Biglycane

Introduction

Parmi la grande variété de Protéoglycanes (PG) qui existe au niveau des vaisseaux du muscle lisse comme de la matrice extracellulaire (vascular smooth muscle cell (VSMC) extracellular matrix (ECM)), de nouveaux peptides furent identifiés en 1990. Ces derniers étaient plus petits que les précédents et parmi eux on trouve le Biglycane et la Décorine. En fait la terminologie de Biglycane fut donnée en référence au fait que cette protéine identifiée comme un protéoglycane possédait 2 sites dits GAG, (site d'attachement pour une chaîne dite « **glycosaminoglycan »).** On va ensuite progressivement découvrir le Biglycane au niveau de la paroi des vaisseaux artériels avec une forte expression.

Tableau récapitulatif des différentes séquences du Biglycane

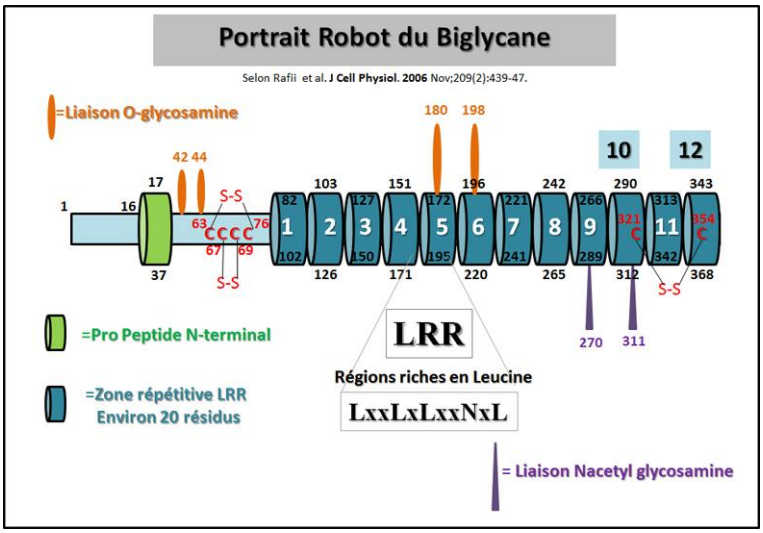
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
BGN	42 kDa	Xq28	Ubiquitaire

On identifie alors ces petits Protéoglycanes comme des dérivés dits (Chondroitin/Dermatan Sulfate). Puis le Biglycane fut identifié dans le cartilage des os humains avec la terminologie (Bone/cartilage proteoglycan I, PG-S1).

Puis la séquence nucléotidique de cette protéine fut identifiée chez le bœuf avec une forte homologie avec la séquence humaine du Biglycane. On a résumé les données de séquences dans le tableau suivant avec pour le **Biglycane** des informations supplémentaire avec le lien suivant (P2180).

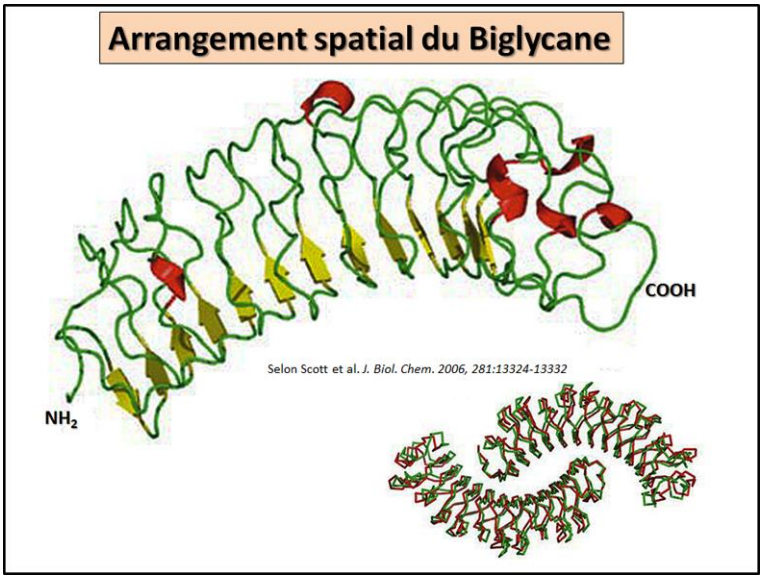
Progressivement ce type de protéine va être trouvé dans de nombreux tissus et cela va conforter la création d'une famille de Protéoglycanes riches en séquences répétitives contenant des Leucines (SLRP). Ainsi comme on le réalise sur le portrait-robot le Biglycane est un petit Protéoglycane qui possède des répétitions riches en résidus Leucines, et à ce titre fait partie des protéines dites SLRP de classe I (Small Leucine- Rich Proteoglycan).

On parle également de la classe des protéines correspondant à des séquences qualifiées de « small chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycans » soit la famille des Protéo Glycanes (PGs). On distingue au niveau de la séquence primaire du Biglycane plusieurs domaines avec du N-terminal au C-terminal :



- Un petit peptide signal N terminal
- Une région dite pro – peptide
- Une extrémité spécifique pour l'attachement de groupements glycosaminoglycanes
- Une boucle riche en résidus Cystéines.
- La région des 12 répétitions riches en résidus Leucine (ce qui constitue jusqu'à 65% de la totalité de la protéine.
- Une boucle C-terminale riche en résidus Cystéine.

L'ensemble de ces informations figure sur le portrait-robot du Biglycane qui est présenté ci-contre.



Puis en 2006 la structure d'un dimère de Biglycane permet d'avoir une représentation fidèle dans l'espace de la conformation spatiale du Biglycane

On repère sur une telle image du monomère les feuillets bêta sont en jaune, les hélices alpha sont en rouge et les autres structures secondaires sont en vert. Un assemblage dimèrique entre la Décorine (en rouge et le Biglycane (en vert) figure également sur cette représentation.

Il fut ensuite identifié plusieurs dérivés glycosylés qui sont à associer avec la structure peptidique du Biglycane dont la nature est donnée en détail dans l'article en référence

Cela va imposer une nouvelle conformation du Biglycane. En effet si la séquence peptidique révèle une petite protéine, avec seulement de 368 résidus (chez l'homme soit environ 42 kDa), la glycosylation avec 2 chaînes dites GAG et porte son poids moléculaire final à 125 kDa. En comparaison noter que la Décorine ne possède qu'une seule chaîne GAG (voir référence précédente).

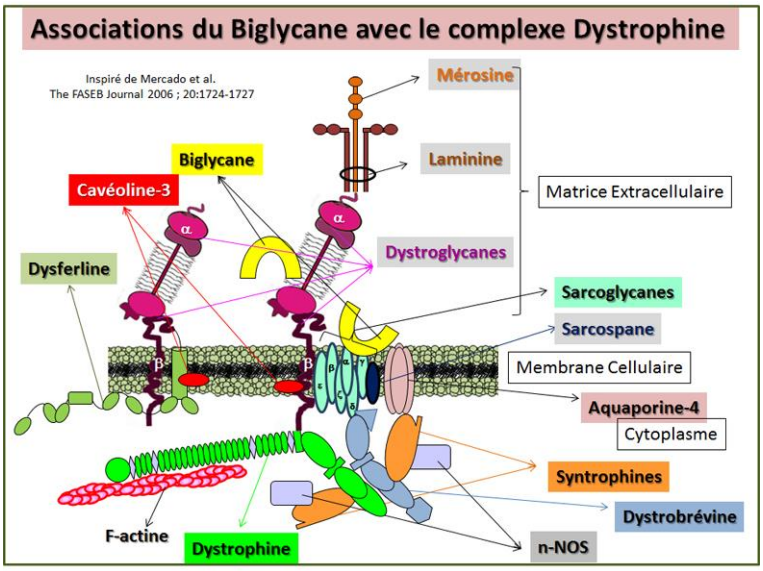
Distribution du Biglycane

On va trouver le Biglycane dans tous les organes mais avec une distribution qui n'est pas uniforme dans toutes les cellules. Ainsi on va trouver le Biglycane dans les tissus musculaires mais également dans les tissus non-musculaires.

Sa localisation est péri-cellulaire. Parfois on va le trouver au niveau de la matrice extracellulaire, proche de la surface de la membrane cellulaire. La régulation de son expression est modulée par des facteurs de croissance. La distribution du Biglycane peut se trouver perturbée dans sa distribution au cours du développement de certaines pathologies. Il existe une régulation de son expression selon 2 types de mécanismes, l'un transcriptionnel et l'autre non transcriptionnel. C'est au niveau du Biglycane présent dans le muscle lisse que la régulation par des facteurs de croissance est initialement rapportée comme le mentionne l'article indiqué. On va progressivement découvrir et bien identifier de multiples stimulations de la synthèse du Biglycane avec la participation du TGF-beta, de la Thrombine, de l'Endothéline-1, de l'activité kinase du récepteur de la PDGF de type Bêta. De plus il a été démontré que la lipoprotéine Lipase augmentait la liaison du Biglycane au niveau du muscle lisse. La régulation de la synthèse du Biglycane passe par les lipoprotéines de basse densité oxydées .

Le Biglycane participe à la prolifération et à la migration des cellules musculaires lisses. Par ailleurs, le Biglycane est surexprimé durant la régénération musculaire. Ainsi la régulation du Biglycane a été largement étudiée durant le développement du muscle. et divers travaux de recherche démontrent que le Biglycane apparait nécessaire pour le remodelage cardiaque après un infarctus du myocarde. Il existe une étude qui indique de plus un rôle protecteur du Biglycane contre les effets néfastes du NO dans le cœur ;

Les protéines qui sont associées avec le Biglycane



Différents partenaires furent progressivement identifiés comme :

- La Phospholipase de type I
- Les Apo Lipoprotéines et en particulier un rôle spécifique de l' Apo Lipoprotéine E (APOE).
- l'Alpha Dystroglycane et le Biglycane sont alors sur exprimés en l'absence de Dystrophine. Puis un travail original de la fin 2010 indique que le Biglycane serait susceptible de recruter la protéine nommée Utrophine à la membrane du muscle. D'autre part il apparait évident que le Biglycane régule l'expression et la localisation au sarcolemme de la Syntrophine de la protéine n-NOS et de la Dystrobrévine (voir fiches correspondantes). Le Biglycane est également associé aux Sarcoglycanes, de types Alpha et Gamma. L'illustration présentée ci-contre résume les différentes associations qui impliquent principalement le complexe des protéines autour de la Dystrophine

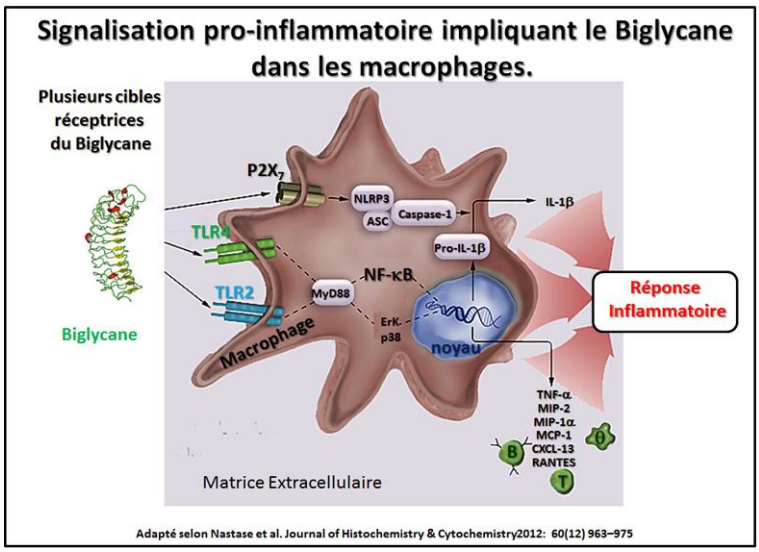
Par ailleurs il a été rapporté que le Biglycane possédait la capacité de former un complexe ternaire avec les protéines répertoriées sous les sigles MFAP2 et ELN .

Le Biglycane et les pathologies

Le Biglycane est impliqué dans de nombreuses manifestations pathologiques et on trouve ci-dessous une longue liste. Des défauts de glycosylation peuvent entrainer des pathologies relativement sévères. De nombreux travaux démontrent l'existence de dépôts des Protéoglycanes dans la fibrose pulmonaire .

On observe des perturbations de la distribution des Protéoglycanes dans les lésions d'athérosclérose qui dépendent de la gravité des lésions. De plus il est décrit une accumulation du Biglycane dans les cas d'Athéroscléroses Les Protéoglycanes furent trouvés comme impliqués dans les maladies pulmonaires granulomateuses . Des travaux permirent de mettre en évidence l 'expression du Biglycane dans la lignée cellulaire humaine léiomyosarcome. Il y a également sur expression du Biglycane dans les cas de glomérulonéphrite à croissants chez l'homme (voir définition) ; mais on va aussi observer une sur expression du Biglycane dans les cas de pression de surcharge cardiaque.

Par ailleurs un excès de Biglycane est rapporté comme étant la cause de la malformation des paupières. Il existe des défauts de glycosylation du Biglycane en particulier dans les cas du syndrome de Ehlers-Danlos (EDS). Mais, en particulier pour ce qui concerne plus particulièrement le muscle, des études indiquent clairement que dans les cas de Dystrophies musculaires on observe une perturbation différentielle de l'expression du Biglycane et de la Décorine. Et ceci est particulièrement évident avec un Biglycane significativement augmenté dans le cas de la pathologie de Duchenne.



Enfin on a impliqué la régulation de la synthèse du Biglycane vasculaire dans le cas de Diabète. Puis ce sont des nouveaux mécanismes de régulation pour les protéoglycanes la Décorine et le Biglycane qui sont mis en évidence au cours de la formation du muscle et dans le développement d'une dystrophie musculaire. Par ailleurs de nouvelles études définissent mieux le rôle du Biglycane dans le cœur.

On va ainsi considérer depuis 2008, le Biglycane comme un protéoglycane ayant une action multivalente dans le domaine de la signalisation et dans l'organisation structurale de la cellule. En particulier la signalisation pro-inflammatoire via le Biglycane implique une propriété spécifique de cette protéine en tant que capable de choisir comme cible de nombreux récepteurs différents dans les macrophages comme cela est représenté dans l'illustration ci-contre.

En 2010 un bilan sur le concept du Biglycane en tant que pivot de la signalisation cellulaire est analysé en détails, et une année plus tard sa capacité à recruter la protéine nommée Utrophine au sein de la membrane semble permettre de lutter contre la pathologie entraînée par l'absence de Dystrophine (la DMD=Duchenne Muscular Dystrophy).

Avancées depuis 2013

Une analyse élargie propose d'étudier la résistance aux métalloprotéinase de divers Protéoglycanes parmi lesquelles on va identifier le Biglycane. Détails dans l'article en référence. Une récente revue propose une évaluation critique des événements de signalisation induits par les Protéoglycanes tels le Biglycane, la Décorine, le Lumicane et le Versicane ainsi que l'acide hyaluronique au cours de l'inflammation Une nouvelle étude chez l'homme analyse plus attentivement le cas du Biglycane (BGN) qui a été impliqué dans la

physiopathologie des maladies cardio-vasculaires. (Détails dans l'article en référence). Une relation évidente entre cancer et nouvelles vascularisations apparait dans de nombreux travaux.

Le Biglycane est capable de s'associer avec le récepteur du facteur de croissance 3c dans les des fibroblastes (FGFR3c) au niveau du testicule chez l'homme. On reparle alors, en **rapport avec le Biglycane**, de nouvelles perspectives pharmacologiques dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Une Importance du rôle inhibiteur des petits protéoglycanes riches en leucine comme le Biglycane est décrite dans le cancer de la vessie. Chez les patients atteints d'un carcinome spinocellulaire de l'œsophage il est révélé une forte expression du Biglycane. Le Biglycane se révèle comme une protéine qui stimule l' invasion cellulaire dans le cas d'un cancer gastrique en activant la voie de signalisation FAK. Ainsi on va constater que le Biglycane est capable de s'associer avec le récepteur du facteur de croissance 3c dans les fibroblastes (FGFR3c) au niveau du testicule chez l'homme. Par ailleurs, l'expression du Biglycane est également augmentée par le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) et il y a alors stimulation de l'angiogenèse dans le cas du cancer du côlon.

En conséquence , dans la recherche de potentiels liens de causalité entre le tabac-fumeurs et l'athérosclérose, une attention particulière est développée vis à vis du taux d »expression du Biglycane. La réponse inflammatoire permet également de faire une corrélation avec l'expression du Biglycane. La présence de Biglycane soluble se révèle être un biomarqueur à suivre dans le cas de maladies rénales inflammatoires. Une réponse tissulaire inflammatoire innée par des voies MyD88 / TRIF se traduit par une expression *de novo* de Biglycane dans la circulation sanguine. On observe chez la souris une Athérosclérose accrue avec une teneur plus concentrée en Biglycane vasculaire.

Une nouvelle étude démontre que le Biglycane module angiogenèse et la formation osseuse au cours de la guérison des fractures. A côté de ces relations directes avec des pathologies il est fait des découvertes comme suit : Une étude qui fait le bilan des blessures sur des tendons âgés en l'absence de Biglycane et de Décorine. Une autre étude qui détermine au niveau des membranes fœtales il est évident qu'il existe des voie de signalisation différente pour la présence du Biglycane et/ ou de la Décorine. Cependant, un espoir **en thérapie est apporté** par le fait suivant que l''utilisation d'une protéine recombinante permettant d'obtenir du Biglycane permet de favoriser la morphogénétique osseuse et l'ostéogenèse.

Dernièrement on note **une accumulation du Biglycane** dans le cas particulier de la pathologie dite « Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) ».

Actuellement le Biglycane est un bon **biomarqueur de la matrice extracellulaire** en réponse à la thérapie par les statines sur une population de en 1390 patients d'âge supérieur à 60 ans et atteint d'une ischémique systolique (= population CORONA ; Controlled Rosuvastatin Multinational Trial).

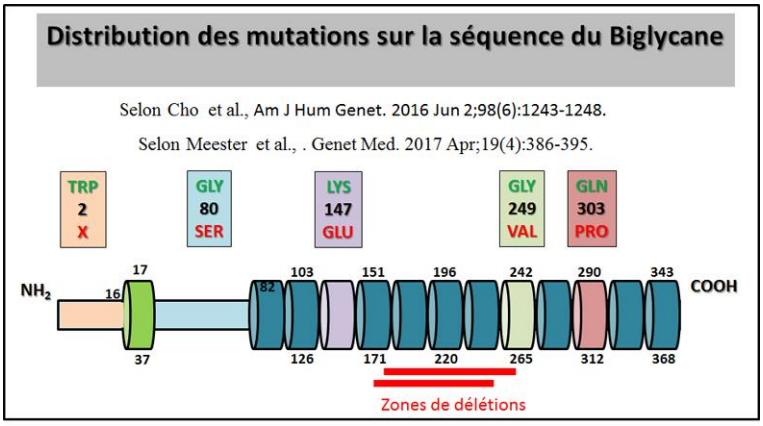
- ## Nouvelles avancées depuis 2015

En 2015, au niveau des membranes fœtales il existe des mécanismes compensatoires **entre Biglycane et Décorine** pour mieux gérer le processus de l'inflammation. Dans cet autre

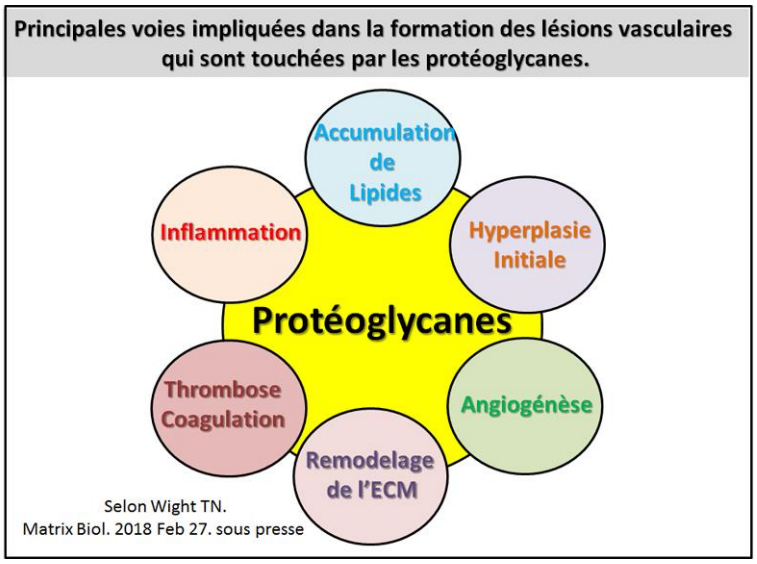
travail plus récent, chez la souris mdx un protocole qui consiste à injecter dans la veine de la queue de la souris un vecteur rAAV8 permettant de Sur-exprimer la Biglycane conduit à obtenir de bon résultats, pour l'état général d'un animal ainsi traité. En particulier il est observé une réduction des noyaux centraux et une diminution du taux de Créatine Kinase (CK) au sein des myofibres, avec une amélioration de l'expression des protéines formant le complexe des DAPC (protéines normalement associées à la dystrophine au niveau de la membrane musculaire). D'autres détails sur la force et les améliorations du muscle en général sont disponibles dans l'article en référence.

En 2016, des mutations au niveau de la séquence du BGN sont actuellement détectées dans la **dysplasie spondyloépimétaphysaire liée à l'X.**

En 2017, une tentative de thérapie génique pour tester un ancrage d'une protéine au niveau de la matrice extracellulaire, comme c'est le cas du biglycane est rapporté chez le modèle de souris Mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne. Un vecteur permettant d'exprimer le biglycane (BGN), rAAV8-hBGN (1.1012 vg) a été injecté dans la veine de la queue du mâle de 5 semaines aussi bien chez une souris sauvage que chez la souris mdx. Une expression de la forme humaine de hBGN dans le muscle squelettique de la souris traitée était 1,34 fois supérieure à celle de la souris native exprimant le biglycane (mBgn). Les fonctions motrices sont améliorées et suggèrent que le biglycane s'exprime dans un petit nombre de muscles avec cette protéine sécrétée et ancrée dans la matrice extracellulaire tout au long de la surface de la fibre musculaire. Une telle stratégie pourrait donc être appliquée en vue de l'expression forcée d'autres protéines de la matrice extracellulaire.



Toujours en 2017, des mutations qui entrainent la perte de fonction du gène biglycane lié à l'X provoquent une forme syndromique sévère des anévrismes en relation avec l'aorte thoracique. Une compilation des récentes découvertes et identifications de diverses mutations/ délétions sur la séquence du biglycane sont ici répertoriées sur un seul schéma et les pathologies associées figures dans les articles en références.



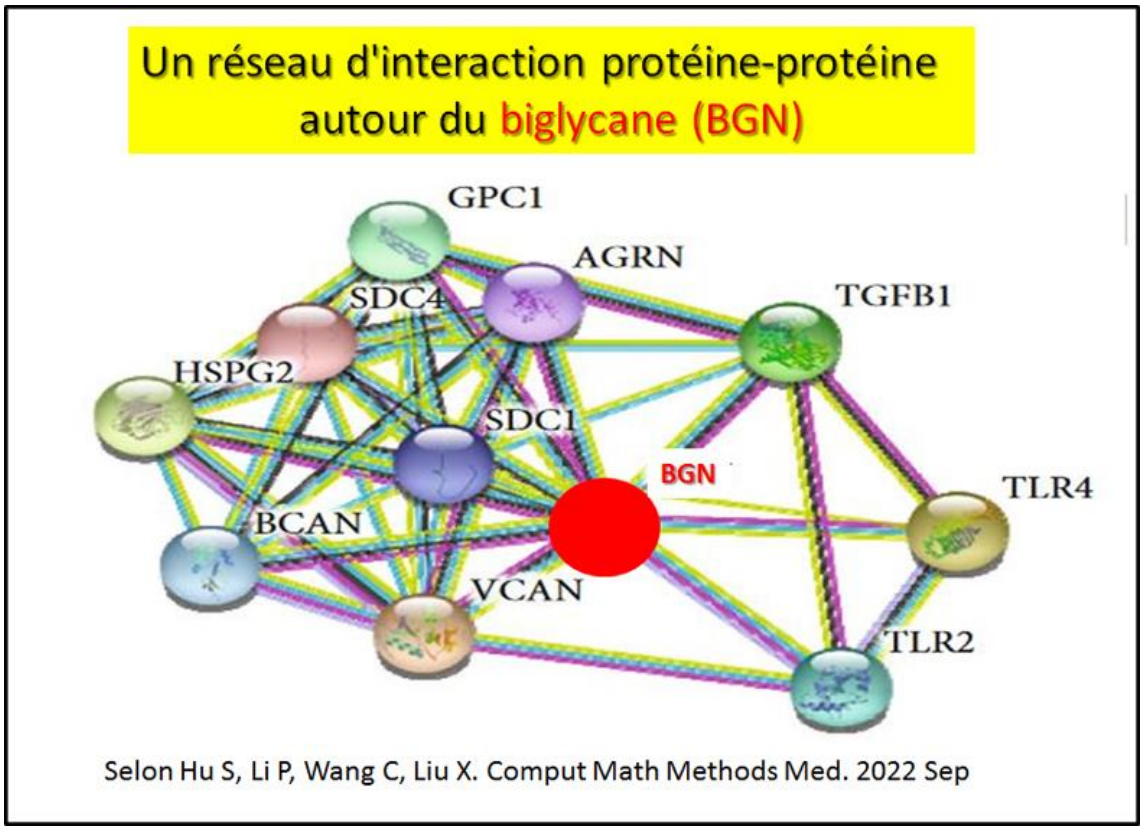
En 2018, la forme largement exprimée qu'est le protéoglycane dit biglycane (PG) porte deux chaînes GAG de sulfate de chondroïtine et deux hydrates de carbone liés à l'azote. La seconde glycoforme, appelée biglycane «NG» (non glycane), ne possède pas les chaînes latérales GAG. Ce type de NG, mais pas le PG est susceptible de recruter l'utrophine, et forme alors un complexe de signalisation contenant le nNOS à la membrane cellulaire du muscle. Ce travail donne une vue d'ensemble qui est mise à jour sur le biglycane et la cible qu'est le LTBP4 (Latent TGFβ Binding Protein 4 ; protéine qui se lie à la myostatine et au TGFbêta) au sein de la matrice extracellulaire. Cela permet d'orienter de futures perspectives thérapeutiques pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne. Un bilan est récemment publié sur l'implication des protéoglycanes (biglycane) dans les divers types de lésions vasculaires actuellement répertoriées. Un schéma simplifié montre l'ensemble des voies altérées.

En 2020, un bilan est fait sur le biglycane en tant que constituant du squelette. Les petits protéoglycanes riches en leucine (SLRP), y compris le Biglycane, jouent un rôle clé dans de nombreux systèmes d'organes et de tissus. Le but de cet article est de passer en revue la fonction de Biglycane et d'autres SLRP apparentés dans les tissus minéralisants du squelette. Le schéma de la figure n°2 de l'article en référence résume l**a situation pour les cellules stromales de la moelle osseuse qui expriment et sécrètent le Biglycane.**

Cet autre travail présente la programmation induite de l'absence de la décorine, seule et en tandem avec celle du Biglycane, comme susceptible d'augmenter directement la viscoélasticité des tendons âgés. Selon l'hypothèse que la décorine aurait une plus grande influence que le biglycane sur les propriétés mécaniques des tendons vieillis et que le biglycane aurait un rôle additif dans cette régulation, l'étude présenté dans ce travail permet de valider l'hypothèse en **favorisant l'absence de l'expression de ces 2 protéines dans la cellule.**

En 2021, une nouvelle donnée concerne le biglycane qui permet de réduire le poids corporel en régulant la prise alimentaire chez la souris et améliore le métabolisme du glucose par le biais de la double voie AMPK/AKT dans le muscle squelettique. Alors que le biglycane (BGN) est suggéré pour diriger diverses cascades de signalisation, les effets du BGN soluble en tant que ligand sur les caractéristiques métaboliques n'ont pas été étudiés. Ila été testé les effets du BGN sur l'obésité chez des animaux obèses induits par un régime riche en graisses (HFD) et sur le métabolisme du glucose,

ainsi que le mécanisme sous-jacent responsable des effets observés in vitro. Ces résultats ont montré que l'administration de BGN (1 mg/kg de poids corporel, par voie intrapéritonéale) prévenait de manière significative l'obésité induite par le HFD, ce qui était principalement attribué à la réduction de la prise alimentaire. L'injection intra-cérébro-ventriculaire de BGN a également réduit la prise alimentaire et le poids corporel. Le mécanisme sous-jacent comprend la modulation de l'expression des gènes des neuropeptides impliqués dans l'appétit dans l'hypothalamus in vitro et in vivo. **En outre, le BGN régule le métabolisme du glucose, comme le montrent l'amélioration de la tolérance au glucose chez les souris et l'augmentation de l'absorption du glucose et de la translocation de GLUT4 par la double voie AMPK/AKT dans les cellules myoblastes L6.** En conclusion, ces résultats suggèrent que le BGN est une cible thérapeutique potentielle pour traiter les facteurs de risque des maladies métaboliques.



En 2022, cet article présente l'expression et la valeur pronostique du Biglycane dans le cancer gastrique. Dans le cas du cancer gastrique, le niveau d'expression de l'ARNm de BGN dans les tissus tumoraux était significativement plus élevé que dans les tissus normaux. L'analyse Kaplan-Meier a montré qu'une expression plus élevée de l'ARNm de BGN était significativement associée à une survie sans récidive (RFS) plus réduite. Les résultats de la GSEA suggèrent que BGN est significativement enrichi dans les signatures génétiques liées aux métastases et au mauvais pronostic, révélant que BGN pourrait être associé à la prolifération cellulaire, à une faible différenciation et à une forte invasivité du cancer gastrique. Par ailleurs, les TF putatifs, notamment AR, E2F1 et TCF4, ont été prédits par l'analyse bioinformatique et sont également corrélés de manière significative avec l'expression de BGN au niveau de l'ARNm. En conclusion : **Une forte expression de l'ARNm de BGN était significativement liée à un mauvais pronostic, ce qui suggère que BGN est un biomarqueur pronostique potentiel et une cible thérapeutique du cancer gastrique.** Ce schéma qui figure dans l'article présente un réseau d'interaction protéine-protéine autour du biglycane.

En 2023, dans cet article on trouve un ensemble de données sur le cancer du sein avec le biomarqueur Biglycane. Cet ensemble de données est composé de photomicrographies de l'expression immunohistochimique du Biglycane (BGN) dans le tissu mammaire, avec et sans cancer, en utilisant uniquement la coloration de la 3-3' diaminobenzidine (DAB), après traitement des images avec le plugin de déconvolution des couleurs, à partir d'Image J. L'expression immunohistochimique DAB du BGN a été obtenue en utilisant l'anticorps monoclonal (M01) (clone 4E1-1G7 - Abnova Corporation, anti-humain de la souris). Les photomicrographies ont été obtenues, dans des conditions standard, à l'aide d'un microscope optique, avec un objectif UPlanFI 100x (résolution : 2,75 mm), produisant une image de 4800 × 3600 pixels. Après déconvolution des couleurs, l'ensemble des 336 images a été divisé en deux catégories : (I) avec cancer et (II) sans cancer. **Cet ensemble de données permet d'entraîner et de valider des modèles d'apprentissage automatique pour diagnostiquer, reconnaître et classer la présence d'un cancer du sein, en utilisant l'intensité des couleurs du BGN.**

Dans cet article il est décrit une importance croissante des niveaux de biglycane, de décorine et de TGF-1 dans le diagnostic du cancer du poumon non à petites cellules. L'âge médian était de 65(39-83) ans dans les deux groupes. Il n'y avait pas de relation entre les paramètres démographiques et cliniques et les niveaux de décorine, de biglycane et de TGF-B1 dans le groupe NSCLC. **Cependant, par rapport au groupe témoin, les patients atteints de CPNPC présentaient des taux significativement plus élevés de biglycane** (42,55 ± 27,40 vs. 24,38 ± 12,05 ng/mL, p= 0,026) et de TGF-B1 (15,55 ± 9,16 vs. 10,07 ± 7,8 pg/mL, p= 0,001), tandis que les taux de décorine étaient significativement plus faibles (6,64 ± 1,92 vs. 10,28 ± 3,13 ng/mL, p= 0,002). Dans l'analyse de régression multivariée, la décorine < 8,13 ng/mL (OR, 10,96 ; 95% CI : 3,440-34,958), le tabagisme actuel (OR, 3,81 ; 95% CI : 1,320-10,998), la BPCO (OR, 43,6 ; 95% CI : 2,082-913,081), et un IMC inférieur (OR, 1,22 ; 95% CI : 1,070-1,405, p= 0,003) ont été identifiés comme des marqueurs prédictifs indépendants pour le diagnostic de CPNPC. Conclusion : La diminution du taux de décorine sérique est un marqueur indépendant du CBNPC. D'autres études sont nécessaires pour étudier la signification pronostique de la décorine sur la survie et son potentiel en tant que cible dans le traitement.

En 2024, cet article montre Des composés naturels qui améliorent la néphropathie diabétique en régulant la voie de signalisation TLR4. La néphropathie diabétique (DN), une complication grave du diabète, est largement reconnue comme l'un des principaux facteurs de l'insuffisance rénale terminale. Des études récentes indiquent que l'inflammation déclenchée par le récepteur Toll-like 4 (TLR4) joue un rôle primordial dans l'apparition et la progression de la néphropathie diabétique. Le TLR4 peut se lier à différents ligands, y compris des ligands exogènes tels que des protéines et des polysaccharides provenant de bactéries ou de virus, ainsi que des **ligands endogènes tels que le biglycane,** le fibrinogène et l'hyaluronane. Dans la DN, l'expression ou la libération des ligands liés au TLR4 est considérablement élevée, ce qui entraîne une activation excessive du TLR4 et une production accrue de cytokines pro-inflammatoires par le biais des voies de signalisation en aval. Ce processus est étroitement associé à la progression de la DN. Les composés naturels sont des produits biologiquement actifs dérivés de sources naturelles qui présentent des avantages dans le traitement de certaines maladies. Différents types de composés naturels, notamment les alcaloïdes, les flavonoïdes, les polyphénols, les terpénoïdes, les glycosides et les polysaccharides, ont démontré leur capacité à améliorer la DN en affectant la voie de signalisation TLR4. Dans cette revue, nous résumons le mécanisme d'action de TLR4 dans la DN et les composés naturels qui peuvent améliorer la DN en modulant la voie de signalisation TLR4. Nous

soulignons en particulier le potentiel de composés tels que la curcumine, le paclitaxel, la berbérine et l'acide ursolique à inhiber la voie de signalisation TLR4, ce qui ouvre une voie de recherche importante pour le traitement de la DN.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur le **Biglycane** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1. A) **Biglycane** avec son lot de références historiques.
2. B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : BIGLYCANE; BGN

Pathologies associées : Pathologies associées : MEESTER-LOEYS SYNDROME ; MRLS ; SPONDYLOEPIMETAPHYSEAL DYSPLASIA, X-LINKED ; SEMDX .