

Fisiopatologia del difetto di concentrazione delle urine nella sindrome di Bardet –Biedl

Enrica Zona, Miriam Zacchia, Giovanna Capolongo, Enza Zacchia e Giovambattista Capasso

BBS: overview

La Sindrome di Bardet-Biedl (BBS) è un raro disordine genetico a carattere sistemico. Nel 1920 e poi nel '22 Bardet e Biedl rispettivamente descrissero una sindrome complessa caratterizzata da distrofia retinica, obesità congenita, polidattilia, ritardo mentale ed ipogonadismo (1). Nel 1925 Solin-Cohen e Weiss (2) accomunarono questa sindrome con quella descritta precedentemente da Laurence e Moon nel 1866 (3), sebbene i casi di sindrome di Laurence-Moon si distinguessero per la presenza di disturbi neurologici più importanti e per la rarità della polidattilia. Ad oggi la distinzione tra la sindrome di Lawrence Moon e di BBS non è del tutto chiara.

Il quadro clinico della BBS è altamente variabile e le principali manifestazioni sono: la degenerazione retinica, il ritardo mentale, la polidattilia, l'obesità, l'ipogonadismo e le anomalie renali (tabella 1).

La Retinite Pigmentosa (RP) è stata descritta in oltre il 90% dei pazienti BBS (4). Generalmente esordisce con perdita della visione notturna ad un'età media di 7-8 anni, seguita da una progressiva riduzione del visus (5). L'esame del fondo oculare mette in evidenza una distrofia retinica pigmentaria atipica con interessamento maculare.

La polidattilia post-assiale è il secondo segno clinico per frequenza e può associarsi a brachidattilia e sindattilia.

L'obesità è una caratteristica quasi costante della sindrome. Insorge precocemente fin dai primi mesi di vita, e aumenta progressivamente con l'età. È localizzata prevalentemente al tronco e alla radice prossimale degli arti. La frequenza e la severità sono comunque abbastanza variabili, probabilmente a causa dell'eterogeneità genetica della sindrome.

Studi recenti hanno dimostrato che in modelli sperimentali animali l'obesità della BBS correla con la resistenza alla leptina e con un difetto di traffico del recettore della leptina (6); i livelli plasmatici di leptina sono risultati aumentati anche nei pazienti (7).

La malattia renale è considerata uno dei criteri cardine di diagnosi, tuttavia la severità della disfunzione renale è estremamente variabile, come chiarito di seguito.

EZIOPATOGENESI

Diversi studi hanno permesso di dimostrare che la malattia ha basi genetiche. La BBS è molto rara, con un'incidenza stimata di 1 su 160.000 nati vivi in Nord America e in Europa (8). In alcune popolazioni isolate

con alto livello di consanguineità, la BBS è relativamente rara. Nelle tribù di Arabi e Beduini, l'incidenza è di 1 su 13.500 (9) e nell'isola canadese di Terranova (Newfoundland) è di 1 su 17.500 (10). La sua elevata incidenza in queste aree è il risultato di frequenti matrimoni tra consanguinei. Queste osservazioni hanno permesso di ipotizzare una trasmissione autosomica recessiva della malattia. Le tradizionali analisi di linkage condotte su un gran numero di famiglie Beduine hanno portato ad identificare la localizzazione cromosomica del primo gene associato alla sindrome. Kwitek- Black *et al* hanno individuato il linkage della BBS sul cromosoma 16 (BBS2) (9). Non è stato ritrovato lo stesso linkage in un secondo gruppo di famiglie Beduine, suggerendo un'eterogeneità genetica della BBS. In seguito, un secondo locus è stato identificato (BBS1), mediante un'analisi genetica condotta su 31 famiglie del Nord America. Quasi il 40 % delle famiglie prese in considerazione recavano alterazioni di BBS1 (11). Successivi studi hanno individuato altri due geni: BBS3 e BBS4 (12) (13).

Nell'ultimo decennio, importanti progressi sono stati fatti nella comprensione delle basi molecolari della malattia. Attualmente sono stati descritti 18 geni BBS nell'uomo (14).

La funzione di tali geni è stata a lungo sconosciuta, e ancora oggi non è stata completamente caratterizzata. La scoperta di BBS8 ha chiarito la funzione delle proteine BBS. Ansley *et al* hanno dimostrato che il gene BBS8 nei mammiferi è espresso esclusivamente in cellule ciliate (15). Questa scoperta ha sollevato l'ipotesi che le proteine BBS fossero implicate nella funzione del ciglio primario (16).

La maggior parte dei geni BBS sono espressi solo in organismi ciliati (17). Molte delle proteine BBS sono localizzate a livello del corpo basale del ciglio primario (18). In aggiunta, il fenotipo clinico della sindrome presenta caratteristiche comuni ad altre ciliopatie quali la sindrome oculo-facio-digitale (OFD) e le sindromi di Joubert e Alstrom.

Studi più recenti hanno dimostrato come le proteine BBS1-2-4-5-7-8-9 formano un complesso multiproteico chiamato BBSoma implicato nel traffico lungo il ciglio. Le proteine BBS6-10 e 12 mostrano invece una struttura secondaria tipica della chaperonine di tipo II. Seo *et al* hanno dimostrato che esse formano un complesso multiproteico che interagisce con il BBSoma e ne facilita l'assemblaggio (19).

IL CIGLIO PRIMARIO

Il ciglio primario è un organello cellulare circondato da una membrana che si continua con quella plasmatica, presente nella maggior parte delle cellule dei mammiferi. Protrude tipicamente per diversi micron dalla porzione apicale della cellula e non è dotato di movimento, a differenza del *ciglio mobile*. La struttura interna è caratterizzata dall'assonema e dal corpo basale. L'assonema presenta un'organizzazione microtubulare del tipo 9+0 ed è ancorato al corpo basale. Una zona di transizione ricca di fibre favorisce la connessione tra l'assonema e il corpo basale e gioca un ruolo chiave nell'assemblaggio del ciglio. Sulla

membrana ciliare sono presenti molti recettori, canali ionici e proteine segnale, motivo per il quale il ciglio primario è considerato prevalentemente un organello con funzione sensoriale (20).

Funzionando come antenna cellulare, riceve segnali di natura fisica e chimica e li trasmette all'interno della cellula, attivando un'ampia serie di vie metaboliche che intervengono nei processi di sviluppo, differenziamento, apoptosi, omeostasi tissutale e determinazione della polarità cellulare.

Essendo implicato in molti processi biologici, le patologie associate alla disfunzione del ciglio sono molteplici. Tale gruppo di patologie, definite ciliopatie, include diverse malattie genetiche, alcune delle quali caratterizzate da notevole overlapping fenotipico, come la sindrome di Joubert, di Bardet-Biedl, Meckel-Gruber, Senior-Løken, OFD, McKusick-Kaufman, Alström, Usher e la malattia renale policistica (figura 1).

Ad oggi, mutazioni in oltre 40 geni sono state associate agli aspetti clinici delle ciliopatie (21).

Molte ciliopatie presentano degenerazione retinica, danno renale e anomalie cerebrali. Ulteriori manifestazioni cliniche sono la formazione di cisti epatiche e pancreatiche, diabete mellito, obesità, displasie dello scheletro, disturbi dell'apprendimento e polidattilia. Sono inoltre stati riscontrati disturbi dell'olfatto in alcuni casi di BBS (22) ed ipoacusia neurosensoriale come nella sindrome di Usher (23).

La generazione e lo studio di modelli animali sperimentali ha dato un notevole contributo alla comprensione degli aspetti molecolari e fisiopatologici delle disfunzioni caratteristiche delle ciliopatie.

FISIOPATOLOGIA: LEZIONE DAI MODELLI ANIMALI

Diversi modelli sperimentali animali di BBS sono stati generati. La mutazione $BBS1^{GT1NK}$ nel topo causa una condizione sindromica che presenta molte delle caratteristiche della BBS dell'uomo, come l'obesità e la degenerazione retinica, mentre non sono descritti difetti renali (24). La mutazione umana più comune di $BBS1$ ($BBS1 M390R$) risulta essere causa di obesità, degenerazione retinica e infertilità maschile nel topo (25). Anche i modelli murini recanti questa mutazione non manifestano difetti renali. Questo aspetto può avere diverse interpretazioni. È possibile che lo stesso gene possa avere diverse funzioni nelle diverse specie, dunque la proteina $BBS1$ potrebbe avere un ruolo nella fisiologia renale dell'uomo ma non del topo. Mutazioni in $BBS1$ potrebbero, invece, non indurre alterazioni significative della funzione e struttura renale sia nell'uomo che nel topo. Purtroppo in letteratura sono disponibili pochi studi di correlazione genotipo-fenotipo. Hjortshoi *et al* hanno dimostrato che pazienti con mutazioni in $BBS1$ manifestano la retinite pigmentosa e si caratterizzano per la presenza di manifestazioni cliniche extra-oculari lievi (26). Anche i nostri studi dimostrano che i pazienti con mutazione in $BBS1$ hanno un fenotipo renale meno severo (27). Modelli murini privi di $BBS2$ manifestano cisti renali, degenerazione della retina, obesità e infertilità (28). $BBS2$ è uno dei geni maggiormente implicati nella determinazione della sindrome in Tunisia (29).

Topi BBS4 knockout mostrano un'elevata mortalità pre e peri natale (18). In essi si riscontrano degenerazione della retina (30), obesità, deficit dell'olfatto (31) e cisti renali (32).

L'assenza di BBS6 nel topo invece determina un fenotipo molto simile a quello dell'uomo affetto da BBS, con degenerazione della retina, obesità, ipertensione e incapacità ad assemblare il flagello degli spermatozoi (31).

COINVOLGIMENTO RENALE NELLA BBS

Il coinvolgimento renale è descritto nel 40% delle forme di BBS ed è riconosciuto come la principale causa di morbilità e mortalità (4). Tuttavia, le manifestazioni renali sono estremamente eterogenee.

La prevalenza di insufficienza renale è variabile tra i diversi studi. I primi case-report raramente descrivevano la presenza di difetti renali, mentre lavori più recenti identificano una prevalenza nettamente maggiore. Beales *et al* hanno riportato una prevalenza del 46% in 57 pazienti. Le anomalie riscontrate comprendevano cisti parenchimali e caliceali, pielectasie, lobulazioni fetali, cicatrici, agenesia renale unilaterale, reni ectopici, displasia renale, rene a ferro di cavallo e reflusso reisco-ureterale (4). Il 5% dei pazienti presentava insufficienza renale cronica ed il 4% era portatore di trapianto renale. O'Dea *et al* hanno evidenziato la presenza di malformazioni renali nel 96% di 28 pazienti BBS; l'insufficienza renale era presente in 9/36 pazienti, e dall'età di 48 anni il 25% manifestava una riduzione del filtrato glomerulare (GFR). Un più recente studio francese condotto su 33 pazienti ha dimostrato la presenza di anomalie renali nell'82% dei pazienti, e per la prima volta è stato correlato il fenotipo renale più severo ai genotipi BBS6, 10 e 12 (33). Apparentemente una piccola frazione di pazienti presenta una significativa compromissione della funzione renale, mentre la maggior parte mostra anomalie di forma in presenza di un normale GFR; se tali malformazioni predispongono ad una progressiva riduzione della funzione renale non è ancora noto. L'eterogeneità del fenotipo renale può dipendere almeno in parte dall'eterogeneità genetica.

L'ipostenuria è stata descritta in vari studi, e tale difetto sembra essere la disfunzione renale di più frequente riscontro. Tuttavia la patogenesi di tale disturbo resta largamente sconosciuta.

PATOGENESI DELL'IPOSTENURIA, POSSIBILI CAUSE

Una ridotta capacità di concentrare le urine, che si traduce in produzione di urine ipo-isostenuriche anche dopo disidratazione, è un difetto comune a diverse ciliopatie. La poliuria secondaria ad un difetto di concentrazione di origine renale rappresenta uno dei sintomi iniziali della nefronoftisi, più precoce della riduzione del GFR (34). Recentemente è stato documentato che anche i pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante, prima della riduzione del GFR, presentano una ridotta capacità di concentrare massimamente le urine, la cui patogenesi, centrale o nefrogenica resta controversa (35) (36). L'ipostenuria viene considerata da diversi autori una delle più frequenti disfunzioni renali nella BBS. Harnett *et al* hanno

dimostrato la resistenza alla desmopessina, dato a sostegno dell'origine nefrogenica di tale difetto (37). Tuttavia i meccanismi molecolari alla base di questa disfunzione restano largamente sconosciuti.

L'ultrafiltrato glomerulare, isosmotico rispetto al plasma subito dopo la filtrazione glomerulare, lungo il nefrone subisce una serie di modifiche nella propria composizione, che determinano la produzione di urine finali con una osmolalità variabile da circa 50 mOsm/kg (valori corrispondenti alla massima diluizione) e 1200 mOsm/kg (massima concentrazione) nell'uomo. Tale processo richiede due proprietà basilari del tubulo renale: la capacità di riassorbire attivamente NaCl, e la diverse permeabilità all'acqua e ai soluti della membrana plasmatica lungo il nefrone.

Lungo il tratto discendente dell'ansa di Henle, il liquido tubulare subisce un iniziale processo di concentrazione, grazie alla selettiva permeabilità all'acqua, che ne permette il passaggio dal lume all'interstizio secondo gradiente di concentrazione, grazie all'ipertonicità della midollare. Lungo il braccio spesso ascendente dell'ansa di Henle (TAL), impermeabile all'acqua, il liquido tubulare subisce una progressiva diluizione per l'attivo assorbimento di NaCl, fino a divenire ipotonico (figura 2). Questo processo, indispensabile alla generazione di un *milieu* interstazionale ipertonico, concorre pertanto contestualmente al processo di diluizione e di concentrazione delle urine. Ne deriva che una disfunzione di questo segmento compromette allo stesso tempo la massima capacità di diluire e di concentrare le urine. La diluizione è ulteriormente garantita dal tubulo distale, attraverso il riassorbimento attivo di NaCl mediato dal cotrapostatore NCC, mentre la concentrazione finale di urine avviene lungo il dotto collettore (CD), principale segmento nefronico sensibile all'ormone antidiuretico (ADH). Attraverso il recettore V2, l'ADH aumenta la permeabilità del CD all'acqua, attraverso l'up-regolazione del canale all'acqua AQP2, espresso sulla membrana apicale. In presenza di ADH, il CD è reso permeabile all'acqua, che secondo gradiente di concentrazione passa dal lume all'interstizio, fino all'equilibrio osmotico del liquido tubulare con l'interstizio midollare. Pertanto, le urine finali presentano una osmolalità uguale a quella dell'interstizio midollare. A garantire questa funzione, oltre alle citate funzioni tubulari, giocano un ruolo fondamentale i vasa recta, che funzionano da moltiplicatori osmotici controcorrente.

Quali di questi meccanismi sia alterato nelle ciliopatie resta da definire.

La resistenza alla desmopressina nei pazienti BBS depone per una insensibilità renale all'ADH, ma non permette di distinguere tra una disfunzione del collettore (recettoriale o post-recettoriale), una disfunzione del TAL con conseguente perdita dell'ipertonicità midollare, una malformazione dei vasa recta etc.

Marion V *et al* hanno dimostrato che cellule silenziate per BBS10 perdono il ciglio e con esso i recettori presenti. Secondo questi autori, la conseguente scomparsa del recettore V2 dell'ADH, normalmente presente sul ciglio lungo la membrana apicale del CD, sarebbe responsabile del deficit del traffico dell'AQP2 sulla membrana apicale (38).

In un recente lavoro, abbiamo dimostrato che la presenza di ipostenuria anche dopo disidratazione in un paziente con mutazione omozigote del gene *BBS10*, e l'assenza di questo difetto in tre soggetti non consanguinei con mutazioni diverse del gene *BBS1* (27).

Allo scopo di comprenderne la causa, abbiamo studiato in vitro la relazione funzionale tra *BBS10* (e *BBS1*) e *AQP2*. In un modello cellulare murino (IMCD3), il silenziamento genico di *BBS10* e *BBS1* determinava una riduzione del numero di ciglia.

Solo nelle cellule silenziate per *BBS10*, la traslocazione dell'*AQP2* sulla membrana apicale indotta dall'esposizione al forskolin (una sostanza che mima l'effetto dell'ADH aumentando l'AMP ciclico cellulare) era drammaticamente ridotta (figura 3). Tale riduzione correlava con una disregolazione del traffico dell'*AQP2* verso la membrana baso-laterale.

Contestualmente, l'incremento dei livelli urinari di *AQP2* in condizione di antidiuresi era completamente abolito nel paziente con mutazione di *BBS10* ma non lo era nei pazienti con mutazione di *BBS1*.

CONCLUSIONE

La BBS è una rara patologia autosomica recessiva caratterizzata dal coinvolgimento multi-organo, compreso il rene. Dal punto di vista eziopatogenetico è considerata una ciliopatia, con caratteristiche fenotipiche che si sovrappongono ad altre ciliopatie come la sindrome di McKusick Kaufman e la sindrome di Alstrom.

L'interessamento renale è variabile, e va da severi difetti malformativi che conducono all'end stage renal disease a malformazioni più lievi, senza riduzione del GFR. La disfunzione renale più comunemente descritta è la ridotta capacità di concentrare le urine. La patogenesi di questo disturbo è solo parzialmente conosciuta. Il nostro gruppo ha dimostrato che l'ipostenuria correla con una mutazione patogetica del gene *BBS10* ma non con tre mutazioni di *BBS1*. L'ipostenuria del paziente con mutazione di *BBS10* si associa al mancato incremento dell'escrezione urinaria di *AQP2* in antidiuresi. In vitro, il silenziamento di *BBS10*, ma non *BBS1*, previene il traffico dell'*AQP2* verso la membrana apicale. Questi dati suggeriscono che un difetto del traffico di *AQP2* è coinvolto nella patogenesi dell'ipostenuria dei pazienti affetti da BBS, almeno nelle forme associate alla mutazione di *BBS10*.

BIBLIOGRAFIA

1. O'Dea D, Parfrey PS, Harnett JD, Hefferton D, Cramer BC, Green J (1996) The Importance of Renal Impairment in the Natural History of Bardet-Biedl syndrome. *Am J Kidney Dis* 27(6):776-783
2. Solis-Cohen SN, Weiss E (1925) Dystrophyies adiposogenitales with atypical retinitis pigmentosa and mental deficiency The Laurence Biedl syndrome: A report of four cases in one family. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 39 : 356-358
3. Laurence JZ, Moon R (1995) Fourcases of "retinitis pigmentosa" occurring in the same family, and accompanied by general imperfections of development. 1866. *Ophthalmol Rev*
4. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flintner FA (1999) New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 36(6):437-46.
5. Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F (2011) Retinitis Pigmentosa: genes and disease mechanisms. *Current Genomics* 12(4):238-49
6. Rahmouni K, Fath MA, Seo S, Thedens DR, Berry CJ, Weiss R, Nishimura DY, Sheffield VC (2008) Leptin resistance contributes to obesity and hypertension in mouse models of Bardet-Biedl syndrome. *J Clin Invest* 118(4):1458-67
7. Büscher AK, Cetiner M, Büscher R, Wingen AM, Hauffa BP, Hoyer PF (2012) Obesity in patients with Bardet-Biedl syndrome: influence of appetite-regulating hormones. *Pediatr Nephrol* 27(11):2065-71
8. Zaghoul NA, Katsanis N (2009) Mechanistic insights into Bardet-Biedl syndrome, a model ciliopathy. *J Clin Invest* 119:428-437
9. Kwitek-Black AE, Carmi R, Duyk GM, Buetow KH, Elbedour K, Parvari R, Yandava CN, Stone EM, Sheffield VC (1993) Linkage of Bardet-Biedl syndrome to chromosome 16q and evidence for non allelic genetic heterogeneity. *Nat Genet* 5: 392-396
10. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, Heath O, McManamon PJ, O'Leary E, Pryse-Phillips W (1989) The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 321: 1002-1009
11. Leppert M, Baird L, Anderson KL, Otterud B, Lupski JR, Lewis RA (1994) Bardet-Biedl syndrome is linked to DNA markers on chromosome 11q and is genetically heterogeneity. *Nat Genet* 7: 108-112
12. Sheffield VC, Carmi R Kwitek-Black A, Rokhlina T, Nishimura D, Duyk GM, Elbedour K, Sunden SL, Stone EM (1994) Identification of a Bardet-Biedl syndrome locus on chromosome 3 and evaluation of an efficient approach to homozygosity mapping. *Human Mol Genet* 8: 1331-5.

13. Carmi R, Rokhlina T, Kwitek-Black AE, Elbedour K, Nishimura D, Stone EM, Sheffield VC (1995) Use of a DNA pooling strategy to identify a human obesity syndrome locus on chromosome 15. *Hum Mol Genet* 4: 9-13
14. M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H (2014) Update on the genetics of bardet-biedl syndrome. *Mol Syndromol* 5(2):51-6
15. Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, Hill J, Hoskins BE, Leitch CC, Kim JC, Ross AJ, Eichers ER, Teslovich TM, Mah AK, Johnsen RC, Cavendere JC, Lewis RA, Leroux MR, Beales PL, Katsanis N (2003) Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 425: 628-633
16. Blacque OE, Reardon MJ, Li C, McCarthy J, Mahjoub MR, Ansley SJ, Badano JL, Mah AK, Beales PL, Davidson WS, Johnsen RC, Audeh M, Plasterk RH, Katsanis N, Quarmby LM, Wicks SR, Leroux MR (2004) Loss of *C. elegans* BBS-7 and BBS-8 protein function results in cilia defects and compromised intraflagellar transport. *Genes Dev* 18: 1630-1642
17. Thomas J, Morl L, Soulavie F, Laurencon A, Sagnol S, Durand B (2010) Transcriptional control of genes involved in ciliogenesis: a first step in making cilia. *Biol Cell* 102:499-513
18. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N (2006) The ciliopathies: An emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 7: 125-148
19. Seo S, Baye LM, Schulz NP, Beck JS, Zhang Q, Slusarski DC, Sheffield VC (2009) BBS6, BBS10, and BBS12 form a complex with CCT/TRiC family chaperonins and mediate BBSome assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 1488-1493
20. Pan J, Seeger-Nukpezah T, Golemis EA (2013). The role of the cilium in normal and abnormal cell cycles: emphasis on renal cystic pathologies. *Cell Mol Life Sci* 70(11): 1849–1874
21. Gerdes JM, Davis EE, Katsanis N (2009) The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease. *Cell* 137:32–45
22. Tobin JL, Franco M, Eichers E, May-Simera H, Garcia M, Yan J, Quinlan R, Justice MJ, Hennekam RC, Briscoe J, Tada M, Mayor R, Burns AJ, Lupski JR, Hammond P, Beales PL (2008) Inhibition of neural crest migration underlies craniofacial dysmorphology and Hirschsprung's disease in Bardet-Biedl syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(18):6714–6719
23. Reiners J, Nagel-Wolfrum K, Jurgens K, Marker T, Wolfrum U (2006) Molecular basis of human Usher syndrome: deciphering the meshes of the Usher protein network provides insights into the pathomechanisms of the Usher disease. *Exp Eye Res* 83, 97–119
24. Kulaga HM, Leitch CC, Eichers ER, Badano JL, Lesemann A, Hoskins BE, Lupski JR, Beales PL, Reed RR, Katsanis N (2004) Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nat Genet* 36: 994-998

25. Davis RE, Swiderski RE, Rahmouni K, Nishimura DY, Mulins RF, Agassandian K, Philp AR, Searby CC, Andrews MP, Thompson S, Berry CJ, Thedens DR, Yang B, Weiss RM, Cassell MD, Stone EM, Sheffield VC (2007) A knockin mouse model of the Bardet-Biedl syndrome 1 M390R mutation has cilia defects, ventriculomegaly, retinopathy, and obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 19422-19427
26. Hjortshoj TD, Gonskov K, Brondum-Nielsen K, Rosenberg T (2009) A novel founder BBS1 mutation explains a unique high prevalence of Bardet-Biedl syndrome in the Faroe Islands. *Br J Ophthalmol* 93: 409-413
27. Zacchia M, Esposito G, Carmosino M, Barbieri C, Zacchia E, Crispo AA, Fioretti T, Trepiccione F, Di Iorio V, Simonelli F, Salvatore F, Capasso G, Svelto M, Procino G (2014) Knockdown of the BBS10 Gene Product Affects Apical Targeting of AQP2 in Renal Cells: A Possible Explanation for the Polyuria Associated with Bardet-Biedl Syndrome. *J Genet Syndr Gene Ther* 5:3
28. Nishimura DY, Fath M, Mullins RF, Searby C, Andrews M, Davis R, Andorf JL, Mykytyn K, Swiderski RE, Yang B, Carmi R, Stone EM, Sheffield VC (2004) Bbs2-null mice neurosensory deficits, a defect in social dominance, and retinopathy associated with mislocalization of rhodopsin. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 16588-16593
29. M'hamdi O, Redin C, Stoezel C, Ouertani I, Chaabouni M, Maazoul F, M'rad R, Mendel JL, Dollfus H, Muller J, Chaabani H (2013) Clinical and genetic characterization of Bardet-Biedl Syndrome in Tunisia: defining a strategy for molecular diagnosis. *Clin Genet* 85: 172-177
30. Mykytyn K, Mullins RF, Andrews M, Chiang AP, Swiderski RE, Yang B, Braun T, Casavant T, Stone EM, and Sheffield VC (2004) *Proc Natl Acad Sci USA* 101:8664-8669
31. Fath MA, Mullins RF, Searby C, Nishimura DY, Wei J, Rahmouni K, Davis RE, Tayeh MK, Andrews M, Yang B, Sigmund CD, Stone EM, Sheffield VC (2005) Mkks -null mice have a phenotype resembling Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet* 14: 1109-1118
32. Guo DF, Rahmouni K, (2022) Molecular basis of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 22: 286,293
33. Imhoff O, Marion V, Stoetzel C, Durand M, Holder M, Sigaudy S, Sarda P, Hamel CP, Brandt C, Dollfus H, Moulin B (2011) Bardet-Biedl Syndrome: A Study of the Renal and Cardiovascular Phenotypes in a French Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 22-29
34. Benzing T, Schermer B (2012) Clinical spectrum and pathogenesis of nephronophthisis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21(3):272-8
35. Zitteema D, Boertien WE, van Beek AP, Dullaart RP, Franssen CF, de Jong PE, Meijer E, Gansevoort RT (2012) Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients

with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. Clin J Am Soc Nephrol 7(6):906-13

36. Ho TA, Godefroid N, Gruzon D, Haymann JP, Maréchal C, Wang X, Serra A, Pirson Y, Devuyst O (2012) Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with central and nephrogenic defects in osmoregulation. Kidney Int. 82(10):1121-9
37. Harnett JD, Green JS, Cramer BC, Johnson G, Chafe L, McManamon P, Farid NR, Pryse-Phillips W, Parfrey PS (1998) The spectrum of renal disease in Laurence-Moon-Biedl syndrome. N Engl J Med 339(10):615-8
38. Marion V, Schlicht D, Mockel A, Caillard S, Imhoff O, Stoetzel C, I van Dijk P, Brandt C, Moulin B, Dollfus H (2011) Bardet-Biedl syndrome highlights the major role of the primary cilium in efficient water reabsorption. Kidney International 79, 1013–1025

Legenda delle figure e tabelle

Tabella 1. Principali manifestazioni cliniche della sindrome di Bardet Biedl, secondo Beals.

Figura 1. Schema del ciglio primario; principali ciliopatie descritte nell'uomo.

Figura 2. Schema del meccanismo di concentrazione delle urine.

Figura 3. Traslocazione dell'Aquaporina 2 (AQP2) sulla membrana apicale indotta dalla Vasopressina (ADH), in condizioni basali e dopo silenziamento del gene BBS10 in un modello cellulare murino di dotto collettore.