr* 1922;48:1630.
19. Solis-Cohen S, Weiss E. Dystrophies adipo-genitales, with atypical retinitis pigmentosa and mental deficiency. *Am J Med Sci* 1925;169:489.
20. Schachat AP, Maumenee IH. Bardet-Biedl syndrome and related disorders. *Arch Ophthalmol* 1982;100:285-8.
21. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS et al. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 1999; 36:437-46.
22. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD et al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:1002-9.
23. Hrynchak PK. Bardet-Biedl syndrome. *Optom Vis Sci* 2000;77:236-43.
24. Riise R. Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1998;226:1-28.
25. Haim M. Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2002;80:1-34.
26. Haim M. Prevalence of retinitis pigmentosa and allied disorders in Denmark. II. Systemic involvement and age at onset. *Acta Ophthalmol* 1992;70:417-26.
27. David A, Bitoun P, Lacombe D et al. Hydrometrocolpos and polydactyly: a common neonatal presentation of Bardet-Biedl and McKusick-Kaufman syndromes. *J Med Genet* 1999;36:599-603.
28. O'Dea D, Parfrey PS, Harnett JD et al. The importance of renal impairment in the natural history of Bardet-Biedl syndrome. *Am J Kidney Dis* 1996;27: 776-83.
29. Beales PL, Warner AM, Hitman GA et al. Bardet-Biedl syndrome: a molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genet* 1997;34:92-8.
30. Schaap C, Ten Tusscher MP, Schrandt JJ et al. Phenotypic overlap between McKusick-Kaufman and Bardet-Biedl syndromes: are they related? *Eur J Pediatr* 1998;157:170-1.
31. Carmi R, Elbedour K, Stone EM et al. Phenotypic differences among patients with Bardet-Biedl syndrome linked to three different chromosome loci. *Am J Med Genet* 1995;59:199-203.
32. Kwitek-Black AE, Carmi R, Duyk GM et al. Linkage of Bardet-Biedl syndrome to chromosome 16q and evidence for non-allelic genetic heterogeneity. *Nat Genet* 1993;5:392-6.
33. Leppert M, Baird L, Anderson KL et al. Bardet-Biedl syndrome is linked to DNA markers on chromosome 11q and is genetically heterogeneous. *Nat Genet* 1994;7:108-12.
34. Riise R, Tornqvist K, Wright AF et al. The phenotype in Norwegian patients with Bardet-Biedl syndrome with mutations in the BBS4 gene. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1364-7.
35. Wells L, Vosseller K, Hart GW. Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: signal transduction and O-GlcNAc. *Science* 2001;291:2376-8.
36. Katsanis N, Lupski JR, Beales PL. Exploring the molecular basis of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet* 2001;10:2293-9.
37. Slavotinek AM, Biesecker LG. Unfolding the role of chaperones and chaperonins in human disease. *Trends Genet* 2001;17:528-35.
38. Guichard C, Harricane MC, Lafitte JJ et al. Axonemal dynein intermediate-chain gene (DNAI1) mutations result in situs inversus and primary ciliary dyskinesia (Kartagener syndrome). *Am J Hum Genet* 2001;68:1030-5.
39. Koenig R. Bardet-Biedl syndrome and Usher syndrome. *Dev Ophthalmol* 2003;37:126-40.
40. Ikeda A, Naggert JK, Nishina PM. Genetic modification of retinal degeneration in tubby mice. *Exp Eye Res* 2002;74:455-61.