

■■■ **Syndrome de Bloom, ou des méfaits de l'échangisme en biologie.** Comme les syndromes de Werner (*m/s* 1998, n° 11, p. 1267) et de Rothmund-Thompson, le syndrome de Bloom (BS) est causé par la perte de fonction d'un gène codant pour une hélicase, homologue à l'hélicase RecQ d'*Escherichia coli* (*m/s* 1996, n° 3, p. 403) [1]. En culture, les cellules de sujets atteints de BS montrent une augmentation spectaculaire des échanges entre chromatides-sœurs, considérés comme à l'origine de la prédisposition aux cancers. Une équipe américaine vient de le démontrer: ce sont effectivement les excès d'échanges mitotiques qui sont responsables de recombinaisons et de la perte d'hétérozygotie (LOH) favorisant l'apparition de cancers [2]. Plusieurs types d'inactivation du gène *Blm* (*Blm1*, 2 et 3), homologue du gène *BLM* humain impliqué dans le BS, furent obtenus dans des cellules ES utilisées pour créer des souris mutantes. Les souris *Blm^{m3/m3}* sont viables et ont un phénotype proche de celui du BS. A 12 mois, sur 65 souris étudiées, 3% seulement ont un cancer. A 20 mois, 29% ont développé divers types de tumeurs malignes et bénignes (polypes hémangiomes, papillomes) alors qu'aucune des souris témoins n'en présente. Comme les malades atteints de BS, ces souris *Blm^{m3/m3}* ont donc une prédisposition à divers types de cancers. En revanche, l'étude de la fréquence des échanges méiotiques ne révèle aucune augmentation dans les méioses mâles ou femelles. La déficience en *BLM* n'agit donc pas sur les *crossing-over* des cellules germinales, mais uniquement sur les mitoses des cellules somatiques. On observe en outre dans les cellules ES mutantes en culture vingt fois plus de LOH que dans les cellules ES témoins. Les conséquences de l'augmentation de ces pertes d'hétérozygotie *in vivo* ont été étudiées chez des souris *APC^{Min/+}/Blm^{m3/+}*. En effet, les souris *APC^{Min}* sont connues pour dévelop-

per une polyposse intestinale vers l'âge de trois mois [3]. Les souris *APC^{Min/+}/Blm^{m3/m3}* présentent plus d'une centaine de polypes de plus de 1 mm de diamètre et de nombreux autres plus petits contre 27 chez les hétérozygotes. Ainsi, l'augmentation de fréquence des LOH semble bien être le mécanisme majeur de l'apparition des tumeurs en l'absence de la fonction *Blm*. Ces souris *Blm^{m3/m3}* représentent donc un excellent modèle d'étude du syndrome de Bloom.

- [1. Toussaint C. *Med Sci* 1995; 11: 1389-98.]
- [2. Luo G, *et al. Nat Genet* 2000; 26: 424-9.]
- [3. Luongo C, *et al. Cancer Res* 1994; 54: 5947-52.]

■■■ **Une coque vide sans *Taube Nuss*.** Deux gènes, *Oct-4* (*m/s* 2000, n° 8-9, p. 983) et *fgf-4*, sont indispensables au développement de la masse interne du blastocyste embryonnaire, composée de cellules pluripotentes, d'existence transitoire, dont sont issues les cellules ES, très médiatisées en ce moment. Le groupe de Peter Grüss vient d'identifier, par une approche de « piégeage de gènes », *Taube Nuss* (*Tbn*), un troisième acteur essentiel à la survie de la masse interne au-delà du jour 3,5 [1], indépendamment de *Oct-4* et de *fgf-4*. La létalité précoce des embryons *Tbn^{-/-}* oblige à des prouesses techniques (exploration des embryons hétérozygotes, et création d'embryons tétraploïdes

par agrégation à des blastocystes sauvages) pour définir l'action et l'expression de la protéine. Les mutants apparaissent comme des « coques vides » (traduction des mots *Taube Nuss*) puisque le développement du trophoctoderme, issu de la membrane externe du blastocyste, n'est pas affecté, contrairement à celui de la masse interne, preuve que *Tbn* n'intervient pas dans une fonction cellulaire ubiquitaire essentielle. L'analyse d'embryons hétérozygotes et tétraploïdes par la méthode TUNEL, la visualisation d'une condensation de la chromatine après marquage par le Hoechst, et la détection de la caspase-3 activée ont apporté la preuve directe que l'absence de *Tbn* entraîne une apoptose massive des cellules de la masse interne. Celle-ci persiste même en présence de cellules trophoblastiques normales dans les embryons tétraploïdes. Un processus d'apoptose se produit physiologiquement lors de la formation de la cavité amniotique, mais il touche les seules cellules au centre de la masse interne (10%), et non leur totalité. On sait peu de choses de la protéine *Taube Nuss*, sinon qu'elle possède un domaine de 50 aa original, très conservé entre la souris, l'homme, *X. Laevi*, *C. Elegans*, *D. Melanogaster* et *A. Thaliana*, qui définit peut-être une nouvelle famille de protéines exerçant un rôle majeur dans les stades initiaux de l'embryogenèse. Comme ni *Bcl-x*, ni *Bcl-2*, ni *Bclw* n'interviennent si précocément, peut-être *Tbn* représente-t-elle la première protéine anti-apoptotique embryonnaire ? Enfin, signalons que la seule région qui, chez l'adulte, exprime *Tbn* est la région de l'hippocampe dans le cerveau, site de cellules souches peut-être pluripotentes.

- [1. Voss AK, *et al. Development* 2000; 127: 1449-61.]