

**M/S : médecine sciences**



## **Syndrome de Bloom : hétérozygotie et prédisposition au cancer Bloom syndrome: heterozygosity and cancer predisposition**

Mounira Amor-Guélet

Volume 18, Number 12, décembre 2002

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/000585ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)  
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Amor-Guélet, M. (2002). Syndrome de Bloom : hétérozygotie et prédisposition au cancer. *M/S : médecine sciences*, 18(12), 1178–1180.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2002

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

**érudit**

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

ces deux fonctions assure une différenciation tissulaire optimale, bloquant les cellules en G1, mais les protégeant d'une apoptose souvent associée à un arrêt du cycle cellulaire. Cette fonction de « facteur de différenciation » de TFF1 est tout à fait en accord avec toutes les données collectées à ce jour sur TFF1 tant *in vitro* qu'*in vivo* [1, 8]. Il reste maintenant à établir quelles sont la (ou les) voie(s) de signalisation capables de transmettre, au sein de la cellule, l'information provenant de ce peptide extracellulaire. La recherche de récepteurs spécifiques de TFF1 s'est toujours révélée infructueuse. La question reste posée de savoir si certaines mucines avec lesquelles TFF1 interagit directement pourraient jouer ce rôle [2]. ♦

### Opposite functions for trefoil factor 1

#### NOTE AJOUTÉE AUX ÉPREUVES

Des travaux récents [13] effectués sur des souris déficientes pour la voie de signalisation impliquant SHP2-ras-ERK *via* gp130 viennent de démontrer l'importance de cette voie pour la régulation de la transcription de pS2/TFF1 et la différenciation des cellules de la muqueuse gastrique.

## RÉFÉRENCES

- Ribieras S, Tomasetto C, Rio MC. The pS2/TFF1 trefoil factor, from basic research to clinical applications. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1378: F61-77.
- Tomasetto C, Masson R, Linares JL, et al. pS2/TFF1 interacts directly with the VWFC cysteine-rich domains of mucins. *Gastroenterology* 2000; 118: 70-80.
- Playford RJ, Marchbank T, Goodlad RA, Chinery RA, Poulson R, Hanby AM. Transgenic mice that overexpress the human trefoil peptide pS2 have an increased resistance to intestinal damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2137-42.
- Park WS, Oh RR, Park JY, et al. Somatic mutations of the trefoil factor family 1 gene in gastric cancer. *Gastroenterology* 2000; 119: 691-8.
- Fujimoto J, Yasui W, Tahara H, Tahara E, Kudo Y, Yokozaki H. DNA hypermethylation at the pS2 promoter region is associated with early stage of stomach carcinogenesis. *Cancer Lett* 2000; 149: 125-34.
- Lefebvre O, Chenard MP, Masson R, et al. Gastric mucosa abnormalities and tumorigenesis in mice lacking the pS2 trefoil protein. *Science* 1996; 274: 259-62.
- Satgé D, Sasco A, Geneix A, Malet P. Another reason to look for tumor suppressor genes on chromosome 21. *Genes Chrom Cancer* 1998; 21: 1.
- Bossenmeyer-Pourié C, Kannan R, Ribieras S, et al. The trefoil factor 1 participates in gastrointestinal cell differentiation by delaying G1-S phase transition and reducing apoptosis. *J Cell Biol* 2002; 157: 761-70.
- Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 222-31.
- Zheng L, Lee WH. The retinoblastoma gene: a prototypic and multifunctional tumor suppressor. *Exp Cell Res* 2001; 264: 2-18.
- Nunez G, Benedict MA, Hu Y, Inohara N. Caspases: the proteases of the apoptotic pathway. *Oncogene* 1998; 17: 3237-45.
- Datta R, Oki E, Endo K, Biedermann V, Ren J, Kufe D. XIAP regulates DNA damage-induced apoptosis downstream of caspase-9 cleavage. *J Biol Chem* 2000; 275: 31733-8.
- Tebbutt NC, Giraud AS, Inglesse M, et al. Reciprocal regulation of gastrointestinal homeostasis by SHP2 and STAT-mediated trefoil gene activation in gp130 mutant mice. *Nat Med* 2002; 8: 1089-97.

## NOUVELLE

### Syndrome de Bloom : hétérozygotie et prédisposition au cancer

Mounira Amor-Guérét

Cnrs UMR 8126,  
Institut Gustave Roussy, PR1,  
39, rue Camille Desmoulins,  
94805 Villejuif Cedex, France.

études publiées très récemment dans *Science* [1, 2]. En effet, ces travaux montrent que le fait d'être porteur d'une mutation sur une seule des deux copies du gène *BLM* est suffisant pour accroître le risque de développer une tumeur colorectale chez l'homme

> L'élucidation des bases génétiques de la prédisposition au développement de certains cancers constitue depuis ces dernières années un enjeu majeur pour tenter d'aborder des mécanismes fondamentaux impliqués dans les processus de cancérogenèse. Le syndrome de Bloom, maladie génétique rare, autosomique et récessive, présente l'une des meilleures corrélations connues entre instabilité

génétique et prédisposition tumorale, et notre équipe se consacre à l'étude de cette maladie. Du fait du mode de transmission récessif de cette maladie, nous nous posons la question de savoir si le gène *BLM*, dont les mutations sont à l'origine de ce syndrome, pourrait jouer un rôle dans le développement de cancers dans la population générale. La réponse est oui, comme en témoignent deux

et chez la souris.

La mutation des deux copies du gène *BLM* est à l'origine du syndrome de Bloom (BS) dont la caractéristique clinique majeure est l'incidence élevée de tumeurs. En effet, ces patients présentent une prédisposition à développer tous les types de cancers affectant la population générale mais à un âge plus précoce (*Tableau 1*) [3]. De plus, les cellules déri-



vées de patients BS sont caractérisées par un phénotype mutateur et une instabilité génétique généralisée se manifestant notamment par une augmentation de 10 fois du taux d'échanges entre chromatides sœurs qui constitue le seul critère diagnostique objectif de la maladie [4]. Le gène *BLM* est localisé sur le chromosome 15 en position 15q26.1 et code pour la protéine BLM de 1417 acides aminés. Cette protéine appartient à la sous-famille des hélicases RecQ [5] (→) qui sont caractérisées par la présence, dans leur région centrale, d'un domaine

(→) m/s  
2002, n°1,  
p. 79

contenant sept motifs hélicase consensus très bien conservés. À ce jour, neuf mutations différentes du gène *BLM* ont été décrites dont quatre conduisent à la formation de protéines tronquées ne possédant plus de domaine hélicase consensus. Une de ces mutations, la mutation *BLM<sup>Ash</sup>*, crée un codon stop prématuré au niveau de l'exon 10 et a été retrouvée à l'état homozygote chez quatre patients non apparentés d'origine juive ashkénaze, ce qui a confirmé un effet fondateur dans cette population [5]. L'étude publiée par Gruber *et al.* [1]

montre que des individus porteurs de la mutation *BLM<sup>Ash</sup>* à l'état hétérozygote (environ 1 % des individus d'origine juive ashkénaze) ont un risque plus de deux fois plus élevé que la population témoin de développer un cancer colorectal. Ces résultats ont été reproduits par l'équipe de Joanna Groden dans un modèle murin [2]. En effet, cette équipe a développé des souris chez lesquelles une copie de l'homologue murin du gène *BLM* a été invalidée, produisant ainsi un allèle mutant *Blm<sup>Cin</sup>*. Des souris *Blm<sup>Cin/+</sup>* hétérozygotes pour cet allèle ont été croisées avec des souris *Apc<sup>Min/+</sup>* hétérozygotes pour une mutation dans le gène suppresseur de tumeur *Apc*, les prédisposant au développement de multiples adénomes intestinaux et représentant un modèle de la polypose adénomateuse familiale humaine. Les souris *Apc<sup>Min/+</sup> Blm<sup>Cin/+</sup>* issues de ce croisement développent deux fois plus de tumeurs intestinales que les souris témoins *Apc<sup>Min/+</sup> Blm<sup>+/+</sup>*, et ces tumeurs présentent une perte de l'allèle *Apc* sauvage, sans perte de l'allèle *Blm* sauvage. Cette étude [2] suggère que l'haplo-insuffisance du gène *Blm* pourrait suffire à favoriser la formation de tumeurs. Cependant, bien que la protéine *Blm* soit détectable dans les tumeurs intestinales des souris *Apc<sup>Min/+</sup> Blm<sup>Cin/+</sup>*, on ne peut formellement exclure que l'allèle *Blm* sauvage n'ait été inactivé par une mutation ponctuelle n'altérant ni la taille ni le taux d'expression de la protéine, mais conférant le phénotype mutateur caractéristique des cellules BS. C'est pourquoi l'analyse du taux d'échanges entre chromatides sœurs dans les cellules de tumeurs colorectales dérivées de patients hétérozygotes pour la mutation *BLM<sup>Ash</sup>* (et/ou de souris *Apc<sup>Min/+</sup> Blm<sup>Cin/+</sup>*) donnerait des informations précieuses quant au mécanisme de développement de ces tumeurs. Il serait également intéressant de savoir si les souris *Blm<sup>Cin/+</sup>* développent spontanément plus de tumeurs que les souris sauvages, comme cela a récemment été montré chez des souris hétérozygotes pour une mutation du gène *ATM*, impliqué

Types de cancers	Nombre de cancers	Âge moyen au moment du diagnostic (années)
<b>Tumeurs rares (n = 5)</b>		
Médulloblastome	1	3
Tumeur de Wilms	2	5,5
Ostéosarcome	2	9,5
<b>Leucémies aiguës (n = 21)</b>		
Lymphocytaire	6	13
Myéloïde	6	19,8
Biphénotypique	2	25
Autre	7	17,4
<b>Lymphomes (n = 23)</b>		
Non hodgkinien	21	19,1
Maladie de Hodgkin	2	17,5
<b>Carcinomes (n = 51)</b>		
Peau	8	26,9
Conduit auditif externe	2	31
Langue	4	38,2
Œsophage		
Épidermoïde	3	35,3
Adéno	1	46
Estomac	2	28,5
Côlon		
Cæcum, ascendant	3	30,7
Transverse	4	30
Descendant, sigmoïde, rectum	6	35,5
Amygdale	1	38
Larynx, épiglotte	3	29,3
Poumon	1	38
Utérus		
Col	4	21,2
Corps utérin	1	43
Sein	7	32,4
Métastase (site primaire inconnu)	1	30

**Tableau I. Tableau récapitulatif des 100 tumeurs affectant 71 patients BS parmi les 168 répertoriés dans le registre du syndrome de Bloom au 1<sup>er</sup> juillet 1996** (d'après [3]).

dans un autre syndrome autosomique récessif associant instabilité génétique et cancer, l'ataxie-télangiectasie [6]. Mais si ces tumeurs sont effectivement la conséquence d'une haplo-insuffisance du gène *BLM*, la question se pose alors de savoir pourquoi un allèle mutant du gène *BLM* est récessif pour le développement de la maladie et d'une instabilité génétique majeure, et partiellement dominant pour le développement de cancers. En effet, les individus hétérozygotes pour une mutation du gène *BLM* ne manifestent aucune des caractéristiques cliniques associées au syndrome de Bloom, et leurs cellules ne présentent pas d'élévation du taux d'échanges entre chromatides sœurs. L'explication la plus probable serait que la quantité de protéine BLM produite par une seule copie du gène *BLM* soit suffisante pour la majorité de ses fonctions. Cependant, dans certaines conditions, peut-être en réponse à des lésions de l'ADN, la quantité de protéine BLM pourrait devenir limitante. En effet, bien que la fonction de la protéine BLM soit encore mal définie, plusieurs études suggèrent un rôle essentiel de cette 3'-5' ADN hélicase [7] dans des mécanismes de surveillance du génome [8], de résolution de structures anormales de l'ADN [9, 10], et/ou de réparation de lésions de l'ADN, notamment en réponse à des stress génotoxiques [11, 12]. Si la protéine BLM est impliquée dans de tels processus au sein de complexes protéiques, et dans le cadre d'interactions stœchiométriques bien déterminées, alors une réduction de la quantité de protéine BLM pourrait être délétère pour la cellule. Mais l'inactivation d'une copie du gène *BLM* pourrait ne pas systématiquement résulter en une haplo-insuffisance, au moins chez la souris, car les résultats présentés par l'équipe de J. Groden [2] diffèrent de ceux publiés il y a deux ans par une autre équipe [13]. En effet, Luo *et al.* avaient développé un modèle murin du syndrome de Bloom en invalidant les 2 copies du gène *Blm*. Des souris hétérozygotes *Blm*<sup>-/+</sup> avaient été croisées, comme dans l'étude de Joanna Groden, avec des

souris *Apc*<sup>Min/+</sup>, mais les souris *Apc*<sup>Min/+</sup> *Blm*<sup>-/+</sup> issues de ce croisement ne présentaient pas d'augmentation du nombre de tumeurs intestinales par rapport aux souris témoins. Cette contradiction pose fondamentalement la question du mécanisme et/ou du contexte génétique conférant une prédisposition au développement de cancers à la suite de l'inactivation d'une copie du gène *BLM*. Il n'en demeure pas moins que ces nou-

velles données [1, 2] ouvrent d'importantes perspectives aussi bien pour la mise en place d'un conseil génétique pour des patients atteints d'un cancer et ayant un ancêtre d'origine juive ashkénaze que, sur un plan plus fondamental, pour l'étude du rôle que pourrait jouer le gène *BLM* dans des processus de cancérogenèse dans la population générale. ♦  
**Bloom syndrome: heterozygosity and cancer predisposition**

**Les ADN hélicases RecQ** ont été nommées ainsi par référence à l'hélicase bactérienne (*E. coli*) RecQ, qui est impliquée à la fois dans la voie de recombinaison homologue RecF et dans la suppression de la recombinaison illégitime. Chez l'homme, cinq hélicases de type RecQ ont été identifiées à ce jour, dont trois sont défectueuses dans des syndromes associant instabilité génétique et prédisposition au cancer. Ces syndromes sont le syndrome de Werner (RecQL2), le syndrome de Bloom (RecQL3) et certains cas de syndrome de Rothmund-Thomson (RecQL4).

## RÉFÉRENCES

1. Gruber SB, Ellis NA, Rennett G, *et al.* BLM heterozygosity and the risk of colorectal cancer. *Science* 2002; 297: 2051-3.
2. Goss KH, Risinger MA, Kordich JJ, *et al.* Enhanced tumor formation in mice heterozygous for *Blm* mutation. *Science* 2002; 297: 2051-3.
3. German J. Bloom's syndrome XX. The first 100 cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 93: 100-6.
4. German J. Bloom syndrome: a mendelian prototype of somatic mutational disease. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 393-406.
5. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, *et al.* The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell* 1995; 83: 655-66.
6. Spring K, Ahangari F, Scott SP, *et al.* Mice heterozygous for mutation in *Atm*, the gene involved in ataxia-telangiectasia, have heightened susceptibility to cancer. *Nat Genet* 2002; 32: 185-90.
7. Karow JK, Chakraverty RK, Hickson ID. The Bloom's syndrome gene product is a 3'-5' DNA helicase. *J Biol Chem* 1997; 272: 30611-4.
8. Wang Y, Cortez D, Yazdi P, Neff N, Elledge SJ, Qin J. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev* 2000; 14: 927-39.
9. Karow JK, Constantinou A, Li JL, West SC, Hickson ID. The Bloom's syndrome gene product promotes branch migration of holliday junctions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6504-8.
10. Huber MD, Lee DC, Maizels N. G4 DNA unwinding by BLM and Sgs1p: substrate specificity and substrate-specific inhibition. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 3954-61.
11. Ababou M, Dutertre S, Lecluse Y, Onclercq R, Chatton B, Amor-Gueret M. ATM-dependent phosphorylation and accumulation of endogenous BLM protein in response to ionizing radiation. *Oncogene* 2000; 19: 5955-63.
12. Dutertre S, Sekhri R, Tintignac LA, *et al.* Dephosphorylation and subcellular compartment change of the mitotic Bloom's syndrome DNA helicase in response to ionizing radiation. *J Biol Chem* 2002; 277: 6280-6.
13. Luo G, Santoro IM, McDaniel LD, *et al.* Cancer predisposition caused by elevated mitotic recombination in Bloom mice. *Nat Genet* 2000; 25: 424-9.