



La bikunine : un nouveau biomarqueur sanguin des linkéropathies

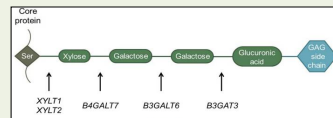
Nikolett Szabo¹, Soraya Sakhi¹, Johanne Dubail², Walid Haouari³, Thierry Dupré¹, Sandrine Vuillaumier-Barrot¹, Céline Huber³, Caroline Michot³, Katell Peoc'h¹, Nathalie Seta¹, Valérie Cormier-Daire², **Arnaud Brunee1,3**
¹Biochimie Métabolique et cellulaire, AP-HP, Hôpital Bichat, Paris, France ²INSERM UMR1163, Département de Génétique, Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, Institut Imagine, AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France ³UMR INSERM1193, Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry, France



Introduction :

La **bikunine** est un protéoglycane circulant synthétisé par le foie. Elle porte une chaîne glycosaminoglycane (GAG) de type chondroïtine sulfate (CS) formée d'un tétrasaccharide (GlcA-Gal-Gal-Xyl-O-Ser) commun à tous les protéoglycanes, suivi de 15 +/- 3 motifs disaccharidiques (-GalNAc-GlcA-).

Les **linkéropathies** sont des maladies génétiques rares correspondant essentiellement à des déficits des enzymes responsables de la synthèse du tétrasaccharide (xylosyltransferases : XYLT1 ou XYLT2 ; galactosyltransferases : B4GALT7 et B3GALT6 ; glucuronyltransferase : B3GAT3) avec un impact sur la synthèse de la plupart des protéoglycanes.



Cliniquement, les linkéropathies se manifestent par des signes ostéoarticulaires (ostéopénie avec fractures, luxations, synostose, cyphoscoliose, retard de croissance) associés à un retard de développement. Des cardiopathies ont également été décrites.

Actuellement, le diagnostic des linkéropathies repose sur la présentation clinique et est confirmé par les analyses génétiques.

Nous montrons ici que les linkéropathies sont à l'origine de la présence de formes anormales de la bikunine sanguine pouvant être utilisées comme des **nouveaux biomarqueurs** de ces maladies.

Patients & Méthodes :

Plasmas/sérums (dilution 1/10^{ème}) de patients témoins (n=23) et de patients avec linkéropathie diagnostiqués par séquençage Sanger : B4GALT7 (n=2) ; B3GALT6 (n=1) ; B3GAT3 (n=1) ; CHSY1 (n=1). Papiers Guthrie de patients témoins (n=5). Détection des différentes formes de la bikunine circulante par Western-blot (Anticorps anti-Bikunin, Millipore) après électrophorèse PAGE-SDS et électrophorèse bidimensionnelle (2D).

Résultats & Discussion :

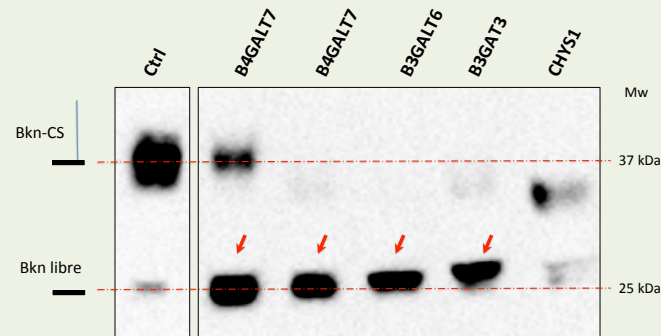


Figure 1 : Western-blot de la bikunine (Bkn) sérique.

L'analyse des échantillons témoins (plasmas/sérums ou Guthrie) a permis de distinguer une large bande protéique (37 kDa) correspondant à la bikunine portant une chaîne CS et une fine bande correspondant à la bikunine libre (25 kDa). Chez les patients atteints de linkéropathie, les profils ont montré la présence de **formes anormales de la bikunine** (25-27 kDa), en accord avec l'existence d'un blocage enzymatique au niveau des différentes étapes précoces de la synthèse de la chaîne CS.

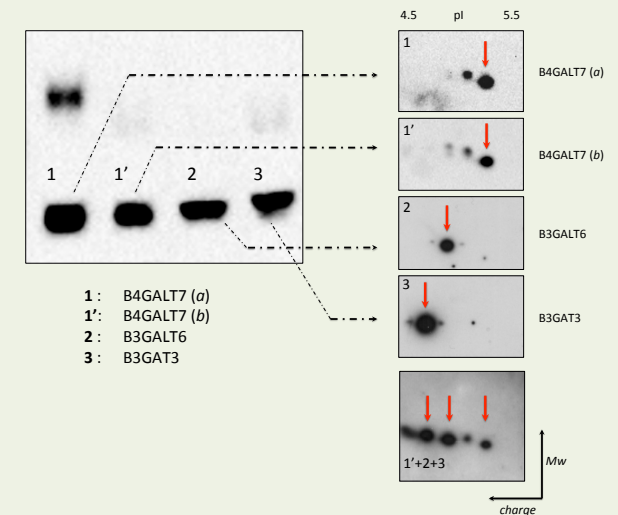


Figure 2 : Western-blot 2D des formes anormales de la bikunine

L'analyse par électrophorèse 2D des différentes formes anormales de la bikunine a montré **des profils très spécifiques** permettant de distinguer, voire de **cibler les différentes mutations causales** envisagées.

Conclusion & perspectives :

Nous montrons que les isoformes de la bikunine sanguine sont des **biomarqueurs apparemment très spécifiques des linkéropathies**. Facilement réalisable à partir de quelques gouttes de sérum/plasma (voire d'un papier Guthrie), ce nouveau test biochimique devrait permettre de faciliter le dépistage et le diagnostic de ces maladies génétiques.