

PRESENTACIÓN DE CASO

Variante patogénica homocigótica del gen *BBS10* en un paciente con síndrome de Bardet-Biedl

Yaqueline Ladino^{1,2}, Johanna Galvis^{1,2}, Diana Yasnó³, Adriana Ramírez³, Orietta Ivonne Beltrán^{1,3}

¹ Departamento de Genética, Grupo de Investigación GenHOMI, Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia-HOMI, Bogotá, D.C., Colombia

² Maestría en Genética Humana, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

³ Grupo de Investigación BioGenEtica & BioDerecho, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

El síndrome de Bardet-Biedl es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, con gran heterogeneidad de *locus*, que pertenece a las denominadas ciliopatías, denominadas así por la deficiencia funcional presente y porque las proteínas afectadas se localizan en el cilio primario. El síndrome afecta múltiples sistemas, con compromiso visual, renal, cognitivo, esquelético y gonadal, y obesidad. Este síndrome presenta una gran variabilidad intrafamiliar e interfamiliar.

Se presenta el caso clínico de un paciente adolescente con diagnóstico de síndrome de Bardet-Biedl, así como su manejo, los resultados de la secuenciación de 22 genes y el análisis actualizado de la literatura médica.

Se recopiló la información clínica y, previo consentimiento informado, se hizo la prueba de panel de secuenciación multigénica de los genes implicados. El paciente es hijo de la unión de personas consanguíneas. Fue el primer afectado en la familia y presentaba polidactilia posaxial, obesidad, micropene, retinitis pigmentaria y dificultades de aprendizaje.

En el panel multigénico, se identificó la variante patogénica homocigótica c.39_46del en el gen *BBS10* y otras variantes de genes *BBS* asociadas con la obesidad. Dado que el síndrome de Bardet-Biedl es una enfermedad huérfana rara, interpretar el pleiotropismo y la heterogeneidad de *locus* y de alelos, constituye un reto. La confirmación molecular permite el manejo adecuado de los pacientes, así como el seguimiento y el asesoramiento genético apropiados.

Palabras clave: síndrome de Bardet-Biedl; polidactilia; obesidad; retinitis pigmentosa; discapacidad intelectual; cilios.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4199>

A pathogenic homozygous variant of the *BBS10* gene in a patient with Bardet Biedl syndrome

The Bardet-Biedl syndrome is an autosomal recessive hereditary disorder with vast locus heterogeneity that belongs to the so-called ciliopathies, whose proteins are localized in the primary cilia and present functional deficiency. The multisystemic features of the disease include ocular, renal, cognitive, skeletal, as well as gonadal involvement and obesity, among others, with high inter- and intrafamilial variability. We describe the clinical case of an adolescent male patient with Bardet-Biedl syndrome, including the approach, the results from a 22-gene sequencing panel, and the analysis of updated scientific literature. We collected the clinical data of the patient and, after obtaining the informed consent, we conducted a multigenic sequencing panel oriented to known implicated genes.

The patient was born to consanguineous parents and was the first affected member of the family. He presented with postaxial polydactyly, obesity, micropenis, retinitis pigmentosa, and learning disability. The multigenic panel allowed the identification of the homozygous pathogenic variant c.39_46del in the *BBS10* gene and in other *BBS* genes variants associated with obesity. As the Bardet-Biedl syndrome is a rare disease, it is challenging to interpret its pleiotropism and gene/allelic heterogeneity. Its confirmation by molecular tests allows an adequate approach, follow-up, and genetic counseling of the patient and the family.

Key words: Bardet-Biedl syndrome; polydactyly; obesity; retinitis pigmentosa; intellectual disability; cilia.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.4199>

Contribución de los autores:

Yaqueline Ladino y Orietta Ivonne Beltrán: concepción del trabajo, recolección de datos, valoración y discusión del caso clínico

Johanna Galvis: valoración y discusión del caso

Diana Yasnó: revisión del caso y recolección de datos

Adriana Ramírez: discusión del caso, análisis de datos clínicos y moleculares

Todos los autores participaron en el análisis de datos, la revisión de la literatura y la escritura del manuscrito.

En 1865, los oftalmólogos Laurence y Moon describieron una familia de diez hijos (dos fallecidos y cuatro sanos) nacidos de una pareja no consanguínea, que presentaban un cuadro clínico variable compuesto por ceguera nocturna, retinitis pigmentaria, alteración cognitiva, obesidad, hipogonadismo y paraparesia espástica (1). Poco después, en 1920, Bardet reportó casos similares que presentaban, además, polidactilia posaxial. En 1922, Biedl observó, además, malformaciones del sistema digestivo, con lo cual se conformaba lo que entonces se conoció como el síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. Posteriormente, el síndrome fue diferenciado en dos condiciones independientes: por un lado, el síndrome de Laurence-Moon, que cursa con paraparesia espástica, y por el otro, el síndrome de Bardet-Biedl (Online Mendelian Inheritance in Man™ #615987), que se manifiesta con polidactilia posaxial y obesidad, a pesar de la considerable superposición fenotípica entre ambos síndromes (2-7).

El síndrome de Bardet-Biedl es una condición cuya presentación clínica es variada; cursa con compromiso multisistémico (3,4), incluso, en pacientes con el mismo genotipo (6). Por lo general, las personas afectadas no presentan todas las características clínicas, aunque existe un importante pleiotropismo que incluye obesidad, discapacidad visual por distrofia de conos y bastones, malformaciones renales, polidactilia posaxial, alteraciones cognitivas, hipogenitalismo y otras muchas alteraciones del fenotipo (cuadro 1) (5).

Los criterios diagnósticos de este síndrome fueron descritos por Beales, *et al.* en 1999 (5), y fueron posteriormente modificados por Tobin, *et al.*, en 2007 (8). Finalmente, en 2010, Pawlik, *et al.*, recomendaron que el diagnóstico clínico de la entidad debía basarse en la detección de, por lo menos, cuatro características primarias, o de tres primarias y dos secundarias (9).

La etiología del síndrome está relacionada con un conjunto de proteínas que desempeñan un papel básico en la estructura y en la función de los cilios, los cuerpos basales o el transporte intracelular (10). Hasta la fecha, se conocen 22 genes causantes de este síndrome (11,12).

Correspondencia:

Luz Yaqueline Ladino, Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia, Avenida Caracas N° 1-65, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 381 1970, extensión 307, y (301) 722-8499
yaqueline.ladino@gmail.com; lyladinoc@unal.edu.co

Recibido: 01/12/17; aceptado: 02/04/18

Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico del síndrome de Bardet-Biedl. El diagnóstico se basa en cuatro criterios primarios o tres criterios primarios más dos secundarios (1,7).

Criterios mayores	Criterios menores
Distrofia retiniana temprana	Retardo o alteración del lenguaje
Polidactilia posaxial	Braquidactilia o sindactilia
Obesidad central	Retardo del desarrollo
Hipogonadismo en hombres y anomalías genitales en mujeres	Alteración del comportamiento
Anomalías renales	Anomalías oculares
Alteraciones del aprendizaje	Poliuria-polidipsia (diabetes insípida nefrogénica)
	Ataxia, coordinación deficiente, desequilibrio
	Hipertonía leve
	Diabetes mellitus
	Anomalías orodentales
	Anomalías hepáticas
	Anomalías cardiovasculares
	Anosmia
	Dismorfismo craneofacial
	Enfermedad de Hirschsprung

Se presenta el caso de un adolescente con síndrome de Bardet-Biedl, a quien se le hizo seguimiento durante cuatro años y en quien se encontró una mutación poco común en uno de los genes causantes del síndrome y en algunas variantes de la secuencia del ADN de otros también implicados en su aparición. Se discute, además, la posible presencia de un fenotipo intermedio en los familiares no afectados.

Caso índice

Se trata de un adolescente de 14 años de edad, hijo de padres consanguíneos que tenían 16 (el padre) y 15 (la madre) años de edad cuando él nació, ambos originarios de Venecia (Cundinamarca) (figura 1). La gestación fue de 38 semanas, sin complicaciones, y la madre refirió movimientos fetales de vigor normal. El parto fue vaginal eutócico y el niño pesó 3.710 g ($z=0,92$).

En el momento del nacimiento, se observó que presentaba polidactilia posaxial bilateral en manos y pies. En cuanto al desarrollo psicomotor, el niño sostuvo la cabeza a los dos meses, se pudo mantener sentado (sedestación) a los 6, gateó a los 8 y deambuló a los 24 meses; no se detectó hipotonía. A los 30 meses de edad, se hizo la corrección quirúrgica de la polidactilia de los pies y de la mano izquierda. Se observó retraso en el desarrollo del lenguaje e intención comunicativa a través de señas, por lo que se inició la terapia

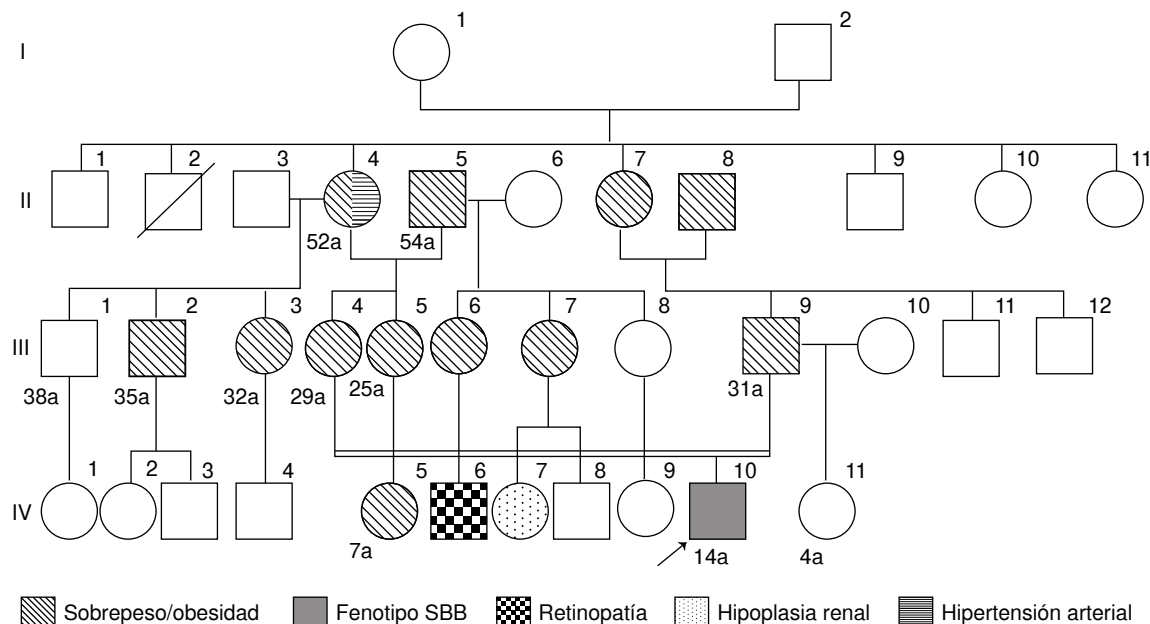


Figura 1. Árbol genealógico del paciente con síndrome de Bardet-Biedl. Se observa la consanguinidad parental de primer grado (primos hermanos) en los individuos III.4 y III.9, padres del paciente (relleno gris) (IV.10). En las generaciones II, III y IV, se evidencian individuos con sobrepeso u obesidad (líneas oblicuas) en patrón vertical (II.4, II.5, II.7, II.8, III.2, III.3, III.4, III.5, III.6, III.7, III.9 y IV.5). La abuela materna padece hipertensión arterial sistémica (líneas horizontales) (II.4). Por línea materna hay dos primos hermanos medios del paciente, cada uno con una anomalía mayor: retinopatía no especificada en un varón (cuadrícula en blanco y negro) (IV.6) e hipoplasia renal en una niña (relleno punteado) (IV.7). Según los informes, la hermana por línea paterna, de 4 años de edad, está sana.

de lenguaje; a los tres años de edad, el niño pronunció la primera palabra bisílaba y, además, controló esfínteres. A los cuatro años, se le corrigió el frenillo lingual.

El niño inició la escolarización a los dos años de edad y en los reportes se informó sobre sus dificultades en el aprendizaje de las matemáticas, en la construcción de frases estructuradas y en narrativa, aunque logró aprender a leer y a escribir en el curso de su educación regular con la ayuda de estrategias de inclusión y adaptación curricular.

A partir de los dos años de edad, comenzó a tener sobrepeso, por lo cual se hicieron recomendaciones nutricionales. A los siete años de edad, se le detectó hipotiroidismo, para el cual se administró levotiroxina. Después de varios episodios de otitis media recurrente, se le hizo una miringotomía a los 10 años de edad.

La madre refirió que el niño tenía caídas frecuentes, y disminución de la agudeza visual en la penumbra y en la oscuridad. A los nueve años de edad, el neuropediatra sospechó un síndrome de Prader-Willi o un síndrome de Bardet-Biedl, y lo remitió a consulta genética. El análisis del cariotipo fue normal (46,XY). Los estudios de

los potenciales evocados visuales mostraron un compromiso moderado a grave de la transmisión retino-cortical bilateral y el electroretinograma confirmó una acusada reducción de las reacciones electrofisiológicas de la retina en ambos ojos, con una mínima actividad residual de la función de los conos correspondiente a retinopatía.

En una evaluación del coeficiente intelectual mediante la escala de inteligencia de Weschler para niños (WISC-IV), el paciente obtuvo puntajes de 75 en comprensión verbal, de 71 en memoria de trabajo, de 83 en velocidad de procesamiento, y de 61 en razonamiento perceptivo, para un puntaje total de 66.

A partir de los 10 años, ha sido evaluado en el Servicio de Genética de la Fundación Hospital Pediátrico de La Misericordia (HOMI) y el caso hace parte de la casuística de un estudio descriptivo aprobado por el Comité de Ética de esta institución.

El uso de las imágenes de los estudios previos y de las fotografías médicas del paciente, tomadas durante su evaluación clínica, fue autorizado mediante consentimiento informado firmado por los responsables legales del menor y con su asentimiento, según las recomendaciones para

las investigaciones médicas en seres humanos en Colombia contenidas en las resoluciones 8430 de 1993 (13) y 2378 de 2008 (14) del Ministerio de Salud y en la Declaración de Helsinki (15).

Los siguientes son los resultados del examen físico: peso, 48 kg ($z=1,28$), talla, 138 cm ($z=-1,02$), índice de masa corporal (IMC), $25,2 \text{ kg/m}^2$ ($z=2,03$), perímetro cefálico, 56 cm ($z=1,48$), tensión arterial, 105/58 mm Hg, y frecuencia cardíaca, 78 por minuto. Se observó una disminución del diámetro bitemporal, así como cejas gruesas arqueadas, hendiduras palpebrales elongadas, sinofris leve, estrabismo, surco nasolabial largo, mejillas llenas, mentón puntiforme, elevación palatina bilateral, acantosis pigmentaria en el cuello, aumento del panículo adiposo abdominal, braquidactilia en manos, clinodactilia del quinto dedo en ambas manos y polidactilia posaxial del tipo de apéndice cutáneo en la mano derecha. En el borde cubital de la mano izquierda, se observó una zona de cicatrización antigua; en los pies se encontraron uñas displásicas y cortas, y en las manos y pies se evidenciaron cicatrices laterales antiguas debidas a la corrección de la polidactilia bilateral (figura 2). No había vello púbico y, además, se observó microfalosomía.

Se estableció el diagnóstico clínico de síndrome de Bardet-Biedl y se continuaron los estudios multidisciplinarios, el seguimiento clínico y los exámenes, para establecer la extensión de la enfermedad y las necesidades individuales del paciente, según las recomendaciones internacionales (3,4).

En los siguientes cuatro años, la ceguera nocturna del paciente avanzó, así como su sobrepeso y, asimismo, presentó alteraciones de su patrón de sueño por los frecuentes ronquidos.

En los estudios iniciales de extensión, se documentó la presencia de hígado graso por ultrasonografía hepática, hipercolesterolemia (colesterol: 239 mg/dl, HDL: 27 mg/dl), hipertrigliceridemia (525 mg/dl), glucemia normal (glucosa en ayunas: 84 mg/dl) con hiperinsulinemia leve (insulina: 39,4 UI/ml) y función tiroidea normal (TSH: 2,96 UI/ml y hormona T4 libre: 1.25 ng/dl). En cuanto a la función renal, se reportaron niveles normales de nitrógeno ureico (BUN: 10 mg/dl) y de creatinina sérica (0,77 mg/dl), el uroanálisis fue normal y los riñones no presentaban alteraciones estructurales en la ultrasonografía. Los valores de microalbuminuria fueron de 89 mg en 24 horas y, los de hiperreninemia, de 36 ng/ml por hora, ante lo cual se reforzaron las recomendaciones de dieta

baja en grasa y se inició la administración de gemfibrozilo, vitamina E y omega 3, así como otras medidas para proteger la función renal.

El electrocardiograma y el ecocardiograma evidenciaron un ritmo sinusal normal y un corazón sin alteraciones estructurales. También, la función biventricular era la adecuada, pero se observó hipertensión pulmonar leve con normotensión arterial durante todo el seguimiento. Se confirmó el síndrome de apnea e hipopnea (índice de 9,5), con lo cual se complementó la evaluación de neumología, y se recomendó extraer las amígdalas.



Figura 2. Características fenotípicas del individuo con síndrome de Bardet Biedl. **A.** Fotografía frontal: se observa un diámetro bitemporal estrecho, cejas gruesas arqueadas, hendiduras palpebrales elongadas, estrabismo, surco nasolabial largo, mejillas llenas y mentón puntiforme. **B.** Fotografía lateral: la flecha señala acantosis pigmentaria en el cuello. **C.** Radiografías de las manos a los dos años de edad: se observa polidactilia posaxial en la mano izquierda. **D.** Radiografías de los pies a los dos años de edad: se observa polidactilia posaxial bilateral. **E y G.** Manos: se observa braquidactilia y clinodactilia del quinto dedo en ambas manos, la flecha indica polidactilia posaxial de tipo apéndice cutáneo en la mano derecha. **F y H.** Pies: uñas displásicas cortas y cicatrices laterales antiguas de la corrección de la polidactilia. Las fotografías A y B, y E a H, fueron tomadas a los 13 años de edad, después de la firma de los consentimientos informados.

Durante el seguimiento clínico entre los 11 y los 14 años de edad, la condición metabólica del paciente mejoró, con disminución del colesterol y los triglicéridos (colesterol total: 195 mg/dl; LDL: 146 mg/dl; HDL: 39 mg/dl; TG: 112 mg/dl), y hubo una mejoría significativa de su patrón de sueño después de la adenoidectomía y la tonsilectomía. Su educación escolar ha continuado hasta cursar el tercer grado de secundaria con la ayuda de estrategias de inclusión, adaptación curricular y orientación vocacional para mejorar en el área de matemáticas. Su interacción social con pares ha sido adecuada.

Análisis molecular

Cuando el paciente tenía 13 años de edad, se le solicitó una prueba de ADN con secuenciación de nueva generación (*New Generation Sequencing*, NGS), la cual incluyó el análisis de los 22 genes causantes del síndrome de Bardet-Biedl.

Para la extracción del ADN se utilizó el estuche comercial de QiAgen™ y, para la construcción de genotecas, el estuche Nextera XT™ (Illumina). La secuenciación de las librerías (2 x 150) se hizo en el secuenciador MiSeq (Illumina™).

A continuación, se hizo el análisis bioinformático de las regiones codificantes de los genes descritos. Para el control de calidad de los datos genómicos, se establecieron los siguientes parámetros: 100 % de representatividad de todos los exones del gen, con cobertura mínima de 20X, así como análisis mediante NGS de pequeñas deleciones o inserciones, y mutaciones puntuales en las regiones codificantes de los genes seleccionados y de los sitios de empalme alternativo.

Para el 'llamado de variantes' (*variant calling*), se utilizó el programa Variant Studio™, versión 3.0 (AnnoVar, Intervar) (16). Las variantes se clasificaron según los criterios del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (17).

El análisis se centró en las regiones codificantes de los genes *ARL6*, *BBS21* (*C8orf37*), *BBS1*, *BBS10*, *BBS12*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS5*, *BBS7*, *BBS9*, *CCDC28B*, *CEP290*, *BBIP1*, *IFT27*, *LZTFL1*, *MKKS*, *MKS1*, *SDCCAG8*, *TMEM67*, *TRIM32*, *TTC8* y *WDPCP* (cuadro 2).

El análisis molecular y el bioinformático se hicieron en el laboratorio de Genetix (<http://www.genetix.com.co/>). Se identificó la variante homocigótica BBS10: NM_024685.3, c.39_46delGGCGTTGC,

p.Ala14GlyfsTer79 (A14Gfs*79), la cual se clasificó como patogénica del tipo PSV1, es decir, de gran peso según los criterios del ACMG (17). No se encontraron reportes sobre esta frecuencia alélica en los artículos consultados, como tampoco en la base de datos de 700 pacientes de control analizados en Genetix. La mutación se analizó *in silico* con tres predictores: *Mutation Taster* (18), *Ensembl Variant effect predictor* (19) e *InterVar* (20), los cuales la catalogan como patogénica. Además, en el análisis molecular se identificaron otras variantes no patológicas en cinco de los genes analizados (cuadro 3).

Discusión

Los hallazgos clínicos y de los distintos exámenes que se le practicaron al paciente, demostraron el cumplimiento de cinco de los criterios primarios (retinitis pigmentaria, polidactilia posaxial, obesidad, micropene y dificultades de aprendizaje), y de cuatro de los criterios secundarios (retardo del desarrollo y en el lenguaje, braquidactilia, estrabismo y anomalías craneofaciales), los cuales son suficientes para sustentar el diagnóstico clínico del síndrome de Bardet-Biedl (cuadro 1) (5,9). Además, el antecedente de consanguinidad parental sugiere un patrón hereditario autosómico recesivo, tal y como se ha descrito en la mayoría de los casos.

Durante el seguimiento clínico, se evaluó nuevamente el fenotipo del paciente para considerar otros diagnósticos que pudieran superponer características clínicas similares a las de este síndrome. Por ejemplo, se descartó el síndrome de McKusick-Kaufman debido a la ausencia de cardiopatía congénita y anomalías urogenitales en hombres, principalmente, hipospadias y criptorquidia (21). Se descartó, asimismo, el síndrome de Alström, dada la ausencia de la hipoacusia neurosensorial progresiva y la cardiomiopatía dilatada que lo caracterizan; además, la polidactilia no hace parte de este último síndrome (22,23). También, se descartó el síndrome de Joubert, dado que este cursa con hipotonía, apraxia oculomotora, ataxia y pérdida de la regulación del patrón respiratorio neonatal con episodios de hiperpnea y taquipnea; además, con malformaciones típicas en el cerebelo y el tallo cerebral, o rasgos como los quistes renales, la nefronoptosis y, ocasionalmente, encefalocele occipital, fibrosis hepática, colobomas oculares y hamartomas orales. La retinopatía y la polidactilia se han reportado en este síndrome, pero como hallazgos poco frecuentes (24).

Cuadro 2. Genes implicados en el síndrome de Bardet-Biedl. Se describen 25 genes involucrados en la función ciliar, de los cuales 22 han sido confirmados como causantes del síndrome. No obstante, existen otros genes responsables del transporte intraflagelar anterógrado, el transporte intraflagelar retrógrado y del cuerpo basal, que podrían estar asociados con la enfermedad. Los genes estudiados mediante el análisis molecular en este caso clínico aparecen en negrilla. Para más detalles de los genes, consultar con el número MIM en la base de datos de OMIM (<http://omim.org>) (3,23-31).

Gen	Nombre del locus	Locus	Función	Número MIM Gen/locus
<i>BBS1</i>		11q13	Proteína del BBS-oma	209901
<i>BBS2</i>	<i>BBS2</i>	16q13	Proteína del BBS-oma	606151
<i>ARL6</i>	<i>BBS3</i>	3p12-p13	GTP-asa Modificador de <i>BBS1</i>	608845
<i>BBS4</i>	<i>BBS4</i>	15q24.1	Proteína del BBS-oma	600374
<i>BBS5</i>	<i>BBS5</i>	2q31	Proteína del BBS-oma	603650
<i>MKKS</i>	<i>BBS6</i>	20p12	Parte del complejo de chaperonas	604896
<i>BBS7</i>		4q27	Proteína del BBS-oma	607590
<i>TTC8</i>	<i>BBS8</i>	14q32.1	Proteína del BBS-oma	608132
<i>PTHB1</i>	<i>BBS9</i>	7p14	Proteína del BBS-oma	607968
<i>BBS10</i>	<i>BBS10</i>	12q21.2	Parte del complejo de chaperonas	610148
<i>TRIM32</i>	<i>BBS11</i>	9q31-q34.1	Enzimas ligasas E3 de ubiquitina	602290
<i>BBS12</i>	<i>BBS12</i>	4q27	Parte del complejo de chaperonas	610638
<i>MKS1</i>	<i>BBS13</i>	17q22	Migración del centríolo	609883
<i>CEP290</i>	<i>BBS14</i>	12q21.3	Cuerpo basal: interacción con retinitis pigmentaria	610142
<i>WDPCP</i>	<i>BBS15</i>	2p15	Cuerpo basal: ciliogénesis	613580
<i>SDCCAG8</i>	<i>BBS16</i>	1q43	Cuerpo basal: interactúa con el gen <i>OFD1</i>	613524
<i>LZTFL1</i>	<i>BBS17</i>	3p21.31	Proteína del BBS-oma. Regulador negativo del tráfico ciliar	606568
<i>BBIP1</i>	<i>BBS18</i>	10q25.2	Ciliogénesis y estabilización de los microtúbulos citoplásmicos	613605
<i>IFT27</i>	<i>BBS19</i>	22q12.3	Transporte intraflagelar	615870
<i>IFT74</i>	<i>BBS20</i>	9p21.1	Requerido para la ciliogénesis	608040
<i>C8ORF37</i>	<i>BBS21</i>	8q22.1	Localizado en la base del cilio	614777
<i>CCDC28B</i>		1p35.2	Modificador de <i>BBS1</i>	610162
<i>TMEM67</i>		8q22.1	Modificador de <i>BBS14</i>	609884
<i>ALMS1</i>		2p13.1	Formación y mantenimiento del cilio primario	606844
<i>NPHP4</i>		1p36.31	Requerido para la formación del cilio funcional	607215

Cuadro 3. Variantes benignas de los genes *BBS2*, *BBS4*, *BBS6*, *BBS12* y *BBS14*, identificadas en el paciente con síndrome de Bardet-Biedl debido a la mutación en el gen *BBS10*

Variantes *	Gen	Estado**	Localización/efecto de la proteína	Tipo de variante	Frecuencia (ExAc)***
NM_018848.3:c.534C>T (rs17852625)	<i>BBS6</i> (<i>MKKS</i>)	He	p.I178I	Sinónima	0,1433
NM_018848.3:c.1549C>T (rs1547)	<i>BBS6</i> (<i>MKKS</i>)	He	p.R517C	Con cambio de sentido, benigna	0,1441
NM_018848.3:c.1595G>T (rs1545)	<i>BBS6</i> (<i>MKKS</i>)	He	p.G532V	Con cambio de sentido, benigna	0,1437
NM_031885.3:c.367C>T (rs11373)	<i>BBS2</i>	He	p.I123V	Con cambio de sentido, benigna	0,2092
NM_033028.4:c.1061T>C (rs2277598)	<i>BBS4</i>	Ho	p.I354T	Con cambio de sentido, benigna	0,5743
NM_033028.4:c.906T>C (rs12914333)	<i>BBS4</i>	Ho	p.F302F	Sinónima	0,9875
NM_033028.4:c.77-6G>A (rs8033604)	<i>BBS4</i>	Ho	Sitio receptor de empalme de intrón 2***	Variante en la región de corte y empalme	0,9831
NM_025114.3:c.853-12_853-11insG (rs71082425)	<i>BBS14</i> (<i>CEP290</i>)	Ho	Inserción en receptor de empalme de intrón 10***	Variante intrónica-sinónima	0,9284
NM_025114.3:c.2268A>G (rs2468255)	<i>BBS14</i>	Ho	p.S756S	Sinónima	0,00001415
NM_152618.2:c.1872A>G (rs13102440)	<i>BBS12</i>	Ho	p.Q624Q	Sinónima	0,1693

* Nomenclatura de la *Human Genome Variation Society* (HGVS) (Nomenclatura de *Single Nucleotide Polymorphism Database*, dbSNP); ** He: heterocigoto; Ho: homocigoto; ***Efecto en el ARN clasificado como benigno con base en los datos de *Reference SNP* para racimos (*refSNP*) y frecuencia alélica, y del *International HapMap Project*; ****ExAc Browser (Beta) | Exome Aggregation Consortium (<http://exac.broadinstitute.org/>)

Como ya se mencionó, el síndrome de Bardet-Biedl es raro, con una prevalencia estimada cercana a un caso por 160.000 personas en Europa (3). Es más frecuente en las poblaciones de beduinos de Kuwait (1:13.500), donde existe una importante endogamia (3,4,25). En las islas danesas Feroe, se ha informado la mayor prevalencia del mundo (1:3.700), debida a una nueva mutación con efecto fundador en un sitio geográfico aislado (26).

Actualmente, se sabe que 22 de los genes que codifican las proteínas estructurales o funcionales de los cilios—las cuales tienen un papel estructural o funcional y forman los cuerpos basales o participan en el tráfico de moléculas intracelulares—son causantes del síndrome de Bardet-Biedl (10-13). Las proteínas codificadas por los genes *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS5*, *BBS7*, *BBS8*, *BBS9* y *BBS18*, llamadas proteínas BBS, se localizan en el cilio y forman complejos octaméricos estables que configuran el BBS-oma. El BBS-oma es indispensable para la ciliogénesis y la transducción de señales intracelulares (cuadro 2) (27-35). Otras proteínas BBS actúan como modificadoras y chaperonas, necesarias en el ensamblaje del BBS-oma, y participan activamente en el transporte intraflagelar, mecanismo de transporte celular bidireccional de los cilios fundamental en numerosos procesos biológicos de las vías de señalización importantes en el desarrollo de diferentes tejidos y órganos (cuadro 2) (27-35). El conocimiento sobre las proteínas implicadas y su participación en esta enfermedad sigue en constante desarrollo (29,30).

En el presente caso, se encontró una mutación patogénica en el gen *BBS10* (OMIM 610148). Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 (*locus* 12q21.2) y comprende dos exones. La proteína se denomina BBS10 y contiene 723 aminoácidos (~81 kDa) (30,36), cuenta con dos dominios TCP-1 (Pfam), que también están presentes en proteínas de la familia de las chaperonas, cuya función se asocia con su plegamiento. Esta proteína, así como la BBS6 y la BBS12, hacen parte de la superfamilia de chaperonas de tipo II, se asocian con las proteínas CCT/TRiC y forman el complejo de chaperonas BBS (31,37-42). La mayoría de las características clínicas humanas del síndrome de Bardet-Biedl, se han encontrado en estudios del modelo en ratones *Bbs10*^{-/-} (39).

El estudio molecular, con un panel multigénico de 22 genes causales del síndrome, permitió identificar la variante patogénica homocigótica PVS1 en el gen *BBS10*. En los artículos consultados,

se describe esta mutación en una familia no consanguínea de etnia caucásica y de origen europeo (40,43). Además, se consultaron las variantes benignas identificadas en el paciente y se exploró su papel como factores genéticos modificadores del fenotipo.

La variante patogénica c.39_46delGGCGTTGC (p.Ala14GlyfsTer79 (A14Gfs*79)) identificada en el gen *BBS10*, corresponde a una delección de ocho nucleótidos que afecta el primer exón, el cual sería el causante del cambio en el marco de lectura a partir del aminoácido 14, con el reemplazo de un residuo de alanina por uno de glicina, así como del corrimiento del marco de lectura de la traducción de los aminoácidos subsiguientes para, finalmente, presentar un codón de parada anticipada en la posición 79. De esta manera, se traduce una proteína muy corta (al menos del 10 % de la cadena del polipéptido), la cual carece de los dominios TCP-1, por lo cual se codifica como una proteína probablemente no funcional.

Como perteneciente al grupo de chaperonas moleculares, la proteína BBS10 tiene como función principal reconocer y seleccionar su unión a péptidos de síntesis reciente (42). Se ubica en el citosol de los organismos eucariotas e interactúa con otras chaperonas llamadas CCT, formando el complejo de chaperonas BBS (41). Las chaperonas BBS previenen la agregación durante el plegamiento de cadenas de polipéptidos recién sintetizadas, evitan interacciones no deseadas con otros componentes celulares, y dirigen el ensamblaje de proteínas de gran tamaño y de complejos multiproteicos. Además, debe mencionarse que, durante situaciones de estrés, potencian el plegamiento de numerosas proteínas (31).

Se ha concluido que la proteína BBS10 es necesaria en la regulación de la interacción de las proteínas BBS6, BBS12 y BBS7 con las proteínas CCT para la formación del complejo de chaperonas BBS. La ausencia o disminución de la BBS10 reduce la interacción de la BBS6 con las proteínas CCT y sus dos subunidades TCP α y TCP β , lo cual altera la conformación del BBS-oma, cuya formación debe avanzar en una secuencia ordenada en la que, inicialmente, se unen las proteínas BBS2 y BBS7. Posteriormente, el complejo de chaperonas BBS tiene un papel importante en la estabilización de esta unión, en tanto que, después, la proteína BBS9 se une a este complejo multiproteico y conforma un complejo ternario que corresponde al núcleo del BBS-oma.

En el ensamblaje del BBS-oma, la proteína BBS10 interactúa directamente con las proteínas BBS7 y BBS9 (31,38,41). También, se ha documentado que en su ausencia se presentan niveles bajos de la BBS2. En estudios *in vitro* de células en cultivo con depleción de la BBS10, la asociación entre la BBS2 y la BBS7 con la BBS9 fue muy débil, lo que demuestra que la depleción de la BBS10 conlleva una falla en el ensamblaje del BBS-oma (29,32,38), lo cual era de esperarse en el paciente de este caso.

Por otra parte, Marion, *et al.*, consideran que existe una ciliogénesis transitoria en la diferenciación adipogénica, con lo cual la alteración en las proteínas BBS10 y BBS12 conlleva obesidad. Estos autores describieron un modelo celular adipogénico a partir de fibroblastos de pacientes con síndrome de Bardet-Biedl, en el que observaron cilios primarios en los preadipocitos en diferenciación. Las proteínas BBS10 y BBS12 afectan la ciliogénesis y las vías adipogénicas, como la del receptor *gamma* activado por el factor proliferador de *peroxisomas* (PPAR γ) (33).

En el 2015, Cognard, *et al.*, compararon modelos de ratones *Bbs10* $-/-$ con ratones normales, y encontraron que presentaban hiperfagia y un aumento en la ganancia de peso a las ocho semanas de vida. Durante el seguimiento, los ratones presentaron hiperleptinemia grave (leptina sérica: 125 ng), sobrepeso a partir de los tres meses de edad (39), degeneración retiniana grave, adelgazamiento de la retina, disminución importante de la rodopsina en el segmento externo, pérdida gradual de los fotorreceptores y un número elevado de núcleos, así como resultados positivos en la prueba de la transferasa desoxinucleotidilo terminal (TdT), lo cual sugiere un acentuado proceso de apoptosis (39). En cuanto al compromiso renal, se observó disminución del grosor de la membrana basal glomerular, con ausencia primaria y secundaria de la estructura de los podocitos, correlacionada con un elevado incremento de la albuminuria (39). Las características descritas en este modelo en ratón fueron similares a las manifestaciones clínicas evidentes en el presente caso.

Asimismo, en la prueba mediante NGS de ADN de los 22 genes causantes del síndrome de Bardet-Biedl, se identificaron 11 variantes polimórficas en cinco de los genes evaluados (*BBS2*, *BBS4*, *BBS6*, *BBS12* y *BBS14*) (cuadro 3). Estas variantes en la secuencia de ADN se analizaron para establecer si constituían factores genéticos modificadores

del fenotipo. Dos de estas, la c.534C>T y la c.1595G>T, se habían detectado en el gen *BBS6* (también denominado gen *MKKS*) del probando, con una presunta relevancia epistática y en estado heterocigótico compuesto.

La primera, c.534C>T, corresponde a una variante sinónima (p.L178=) que no produce cambios en la proteína BBS6, por lo que su comportamiento en las predicciones *in silico* (PolyPhen-2, puntuación: 0.00) (44), se considera benigno (45).

La segunda variante, c.1595G>T, corresponde a una con cambio de sentido debido al reemplazo del aminoácido glicina por valina en el residuo 532 (G532V), cambio que se considera benigno (PolyPhen-2, puntuación: 0.142) (45).

Ambas variantes se han asociado con un incremento de la prevalencia de obesidad, el síndrome metabólico y la hipertensión arterial sistémica en humanos, con base en los resultados de un estudio de casos y controles realizado en Grecia en 220 individuos obesos (IMC=30 kg/m²) y en 330 personas no obesas como control (cuadro 3) (46).

En la genealogía del paciente del caso en estudio se observó que varios familiares presentaban el fenotipo de obeso sin tener el síndrome de Bardet-Biedl, y aunque estos no fueron valorados para validar la hipótesis, llamó la atención la recurrencia del fenotipo de obeso en los familiares, lo cual será objeto de estudios posteriores.

También se detectó en el caso índice la variante c.367A>G (p.L123V) en el gen *BBS2* en estado heterocigoto, la cual ha sido reportada como benigna (PolyPhen-2, score: 0,0) (45); esta variante se ha identificado en el 4 % de europeos y americanos, y en el 8 % de individuos catalogados como "hispanos" evaluados como controles sanos (34,45). En el 2014, esta variante se identificó en estado homocigótico en uno de los pacientes evaluados por Lindstrand, *et al.*, a quien se le había diagnosticado nefronoptosis confirmada por histopatología, ocasionada por la mutación patológica del gen *NPHP1*, lo que sugiere la interacción génica entre el *BBS2* y el *NPHP1* (34).

Con el fin de comparar otros pacientes con el síndrome de Bardet-Biedl en quienes se hubieran identificado variantes polimórficas asociadas y evaluado su papel en el fenotipo, se hizo una búsqueda de casos del síndrome con confirmación molecular y evidencia de variantes en las proteínas del BBS-oma.

En un estudio publicado en 2013, Ajmal, *et al.*, reportaron cuatro pakistaníes afectados por el síndrome ocasionado por mutaciones homocigóticas en el gen *BBS1* (47). En este estudio, se describían dos familias consanguíneas en las cuales se evidenció variabilidad fenotípica intrafamiliar. En la familia A, dos hermanos (una mujer y un hombre) presentaban la mutación homocigótica c.47+1G>T en el gen *BBS1*, acompañada de nueve variantes más en los genes *BBS2*, *BBS4*, *BBS7*, *BBS9* y *BBS12*. Ambos hermanos presentaban retinopatía pigmentaria, obesidad y problemas del aprendizaje, aunque solo la mujer presentó polidactilia.

Por otra parte, en la familia B, había dos hermanos -hombre y mujer- con el síndrome, ambos con la mutación homocigótica c.442G>A (p.Asp148Asn) y retinopatía pigmentaria, obesidad, problemas del aprendizaje, polidactilia e hipertensión arterial sistémica.

Los autores argumentaron que el efecto modificador de las variantes adicionales de las otras proteínas que conforman el BBS-oma, explicaba la variabilidad clínica observada en la familia A (47). Al comparar estos hallazgos con los del presente caso, hay cuatro variantes que coinciden con las observadas en la familia A: *BBS2* c.367T>C; *BBS4* c.906T>C; *BBS4* 77-6G>A, y *BBS12* c.1872A>G (cuadro 3).

Dichos estudios clínicos sugieren que aún no se han dilucidado los mecanismos subyacentes en las variaciones de expresión del síndrome de Bardet-Biedl y que, probablemente, se presentan alelos modificadores, así como eventos estocásticos. Aunque son grandes los avances logrados en los estudios fisiopatológicos y en el diagnóstico etiológico molecular, así como en la epigenética, las causas de muchos de los casos del síndrome siguen sin poder confirmarse (aproximadamente 20 %). Además, en los artículos publicados se evidencia un número creciente de nuevos genes SBB, así como menor frecuencia de variaciones en el número de copias; estas no se detectan mediante los métodos de secuenciación del ADN (34), lo que dificulta la comprensión de la variabilidad clínica y fenotípica de los afectados por el síndrome de Bardet-Biedl.

La predicción de la presencia de los genes causantes de ciliopatías ha mejorado, y cada vez es más frecuente el uso de herramientas para analizar la secuenciación del exoma completo (*Whole Exome Sequencing*, WGS). En octubre de 2016, Shim, *et al.*, utilizaron una herramienta de

integración bayesiana (DanioNet) que integró ~85 % del genoma codificante de *Danio rerio* y ~61 % del genoma humano ortólogo, en busca de los genes asociados con alteraciones del desarrollo y otras relacionadas con defectos genéticos que alteran la formación o la función de los cilios primarios, y encontraron ocho nuevos genes candidatos, así como algunas variantes raras validadas después experimentalmente, aunque aún faltan pruebas para identificar su posible función ciliar (48).

A pesar de que no hay un tratamiento definitivo para el síndrome de Bardet-Biedl, ni para otras ciliopatías, se han informado resultados favorables en pacientes con otras enfermedades hereditarias que incluyen protocolos de terapia génica para la degeneración retiniana mediante la liberación subretiniana e intravítrea de vectores virales que contienen una copia del gen normal (49-51). La disfunción de conos y bastones es una de las características principales del compromiso retiniano en este síndrome y en otras ciliopatías, y en un futuro cercano se podría contar con herramientas terapéuticas innovadoras para su tratamiento.

En resumen, el síndrome de Bardet-Biedl es una enfermedad huérfana, cuya presentación clínica progresiva, así como las condiciones de discapacidad visual y cognitiva, y las comorbilidades producto de la disfunción metabólica y renal, ameritan la intervención de múltiples especialidades para lograr un manejo óptimo de los pacientes. En el modelo actual del sistema de salud colombiano, la atención es fragmentada y, aunque se está trabajando en ello, todavía no se cuenta con un programa de enfermedades raras (52,53). Por esto, los pacientes que las padecen no disponen de instituciones con la suficiente experiencia, y los recursos humanos y tecnológicos necesarios para su atención.

Aunque el diagnóstico clínico y molecular permite un manejo y un seguimiento apropiados, sigue siendo un reto clínico interpretar el pleiotropismo de los genes causales identificados, el papel de los factores ambientales, así como la heterogeneidad de *locus* y de alelos descrita en este síndrome (35). En el caso que se presenta, se confirmó su carácter autosómico recesivo, lo cual permitió estimar un riesgo de recurrencia de 25 % en eventuales gestaciones futuras de los progenitores. Por otra parte, se prevé la evaluación de otros miembros de la familia extensa para comprobar si son portadores de la variante determinante de obesidad o de la causante del síndrome, con el fin de brindar asesoría a la hora de decidir nuevos embarazos.

En general, el avance científico ha hecho posible identificar enfermedades genéticas con mayor precisión, lo cual permite a los profesionales de la salud un mejor conocimiento del papel de los factores genéticos en los diversos procesos patológicos para, así, proporcionar una asesoría genética adecuada basada en la identificación precisa del mecanismo de herencia, sobre todo cuando se trata de enfermedades con gran heterogeneidad molecular.

Agradecimientos

Al paciente, a su familia, y a la Gerencia Científica y la Coordinación de Consulta Externa de la Fundación HOMI, por su apoyo para la revisión documental del caso. Al personal que realizó la extracción del ADN, la secuenciación de nueva generación y el análisis bioinformático, en el Laboratorio de Biología Molecular de Genetix. Al equipo de comunicaciones y diseño gráfico de la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia, por su apoyo para la edición y diagramación de las figuras.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Financiación

Los recursos de este estudio provinieron del proyecto INVME2084 financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada.

Referencias

1. **Laurence JZ, Moon RC.** Four cases of "retinitis pigmentosa" occurring in the same family, and accompanied by general imperfections of development. *Obes Res.* 1995;3:400-3. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00166.x>
2. **Wilhelm V, Pacheco V.** Síndrome de Laurence-Moon-Biedl. *Rev Chil Pediatr.* 1979;50:77-80. <https://doi.org/10.4067/S0370-41061979000100013>
3. **Forsythe E, Beales PL.** Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:8-13. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.115>
4. **Forsythe E, Beales PL.** Bardet-Biedl syndrome. *Gene Reviews®* [Internet]. Fecha de consulta: 17 de octubre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>
5. **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. <https://doi.org/10.1136/jmg.36.6.437>
6. **Daniels AB, Sandberg MA, Chen J, Weigel-DiFranco C, Hejtmanick JF, Berson EL.** Genotype-phenotype correlations in Bardet-Biedl syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:901-7. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.89>
7. **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. <https://doi.org/10.1056/NEJM198910123211503>
8. **Tobin JL, Beales PL.** Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:926-36. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0435-0>
9. **Pawlik B, Mir A, Iqbal H, Li Y, Nürnberg G, Becker C, et al.** A novel familial BBS12 mutation associated with a mild phenotype: implications for clinical and molecular diagnostic strategies. *Mol Syndromol.* 2010;1:27-34. <https://doi.org/10.1159/000276763>
10. **Hostelley TL, Lodh S, Zaghloul NA.** Whole organism transcriptome analysis of zebrafish models of Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome provides mechanistic insight into shared and divergent phenotypes. *BMC Genomics.* 2016;17:318. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2679-1>
11. **Heon E, Kim G, Qin S, Garrison JE, Tavares E, Vincent A, et al.** Mutations in C8ORF37 cause Bardet Biedl syndrome (BBS21). *Human Mol Genet.* 2016;25:2283-94. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw096>
12. **Lindstrand A, Frangakis S, Carvalho CM, Richardson EB, McFadden KA, Willer JR, et al.** Copy-number variation contributes to the mutational load of Bardet-Biedl syndrome. *Am J Hum Genet.* 2016;99:318-36. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.04.023>
13. **Ministerio de Salud.** Resolución 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Fecha de consulta: 17 de octubre de 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
14. **Ministerio de la Protección Social.** Resolución 2378 de 2008. Por la que se adoptan las buenas prácticas clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. Fecha de consulta: 17 de octubre de 2017. Disponible en: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=31169>
15. **World Medical Association.** Declaración de Helsinki - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64a Asamblea General, octubre de 2013. Fecha de consulta: 17 de octubre de 2017. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
16. **Wang K, Li M, Hakonarson H.** ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from next-generation sequencing data. *Nucleic Acids Research.* 2010;38:e164.
17. **Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.** Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
18. **Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, Seelow D.** Mutation Taster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods.* 2014;11:361-2. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2890>

19. McLaren W, Gil L, Hunt SE, Riat HS, Ritchie GR, Thormann A, *et al.* The Ensemble Variant Effect Predictor. *Genome Biol.* 2016;17:122. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>
20. Li Q, Wang K. InterVar: Clinical Interpretation of Genetic Variants by the 2015 ACMG-AMP Guidelines. *Am J Hum Genet.* 2017;100:267-80. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.004>
21. Slavotinek AM. McKusick-Kaufman Syndrome. *Gene Reviews®*. Fecha de consulta: 17 de octubre de 2017. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1502/>
22. Marshall JD, Maffei P, Beck S, Barrett TG, Paisey R, Naggert JK. Clinical utility gene card for: Alström Syndrome - update 2013. *Eur J Hum Genet.* 2013;21. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.61>
23. Marshall JD, Paisey RB, Carey C, Macdermott S. Alström syndrome. *GeneReviews®*. Fecha de consulta: 17 de octubre de 2017. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1267/>
24. Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome and Related Disorders. *GeneReviews®*. Fecha de consulta: 17 de octubre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/>
25. Farag TI, Teebi AS. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. *Clin Genet.* 1989;36:463-4. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1989.tb03378.x>
26. Hjortshøj TD, Grønskov K, Brøndum-Nielsen K, Rosenberg T. A novel founder BBS1 mutation explains a unique high prevalence of Bardet-Biedl syndrome in the Faroe Islands. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:409-13. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.131110>
27. Nachury MV, Loktev AV, Zhang Q, Westlake CJ, Peränen J, Merdes A, *et al.* A core complex of BBS proteins cooperates with the GTPase Rab8 to promote ciliary membrane biogenesis. *Cell.* 2007;129:1201-13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.053>
28. Loktev AV, Zhang Q, Beck JS, Searby CC, Scheetz TE, Bazan JF, *et al.* A BBSome subunit links ciliogenesis, microtubule stability, and acetylation. *Dev Cell.* 2008;15:854-65. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.11.001>
29. Seo S, Baye LM, Schulz NP, Beck JS, Zhang Q, Slusarski DC, *et al.* BBS6, BBS10, and BBS12 form a complex with CCT/TRiC family chaperonins and mediate BBSome assembly. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:1488-93. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910268107>
30. Cardenas-Rodriguez M, Badano JL. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009;151C:263-80. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30227>
31. Young JC, Agashe VR, Siegers K, Hartl FU. Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004;5:781-91. <https://doi.org/10.1038/nrm1492>
32. Álvarez-Satta M, Castro-Sánchez S, Valverde D. Bardet-Biedl syndrome as a chaperonopathy: dissecting the major role of chaperonin-like BBS proteins (BBS6-BBS10-BBS12). *Front Mol Biosci.* 2017;4:55. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00055>
33. Marion V, Stutzmann F, Gérard M, De Melo C, Schaefer E, Claussmann A, *et al.* Exome sequencing identifies mutations in LZTFL1, a BBSome and smoothened trafficking regulator, in a family with Bardet-Biedl syndrome with situs inversus and insertional polydactyly. *J Med Genet.* 2012;49:317-21. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100737>
34. Lindstrand A, Davis EE, Carvalho CM, Pehlivan D, Willer JR, Tsai IC, *et al.* Recurrent CNVs and SNVs at the NPHP1 locus contribute pathogenic alleles to Bardet-Biedl syndrome. *Am J Hum Genet.* 2014;94:745-54. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.03.017>
35. Priya S, Nampoothiri S, Sen P, Sripriya S. Bardet-Biedl syndrome: Genetics, molecular pathophysiology, and disease management. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64:620-7. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.194328>
36. ET, Liu YP, Chan Y, Tiinamäki T, Käräjämäki A, Madsen E, *et al.* A novel test for recessive contributions to complex diseases implicates Bardet-Biedl syndrome gene BBS10 in idiopathic type 2 diabetes and obesity. *Am J Hum Genet.* 2014;95:509-20. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.09.015>
37. Stoetzel C, Muller J, Laurier V, Davis EE, Zaghloul 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. <https://doi.org/10.1086/510256>
38. Zhang Q, Yu D, Seo S, Stone EM, Sheffield VC. Intrinsic protein-protein interaction-mediated and chaperonin-assisted sequential assembly of stable Bardet-Biedl syndrome protein complex, the BBSome. *J Biol Chem.* 2012;287:20625-35. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.341487>
39. Cognard N, Scerbo MJ, Obringer C, Yu X, Cosata F, Haser E, *et al.* Comparing the Bbs10 complete knockout phenotype with a specific renal epithelial knockout one highlights the link between renal defects and systemic inactivation in mice. *Cilia.* 2015;4:10. <https://doi.org/10.1186/s13630-015-0019-8>
40. Stoezel 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. Erratum in: *Nat Genet.* 2006;38(6):727. <https://doi.org/10.1038/ng1771>
41. Leroux MR, Hartl FU. Protein folding: versatility of the cytosolic chaperonin TRiC/CCT. *Curr Biol.* 2000;10:R260-4. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00432-2](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00432-2)
42. Cuellar JP. Caracterización estructural y funcional de la interacción entre las chaperonas CCT y Hsc70. [disertación]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2008. p. 7-8.
43. Leiden Open Variation Database. Gene BBS10. Fecha de consulta: 17 de marzo de 2018. Disponible en: https://lovd.euro-wabb.org/variants.php?select_db=BBS10&action=view&view=0000955%2C0000029%2C0
44. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, *et al.* A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods.* 2010;7(4):248-9. <https://doi.org/10.1038/nmeth0410-248>
45. NHLBI GO Exome Sequencing Project (ESP). Exome Variant Server. Fecha de consulta: 17 de octubre de 2017. Disponible en <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>

46. Rouskas K, Paletas K, Kalogeridis A, Sarigianni M, Ioannidou-Papagiannaki E, Tsapas A, *et al.* Association between BBS6/MKKS gene polymorphisms, obesity and metabolic syndrome in the Greek population. *Int J Obes.* 2008;32:1618-25. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.167>
47. Ajmal M, Imran M, Neveling K, Tayyab A, Jaffar S, Sadeque A, *et al.* Exome sequencing identifies a novel and a recurrent BBS1 mutation in Pakistani families with Bardet-Biedl syndrome. *Mol Vis.* 2013;19:644-53.
48. Shim H, Kim JH, Kim CY, Hwang S, Kim H, Yang S, *et al.* Function-driven discovery of disease genes in zebrafish using an integrated genomics big data resource. *Nucleic Acids Res.* 2016;44:9611-23. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw897>
49. Oud MM, Lamers IJ, Arts HH. Ciliopathies: genetics in pediatric medicine. *J Pediatr Genet.* 2017;6:18-29. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593841>
50. Sengillo JD, Justus S, Tsai YT, Cabral T, Tsang SH. Gene and cell-based therapies for inherited retinal disorders: An update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016; 172:349-66. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31534>
51. Sengillo JD, Justus S, Cabral T, Tsang SH. Correction of monogenic and common retinal disorders with gene therapy. *Genes.* 2017;8:53. <https://doi.org/10.3390/genes8020053>
52. Congreso de Colombia. Ley 1392 de 2010. Por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a la población que padece enfermedades huérfanas y sus cuidadores. Fecha de consulta: 17 de octubre de 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>
53. De Castro M, Restrepo CM. Genetics and genomic medicine in Colombia. *Mol Genet Genomic Med.* 2015;3:84-91. <https://doi.org/10.1002/mgg3.139>