

Fonctions de la protéine ATM et aspects phénotypiques de l'ataxie-télangiectasie

Jacques-Olivier Bay
Nancy Uhrhammer
Janet Hall
Dominique
Stoppa-Lyonnet
Yves-Jean Bignon

L'ataxie-télangiectasie est une maladie génétique héréditaire rare, caractérisée par une dégénérescence cérébelleuse, un déficit immunitaire, une augmentation de la sensibilité aux radiations ionisantes et un risque plus élevé de cancer. Depuis le clonage du gène *ATM*, en 1995, la recherche sur cette maladie d'expression phénotypique très pléiotropique s'est beaucoup développée et les mécanismes moléculaires impliqués sont mieux compris. *ATM* est une protéine-kinase de 350 kDa impliquée dans la détection des cassures double-brin de l'ADN. Des travaux récents ont aussi montré son rôle dans le contrôle du cycle cellulaire. Des manifestations cliniques apparaissent directement liées à l'absence de reconnaissance des cassures double-brin. A l'inverse, d'autres aspects cliniques sont plutôt le résultat d'une élimination systématique de certaines populations cellulaires en raison d'un contrôle défaillant du cycle cellulaire. La radiosensibilité clinique extrême en est un exemple. Si l'ensemble des résultats obtenus jusqu'à ce jour permettent effectivement une meilleure compréhension du phénotype clinique, certaines hypothèses demandent à être confirmées. Des incertitudes persistent concernant la physiopathogénie des télangiectasies ou de la dégénérescence des cellules de Purkinje du cervelet.

ADRESSES

J.O. Bay, N. Uhrhammer, Y.J. Bignon : Laboratoire d'oncologie moléculaire, Inserm CRI 9502 et EA 2145, Centre Jean-Perrin, BP 392, 63011 Clermont-Ferrand Cedex 01, France. J. Hall : Unité des mécanismes de la cancérogenèse, Centre international de recherche sur le cancer, 150, cours Albert-Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France. D. Stoppa-Lyonnet : Unité de génétique oncologique, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France.

L'ataxie-télangiectasie est une maladie génétique dégénérative. Observée pour la première fois en 1926 par Syllaba et Henner, elle a été décrite par Louis-Bar en 1941, puis Boder en 1958 (pour revue, voir [1]). Héréditaire, de transmission autosomique

récessive, sa fréquence reste imprécise, affectant environ un enfant sur 40 000 à 100 000 naissances. Elle est signalée chez toutes les populations et s'étend dans toutes les régions du monde quoiqu'une légère prédominance chez les enfants d'origine européenne ait été parfois rapportée [1, 2].

La symptomatologie clinique classique comporte une ataxie cérébelleuse progressive d'origine dégénérative survenant dès le début de la marche, des tétangiectasies cutanées et conjonctivales apparaissant en moyenne vers l'âge de cinq ans, des infections récidivantes (surtout localisées au niveau pulmonaire), une hypersensibilité aux radiations ionisantes et un risque élevé de tumeurs malignes [1]. On décrit aussi parfois des signes généraux très inconstants tels qu'un retard staturo-pondéral ou des anomalies des phanères faisant évoquer un vieillissement précoce (vitiligo, apparition précoce de cheveux gris ou encore kératose folliculaire) [1].

L'ataxie cérébelleuse est liée à la dégénérescence des cellules de Purkinje. Cette symptomatologie déficitaire s'associe fréquemment à des anomalies de l'oculomotricité et parfois à des signes extrapyramidaux. La dysgammaglobulinémie biologique (déficit en IgA, IgG2 et IgG4, taux variables des IgM, IgG1 et IgG3), le déficit de l'immunité cellulaire et la dysgénésie thymique expliquent les risques infectieux. L'atteinte des voies respiratoires est fréquente et favorisée par l'encombrement bronchique, l'expectoration étant plus difficile en raison du déficit neurologique. La prédisposition aux cancers est importante puisque avant l'âge de 12 ans, 10 % des enfants porteurs de la maladie ont déjà développé une néoplasie. Le plus souvent, il s'agit d'hémopathies lymphoïdes malignes avec un phénotype cellulaire T (leucémies aiguës lymphoblastoïdes, lymphomes) [3]. Après l'âge de 15 ans, l'incidence de tumeurs épithéliales (estomac, foie, utérus, ovaire et tissu mammaire) augmente [4]. L'hypersensibilité aux radiations ionisantes expose ces enfants malades à des toxicités thérapeutiques parfois mortelles et rend la conduite du traitement délicate [5]. La chimiothérapie est difficile à appliquer car, outre l'hypersensibilité des cellules à certains produits, l'hypoplasie médullaire induite par le traitement augmente les risques infectieux liés au déficit immunitaire [6].

Au niveau biologique, une dysgammaglobulinémie est observée ainsi qu'un déficit inconstant des récepteurs de l'insuline et une augmenta-

tion des taux sériques d' α -fœtoprotéine dans plus de 90 % des cas. Cette élévation peut être tardive et non corrélée à l'évolution du déficit neurologique. Devant une présentation clinique atypique de la maladie, cette augmentation permet d'orienter plus précisément les hypothèses diagnostiques [7].

L'instabilité chromosomique est caractéristique de la maladie. Elle se traduit par l'apparition d'anomalies cytogénétiques acquises et spontanées mises en évidence sur les fibroblastes et les lymphocytes, le caryotype constitutionnel étant normal. Cependant, au moins 4 % des mitoses apparaissent ultérieurement anormales au niveau des lymphocytes circulants avec de fréquents réarrangements chromosomiques aux locus 14q11.2, 7q35, 7q14, 14q32, 2p12 et 22q12 [8]. Ces sites préférentiels correspondent aux locus des gènes de la superfamille des immunoglobulines codant pour les récepteurs des lymphocytes T et B. Ces réarrangements sont caractéristiques de la maladie et leur absence permet d'émettre un doute sur le diagnostic de la maladie. Il n'existe aucun traitement pouvant ralentir l'évolution du déficit neurologique. Celui-ci s'aggrave progressivement et participe beaucoup à l'altération de l'état général. Les surinfections pulmonaires, favorisées par les troubles de la déglutition et le déficit immunitaire, représentent la majorité des causes de décès, avant les affections tumorales [9]. Malgré leur traitement symptomatique, l'espérance de vie moyenne est estimée entre 20 et 30 ans [1].

Le phénotype cellulaire homozygote classique de l'ataxie-télangiectasie (AT) associe des anomalies du contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose, une radiosensibilité extrême et une instabilité chromosomique (pour revue, voir [10]). Ce phénotype est généralement évalué par deux tests ayant une valeur diagnostique. Le test CSA (*colony survival assay*) mesure quantitativement l'effet cytotoxique des radiations [11]. Le test RDS (*radioresistant DNA synthesis*) évalue l'efficacité du point de contrôle de la phase S du cycle cellulaire [12]. Ces deux tests sont utilisés pour le diagnostic prénatal. D'autres aspects du phénotype cellulaire peuvent aussi être évalués tels

que les altérations des points de contrôle du cycle cellulaire G₁/S et G₂, ainsi que le taux résiduel de cassures double-brin de l'ADN après irradiation [13].

En 1988, le locus du gène de l'ataxie-télangiectasie a été identifié par liaison génétique au niveau de la région chromosomique 11q22-23 [14]. Après réduction de la région d'intérêt à 1cM, un seul gène (*ATM* pour *ataxia-telangiectasia mutated*) a finalement été isolé par clonage positionnel [15]. Ainsi, bien que cette maladie génétique présente une grande variabilité dans sa présentation clinique et que ses symptômes affectent différents organes et/ou systèmes dont l'interrelation n'est pas évidente, un gène unique est impliqué. Les modèles murins dont le gène *ATM* a été invalidé ont permis de mieux comprendre le phénotype clinique de la maladie. De plus, le rôle de la protéine ATM étant mieux connu, nous discuterons des hypothèses actuelles concernant les corrélations possibles entre le phénotype de la maladie et les fonctions supposées de la protéine ATM.

Le gène ATM

Le gène *ATM* occupe une région génomique d'environ 150 kb et code pour une protéine de 350 kDa [16] (*figure 1*). Dans diverses espèces, de nombreux gènes possèdent des domaines d'homologie communs à *ATM* (pour revue, voir [17]) (*Tableau I*). Ils partagent, notamment en position carboxy-terminale, un même domaine kinase fonctionnel homologue de la famille des PI3-kinases (*phosphatidyl-inositol-3'-kinase*) intervenant dans le contrôle du cycle cellulaire et la stabilité chromosomique, ainsi qu'un deuxième domaine plus proximal, homologue de RAD3 (*S. pombe*). Un motif *leucine zipper* est également décrit dans le gène *ATM* et certains de ses homologues (*figure 1*). La totalité de l'ADNc du gène *ATM* a été transfecté dans des cellules homozygotes AT et une correction du phénotype cellulaire a été observée [18]. Afin d'évaluer de façon plus précise le caractère fonctionnel des domaines décrits, des fragments de l'ADNc ont aussi été clonés puis transfectés. Après transfection d'un fragment contenant le domaine

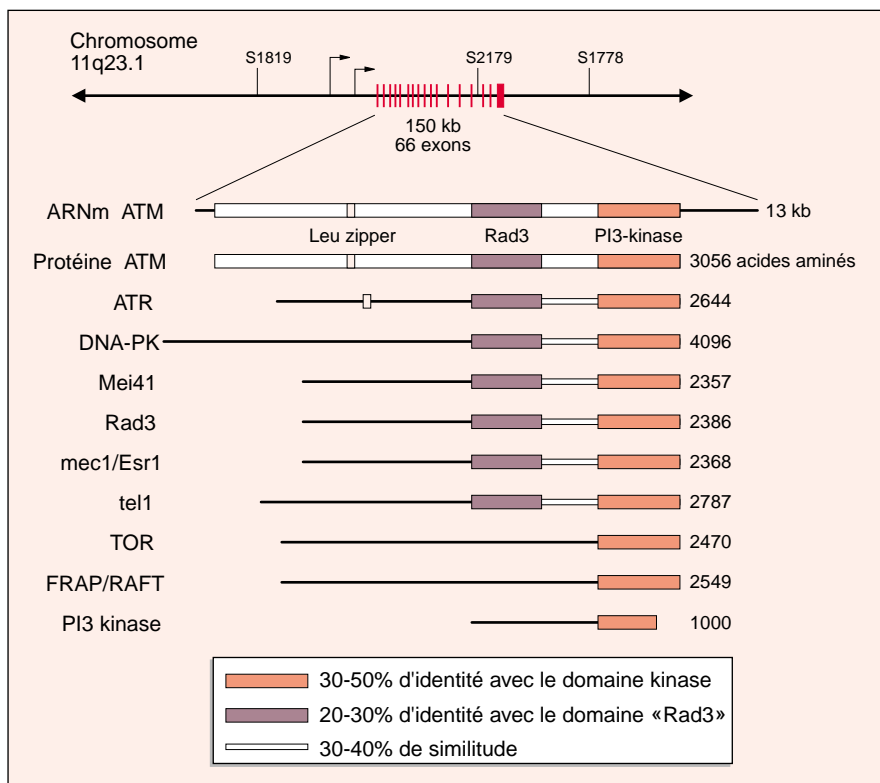


Figure 1. **ATM et protéines homologues.** Le gène ATM est situé au locus 11q23.1 entre les marqueurs génétiques D11S1819 et D11S1778. Le marqueur D11S2179 est intragénique dans l'intron 63. Le gène occupe une région génomique de 150 kb. Formé de 66 exons, deux formes différentes de l'exon 1 sont alternativement constitutives de l'ARNm, sans modification du cadre de lecture (9 168 nucléotides) ni de la fonction de la protéine (3056 acides aminés). La protéine ATM comporte deux domaines d'homologie avec d'autres protéines (famille de PI3-kinases). Ils sont situés au niveau carboxy-terminal de la protéine. Les homologues présentés sur le schéma sont disposés de haut en bas selon leur degré d'homologie (voir Tableau I pour un rappel de l'origine de ces protéines homologues).

kinase, une correction du phénotype des cellules homozygotes AT est obtenue bien que la réparation chromosomique reste imparfaite [19]. Les formes cliniques de l'ataxie-télangiectasie sont nombreuses, définissant des variants phénotypiques avec des symptômes de la maladie variables dans leur intensité ou absents. Certains de ces variants sont des entités cliniques distinctes, génétiquement non liées au locus 11q23.1 tel que, par exemple, le *Nijmegen breakage syndrome* ou syndrome de Nimègue (NBS) dont le gène, *NBS1*, vient d'être isolé au locus 8q21.3 [20]. D'autres variants sont génétiquement liés à la région chromosomique du gène *ATM* et constituent donc de vrais variants AT avec des phénotypes atténués ou différents de

la forme classique. Quelques-uns d'entre eux ont été corrélés à la présence de mutations particulières. Ainsi, McConville *et al.* et Gilad *et al.* ont décrit des mutations au niveau de certains sites d'épissage qui permettaient une faible expression de la protéine ATM normale. Cela conduit *in vitro* à un phénotype radiosensible intermédiaire [21, 22]. La mutation 7271T → G dans le domaine kinase (substitution de la valine par une glycine) constitue un autre exemple. Elle semblerait corrélée à la présence de cancers du sein aussi bien chez les homozygotes que chez les hétérozygotes [23]. A l'inverse, l'étude moléculaire de 18 homozygotes AT chez lesquels de nombreuses affections tumorales ont été observées à un âge précoce (leucémie aiguë lymphoblas-

toïde, lymphome de haut grade, maladie de Hodgkin et leucémie prolymphocytaire T) a montré que les mutations détectées ne présentaient aucune spécificité particulière [23]. Il est intéressant de mentionner la description clinique par Curry *et al.* définissant le phénotype AT_{FRESNO}. Ces enfants possèdent à la fois des caractéristiques cliniques du syndrome de Nimègue et de l'ataxie-télangiectasie [24]. Des mutations du gène *ATM* ont été retrouvées dans trois familles. Pour deux d'entre elles, les mutations avaient déjà été décrites chez des enfants atteints d'ataxie-télangiectasie possédant un phénotype classique. L'étiopathogénie de ce variant reste donc inconnue et il est possible qu'une seconde mutation sur un autre gène, tel que *NBS1*, puisse expliquer le phénotype AT_{FRESNO}.

Dans les formes cliniques classiques d'ataxie-télangiectasie, la majorité des mutations décrites conduit à la formation d'une protéine tronquée (50 % à 70 % des cas) [25]. D'autres mutations faux-sens ou des délétions respectant le cadre de lecture ont été retrouvées sur l'ensemble du gène sans localisation spécifique*. Ces protéines sont instables dans la cellule et ne sont pas détectables par *Western blot* en utilisant des anticorps spécifiques d'ATM [26, 27]. Une corrélation existe entre le phénotype clinique complet décrit chez les homozygotes AT et l'absence d'expression de la protéine ATM.

Expression de la protéine ATM

La protéine ATM est exprimée de façon ubiquitaire [15]. Elle est présente à tous les stades du développement chez la souris [27]. Sa localisation cellulaire prédominante est nucléaire mais elle est également retrouvée dans le cytoplasme associée à la β -adaptine [28]. On a notamment retrouvé la protéine ATM dans le cytoplasme de cellules de Purkinje postmitotiques [29, 30]. Son niveau d'expression ne varie pas même après altération de l'ADN induite par

* Une base de données concernant les mutations du gène *ATM* mises en évidence est disponible aux adresses internet suivantes : <http://www.vmmc.org/vmrc/atmpat.txt> et <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/mg/10/593364.htm>.

des agents génotoxiques (radiations ionisantes ou certains produits de chimiothérapie) [27, 31, 32]. De la même façon, ce niveau d'expression n'est pas modifié selon les différentes étapes du cycle cellulaire [27, 32]. ATM semble donc constamment exprimée dans les cellules mais son activité enzymatique, incluant la phosphorylation de p53, est induite juste après l'apparition des cassures double-brin dans la cellule [33, 34].

Que nous enseignent les modèles murins dont le gène ATM a été invalidé ?

Trois groupes ont observé des modèles murins dont le gène *Atm* a été invalidé [35-37]. Les souris *Atm*^{-/-} présentent un phénotype caractérisé par un retard de croissance, une sensibilité importante aux radiations ionisantes, un risque élevé de lymphome thymique et des anomalies de la méiose. Les perturbations neurologiques, notamment cérébelleuses, sont modérées et stables, contrairement à ce qui est observé chez

l'homme. Certains tissus (tissu digestif, peau) présentent une radiosensibilité plus élevée avec un processus apoptotique plus important à l'inverse du tissu thymique et pulmonaire. Xu *et al.* et Westphal *et al.* ont obtenu des souris de phénotype identique [35, 36]. Celles du groupe de Barlow *et al.* présentent deux différences: d'une part, la radiosensibilité des thymocytes n'est pas modifiée et, d'autre part, l'apoptose spontanée au cours de la méiose survient plus précocement [37]. Cette variation pourrait être liée à la différence entre le patrimoine génétique des souris et certaines mutations inactivatrices du gène *Atm*. Les souris *Atm*^{+/-} ne présentent aucun symptôme et ne semblent pas avoir de risque accru de cancer, bien qu'elles aient une durée de vie diminuée, surtout après une exposition aux radiations ionisantes [29].

Rôle de la protéine ATM

Le phénotype des cellules issues de patients atteints d'ataxie-télangiectasie (cellules homozygotes AT) suggère une implication du gène *ATM*, aussi

bien dans la régulation du cycle cellulaire et le mécanisme apoptotique que dans la détection des cassures double-brin et la stabilité génomique (figures 2 et 3).

Rôle de la protéine ATM dans le cycle cellulaire

Dans les conditions physiologiques normales, les cellules de mammifères répondent aux lésions de l'ADN induites par les rayonnements ionisants par une inhibition de la progression du cycle cellulaire et l'induction de la réparation de ces lésions ou de la mort programmée des cellules selon leur type ou leur degré d'altération.

La protéine p53 est un des acteurs importants de la régulation du cycle cellulaire. En réponse à des agents génotoxiques, son taux augmente induisant à la fois l'arrêt du cycle cellulaire en G₁ et une diminution de la synthèse de l'ADN. Dans les lignées cellulaires homozygotes AT irradiées, cette accumulation de p53 est fortement retardée et réduite. De plus, dans les mêmes conditions de traitement, on observe dans ces cellules une diminution de l'induction des gènes *WAF1/CIP1* (p21) et *GADD45* dont p53 active la transcription [38]. L'inhibition des kinases dépendantes des cyclines de la phase G₁, normalement inhibées par p21, est aussi réduite dans ces lignées AT après irradiation [39, 40]. En revanche, lorsque ces cellules sont traitées par un agent alkylant tel que le méthylméthanesulfonate ou exposées aux rayonnements ultraviolets, l'induction de la protéine p53 et l'expression des gènes *WAF1/CIP1* et *GADD45* sont identiques à celles observées dans des cellules normales [38, 40]. Ces résultats suggèrent que la protéine ATM agit en amont de p53, dans la voie de transduction du signal induite spécifiquement par des radiations ionisantes ou des agents provoquant des cassures double-brin. Le mécanisme de cette interaction pourrait être la phosphorylation directe de p53 par ATM qui intervient juste après irradiation [33, 34]. ATM phosphoryle la ser15 de p53, permettant la dissociation de p53 de son inhibiteur mdm2, ce qui conduit à l'activation de la transcription. Simultanément, la déphosphorylation de la ser376 dépendante de

Tableau I

GÈNES HOMOLOGUES D'ATM ET DESCRIPTION DU PHÉNOTYPE DES MUTANTS CORRESPONDANTS

Gène	Phénotype des mutants	Espèce
<i>ATM</i>	dégénérescence cérébelleuse, déficit immunitaire, prédisposition au cancer, hypersensibilité aux radiations ionisantes, anomalies du cycle cellulaire aux points de contrôle	<i>H. sapiens</i>
<i>ATR</i>	mort fœtale	<i>M. musculus</i>
<i>DNA-PKc</i>	déficit immunitaire, hypersensibilité aux radiations ionisantes, anomalies du cycle cellulaire aux points de contrôle	<i>M. musculus</i>
<i>Mec1</i>	hypersensibilité aux radiations ionisantes, anomalie de la méiose, anomalies du cycle cellulaire aux points de contrôle	<i>S. cerevisiae</i>
<i>Tel1</i>	raccourcissement télomérique, instabilité chromosomique	<i>S. cerevisiae</i>
<i>mei-41</i>	hypersensibilité aux radiations ionisantes, anomalies du cycle cellulaire aux points de contrôle, instabilité chromosomique	<i>D. melanogaster</i>
<i>Rad3</i>	hypersensibilité aux radiations ionisantes, anomalies du cycle cellulaire aux points de contrôle, instabilité chromosomique	<i>S. pombe</i>
<i>TOR1</i>	résistance à la rapamycine	<i>S. cerevisiae</i>
<i>TOR2</i>	résistance à la rapamycine	<i>S. cerevisiae</i>
<i>FRAP/RAFT</i>	résistance à la rapamycine	<i>H. sapiens</i>

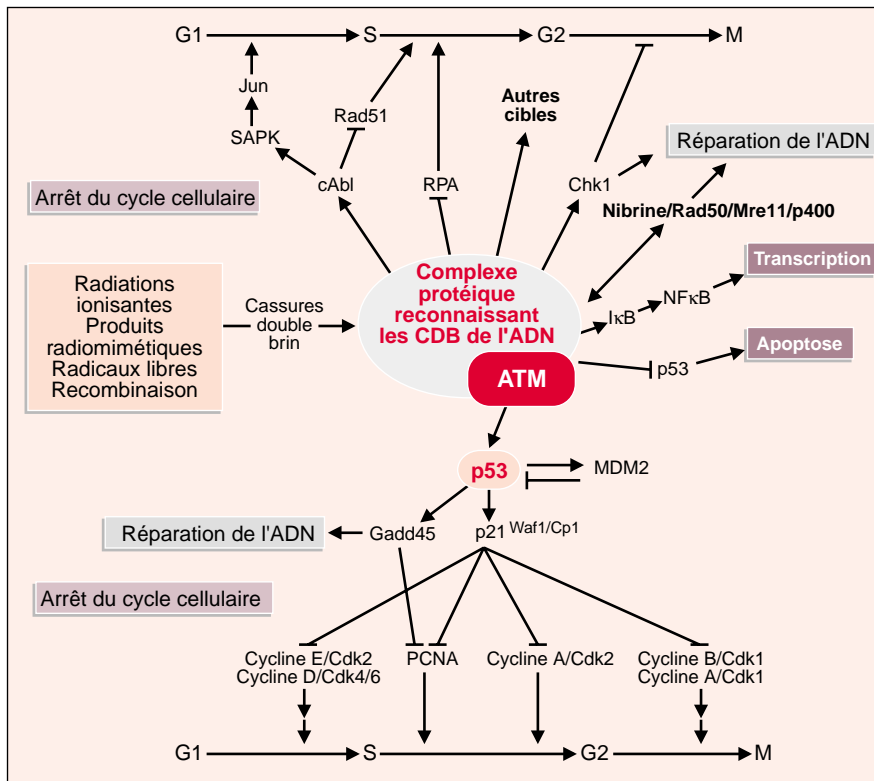


Figure 2. Rôle de la protéine ATM après apparition de cassures double-brin. Des agents génotoxiques tels que les radiations ionisantes ou les produits radiomimétiques induisent des cassures double-brin (CDB). Ces cassures sont aussi fréquentes physiologiquement dans le fonctionnement normal de la cellule (processus de la recombinaison, action des radicaux libres). Les cassures double-brin sont reconnues par des protéines multiples dont ATM. En réponse à cette reconnaissance, la protéine ATM agit selon différentes voies moléculaires sur le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'inhibition de l'apoptose. p53 est l'une des cibles d'ATM permettant, d'une part, l'arrêt du cycle cellulaire sous la dépendance de p21^{waf1/cip1}, autorisant ainsi la réparation des cassures double brin et, d'autre part, l'induction de l'apoptose. Cependant, le contrôle du cycle cellulaire par ATM peut s'exercer indépendamment de p53 par l'intermédiaire de cAbl, RPA, Chk1 et peut-être d'autres cibles encore inconnues. De la même façon, l'activation de la réparation des cassures double-brin peut s'effectuer en l'absence de p53 (Chk1, Nibrine/Rad50/Mre11/P400).

l'ATM permet à p53 de s'associer avec la protéine 14-3-3 et augmente son affinité pour des séquences spécifiques de l'ADN [41]. Il est intéressant de noter qu'après irradiation, ATR (*ATM and Rad3 related protein*) phosphoryle la ser15 et la ser37 de p53 plus tardivement qu'ATM. Cependant, cette activité, semblable à celle d'ATM, ne compense pas l'inactivation de cette dernière dans les cellules homozygotes *AT* (*m/s* 1998, n° 8/9, p. 973) [42].

Les modèles de souris *Atm*^{-/-} ont aussi permis de mieux comprendre les relations possibles entre p53 et ATM (*m/s* 1993, n° 1, p. 100). Deux types de sou-

ris ont été produits dont les gènes *Atm* et *p53* ont été invalidés [36, 43]. En comparaison avec les modèles *Atm*^{-/-}, le risque de cancer est plus élevé et apparaît plus précocement, la radiosensibilité est plus importante et le retard de croissance est absent (peut-être lié à un excès du processus apoptotique dépendant de p53). En revanche, tout comme chez les souris *p53*^{-/-}, les thymocytes sont radiorésistants. De plus, les anomalies du phénotype de la méiose apparaissent plus tard que celles observées dans les souris *Atm*^{-/-}. De la même façon, chez les souris *Atm*^{-/-} et *p21*^{-/-}, la prophase I se déroule presque dans son entier, mais

le taux de cellules en apoptose reste le même que le taux obtenu chez les souris *Atm*^{-/-}. Ces résultats indiquent que les protéines p53 et p21 sont impliquées dans la prophase I de la méiose en agissant plus ou moins étroitement avec ATM [43].

La protéine ATM interagit aussi avec d'autres protéines. Ainsi, il a été montré qu'après altérations de l'ADN, ATM phosphoryle c-Abl (*m/s* 1997, n° 8/9, p. 1057). Sous cette forme activée, c-Abl contribue au contrôle des phases G₁/S et S du cycle cellulaire, à l'induction de l'apoptose et à la réparation de l'ADN par l'intermédiaire de son association avec Rad51 [44, 45]. Certaines des fonctions de c-Abl phosphorylée s'effectuent indépendamment de p53, suggérant ainsi qu'ATM pourrait agir dans des voies moléculaires distinctes de p53.

IκB-α pourrait être une autre cible de la protéine ATM. NFκB est associée à IκB-α dans le cytoplasme. Après altération de l'ADN par des agents génotoxiques (rayonnements ultraviolets ou radiations ionisantes), IκB-α devient phosphorylée et se dissocie de NFκB. Cette dernière pénètre alors dans le noyau cellulaire et active la transcription de certains gènes. Spécifiquement après exposition aux radiations ionisantes, les cellules homozygotes *AT* sont incapables de phosphoryler *in vitro* IκB-α [46]. NFκB restant inactif, l'induction des processus transcriptionnels normalement induits après irradiation n'existe pas.

In vitro et après irradiation, les cellules homozygotes *AT* acquièrent des anomalies du contrôle des phases G₁/S et S, ainsi qu'un blocage du cycle cellulaire en phase G₂/M [13]. En réalité, deux anomalies peuvent être décrites au cours de cette phase. Immédiatement après irradiation, aucun arrêt en phase G₂/M n'est observé. Cet arrêt est dépendant de Chk1 et Chk2 [47, 48]. Un blocage excessif du cycle cellulaire apparaît ultérieurement sans que le mécanisme exact soit actuellement connu.

Rôle de la protéine ATM dans le processus apoptotique

La protéine p53 est aussi impliquée dans le mécanisme apoptotique. Lorsqu'elle existe, l'interaction entre ATM et p53 semble complètement dis-

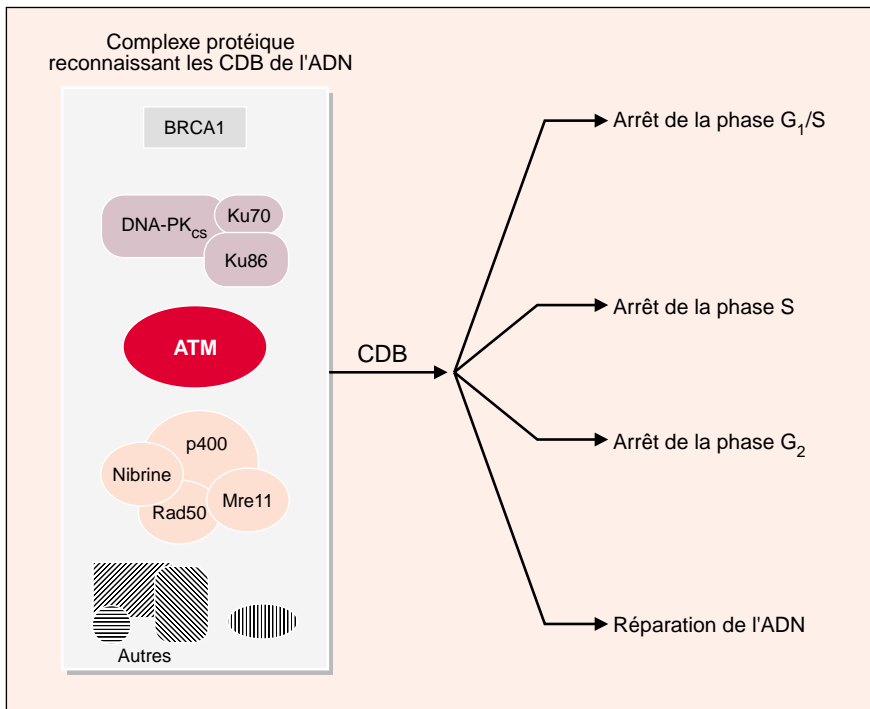


Figure 3. **Protéines impliquées dans la réponse cellulaire après apparition de cassures double-brin.** Un certain nombre de protéines sont impliquées dans la reconnaissance des cassures double-brin (CDB). Ainsi, outre la protéine ATM sont figurés BRCA1, le complexe DNA-PK et le complexe nibrine. Ces voies moléculaires, probablement distinctes mais peut-être interconnectées, conduisent au contrôle du cycle cellulaire et à la réparation des cassures double-brin. D'autres facteurs protéiques sont sûrement impliqués mais restent inconnus. Il n'est pas étonnant que de nombreuses protéines aient un rôle dans la reconnaissance des cassures double-brin et leur réparation, ce processus étant fondamental pour la vie cellulaire.

tincte de celle conduisant au contrôle de la phase G₁/S, d'une part en raison du délai constaté entre ces deux événements et, d'autre part, parce que l'apoptose induite par p53 ne nécessite pas l'augmentation de son expression. Cependant, l'effet de cette interaction semble dépendre du type de lignées cellulaires ou du type de tissu étudié. Après irradiation de lignées cellulaires homozygotes AT lymphoblastoïdes ou fibroblastoïdes, une augmentation de l'apoptose relayée par p53 est observée par Meyn *et al.* et Duchaud *et al.* [49, 50]. *A contrario*, dans certains tissus tels que l'épithélium cutané ou l'épithélium intestinal, l'apoptose induite par la protéine p53 semble contrôlée négativement par la protéine ATM [49]. Enfin, p53 n'est pas toujours requise puisque, dans les tissus lymphoïdes de modèles murins *Atm*^{-/-}, l'apoptose apparaît indépendante de p53 [51]. Ainsi, selon les tissus, il existerait plusieurs voies métabo-

liques possibles dans la réalisation du processus apoptotique. Les modèles murins dont le gène a été invalidé ont aussi montré que, quoique généralement étroitement associée à p53, la protéine p21^{*cip1/waf1*} coopère avec la protéine ATM indépendamment de p53 en inhibant l'apoptose [54]. Notons, enfin, que chez les patients atteints d'ataxie-télangiectasie, les autres protéines impliquées dans l'apoptose (telles que BAX) sont qualitativement et quantitativement normales [51].

Rôle de la protéine ATM dans la détection des cassures double-brin

L'une des fonctions supposées de la protéine ATM est la détection précoce des cassures double-brin de l'ADN, sans rôle direct évident dans les processus enzymatiques de leur réparation, bien qu'une diminution de sa

fidélité ait parfois été rapportée [53]. Cette détection pourrait concerner aussi bien des cassures double-brin spontanées (lors du processus de la recombinaison ou sous l'action de radicaux libres par exemple) ou induites (radiations ionisantes ou certains produits génotoxiques).

La DNA-PK (*DNA-dependent protein kinase*) est une autre protéine importante dans la détection des cassures double-brin. Tout comme ATM, la DNA-PK est membre de la famille des PI3-kinases (*m/s* 1995, n° 8, p. 1189), exprimée dans de nombreux types de tissus différents et associée de façon directe et constante avec c-Abl, phosphorylant cette protéine en réponse à des cassures double-brin de l'ADN. Ces deux protéines présentent aussi des homologies fonctionnelles. En effet, des anomalies de la protéine ATM ou du complexe protéique de la DNA-PK induisent toutes les deux une hypersensibilité aux radiations ionisantes et à certains produits génotoxiques [54]. La présence des deux protéines fonctionnellement actives est clairement nécessaire pour un contrôle correct de la détection des cassures double-brin. Ces deux protéines, ne se complétant pas entre elles, agissent sans doute de façon indépendante. Les relations entre DNA-PK et ATM demeurent imprécises mais quelques observations sont intéressantes (*figure 3*).

L'activité kinase de la DNA-PK apparaît après sa fixation sur l'ADN aux sites de cassures double-brin par l'intermédiaire de ses sous-unités Ku. Woo *et al.* ont récemment montré que la p53 était incapable de se lier à l'ADN en l'absence de la DNA-PK et que DNA-PK était nécessaire mais pas suffisante à cette liaison spécifique de p53 sur l'ADN [56]. Ainsi, il existerait un autre facteur protéique nécessaire à cette voie moléculaire. Les cellules homozygotes AT ont une activité DNA-PK intacte suggérant qu'ATM n'est probablement pas le facteur protéique attendu.

L'association directe d'ATM aux cassures double-brin n'est pas démontrée mais il est clair que, tout comme la DNA-PK, son activité kinase est augmentée dans les minutes suivant l'exposition cellulaire à des radiations ionisantes [33, 34]. L'ensemble des protéines alors phosphorylées reste inconnu. Nous avons vu précé-

demment que certaines d'entre elles vont exercer un contrôle sur le cycle cellulaire et l'apoptose. Quoique complémentaire, cette fonction apparaît distincte de celle détectant les cassures double-brin.

Le syndrome de Nimègue (NBS) présente des similitudes cliniques avec l'ataxie-télangiectasie même si les télangiectasies et l'ataxie cérébelleuse ne sont pas présentes et qu'à l'inverse des anomalies du développement telles qu'une microcéphalie sont observées [56]. L'identité très nette des phénotypes cellulaires homozygotes AT et NBS, et notamment leur radiosensibilité, suggère que les deux protéines pourraient faire partie d'une même voie moléculaire. Tout comme les cellules homozygotes AT qui expriment le gène *NBS1*, les cellules homozygotes NBS expriment le gène *ATM*. De la même façon, l'effet des radiations ionisantes sur l'expression de p53 et p21 paraît identique à celui observé sur des cellules homozygotes AT. La nibrine, transcrite protéique de *NBS1*, est l'une des sous-unités du complexe nibrine/Rad50/Mre11 impliqué dans la réparation des cassures double-brin [57]. Les microdélétions du gène *NBS1*, observées chez les patients homozygotes NBS, conduisent à la formation d'une protéine tronquée non fonctionnelle. Le complexe protéique, normalement localisé au niveau des cassures double-brin après irradiation, n'est pas retrouvé fixé aux sites de cassures double-brin dans les cellules homozygotes NBS. Cette protéine possède deux domaines fonctionnels, l'un appelé BRCT (*breast cancer carboxy-terminal*) et l'autre FHA (*forkhead-associated*) [20]. BRCT présente des homologies avec des domaines fonctionnels d'autres protéines (incluant BRCA1) qui sont impliquées dans des interactions de type protéine-protéine ayant un rôle dans certains processus de la réparation et du contrôle du cycle cellulaire. La fonction du domaine FHA est beaucoup moins connue. Cependant, il semble capable d'interagir avec des protéine-kinases ou des phosphoprotéines une fois celles-ci phosphorylées.

Il est possible que le complexe nibrine/Rad50/Mre11 puisse être l'une des cibles d'ATM ou/et de la DNA-PK, correspondant peut-être au facteur protéique mentionné ci-dessus [10]. Un tel modèle expliquerait

les interactions entre ces protéines et les similitudes des phénotypes cellulaires induits en l'absence de ces protéines. Dans le cas des réparations qui nous intéressent ici, la protéine ATM pourrait phosphoryler directement le complexe nibrine/Rad50/ Mre11 ou indirectement par l'intermédiaire d'autres protéines. De la même façon, une phosphorylation d'ATM après cassure double-brin permettrait peut-être une interaction directe avec le domaine FHA de la nibrine. Cela n'a encore jamais été démontré. Dans un tel modèle, la nibrine serait le lien entre la reconnaissance des cassures double-brin et la réparation des dommages de l'ADN.

En résumé, ATM et DNA-PK semblent être des initiateurs d'une cascade d'événements moléculaires induits par des cassures double-brin où la nibrine serait peut-être l'un des effecteurs de leur réparation (*figures 2 et 3*). Ces interactions demeurent imprécises et restent à démontrer plus formellement.

Rôle de la protéine ATM dans la méiose

Les modèles murins dont le gène *ATM* a été invalidé ont démontré un rôle certain de la protéine ATM dans le processus de la méiose. ATM est l'un des constituants des nodules méiotiques observés dans la phase leptotène de la prophase I chez la souris mâle [58]. Bien que ces expériences ne montrent pas d'interaction directe de type protéine-protéine, ATM est associée dans le temps et dans l'espace à Rad51 et RPA. Keegan *et al.* et Plug *et al.* l'ont démontré chez les souris *Atm*^{-/-} développées par Xu *et al.* [35, 58, 59]. Au début de la prophase I (leptotène), les chromosomes sont normalement formés de l'élément axial et initialisent l'appariement des chromosomes homologues. En l'absence de la protéine ATM, le complexe synaptonémal est instable et les chromatides sont fragmentés aux sites de Rad51 et RPA. Les cellules s'engagent ensuite dans la voie de l'apoptose. ATR – protéine-kinase homologue d'ATM – possède un rôle semblable à ATM dans la méiose mais à un moment différent. Ainsi, ATR est associée avec l'élément axial au site de Rad51 avant l'appariement

des chromosomes homologues alors qu'ATM est associée sur le même site mais après l'appariement [60]. Il a par ailleurs été montré qu'ATM permet l'association de la protéine Chk1 avec le complexe synaptonémal. Chk1 est impliquée dans la réparation des cassures double-brin et les processus de la recombinaison en contrôlant la phase G₂/M du cycle cellulaire [47].

Barlow *et al.* ont obtenu des souris *Atm*^{-/-} présentant un phénotype un peu différent. Le processus apoptotique est certes identique aux précédents modèles mais il apparaît beaucoup plus précocement durant la méiose car les chromosomes ne semblent pas atteindre le début de la phase leptotène de la prophase I [37]. La façon dont ces souris *Atm*^{-/-} ont été obtenues pourrait expliquer en partie les différences observées. Les souris *Atm*^{-/-} de Xu et Baltimore produisent une protéine ATM uniquement dépourvue du domaine kinase permettant ainsi des interactions potentielles avec d'autres protéines, notamment celles qui maintiennent l'intégrité des nodules méiotiques [34]. Le modèle de Barlow *et al.* ne transcrit aucune protéine ATM [37].

Corrélations entre les fonctions de la protéine ATM et le phénotype de la maladie

Depuis le clonage du gène *ATM*, la démonstration de certaines de ses fonctions, les interactions protéine-protéine actuellement connues et l'observation des modèles murins dont le gène *ATM* a été invalidé, ont permis d'établir une meilleure compréhension du phénotype de la maladie.

Les protéines c-Abl, p53, et peut-être NFκB, coopèrent avec ATM et sont toutes impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire après la formation de cassures double-brin de l'ADN. Il est possible que des anomalies quantitatives ou/et qualitatives de la protéine ATM puissent ainsi intervenir dans la conservation de l'intégrité de l'ADN par l'intermédiaire du contrôle du cycle cellulaire. L'absence de cette régulation peut induire une accumulation de réarrangements géniques qui est l'un des éléments caractéris-

tiques de la maladie (translocations, inversions, délétions, pertes de fragments chromosomiques). La persistance de ces anomalies somatiques peut engendrer une sélection clonale de cellules ayant acquis un phénotype cancéreux. Cela peut expliquer le risque élevé de cancers chez les homozygotes AT. Il est intéressant de noter que, dans certaines des hémathies malignes présentées par les homozygotes AT (leucémies prolymphocytaires T notamment), le gène *ATM* semble agir comme un gène suppresseur de tumeur [61, 62]. En effet, les deux copies du gène possèdent des mutations somatiques dans la majorité des cellules tumorales. Les hétérozygotes AT ont un risque plus élevé de cancers, notamment des cancers du sein chez la femme [63, 64]. Les études moléculaires réalisées n'ont pas permis de démontrer que, dans cette affection néoplasique, le gène *ATM* présentait une mutation acquise sur l'autre allèle [64]. Ainsi, selon le type de cellule, *ATM* pourrait avoir un rôle différent dans la carcinogénèse.

Malgré l'absence de la protéine *ATM*, le processus apoptotique reste possible tout en étant peut-être spécifique de certains tissus. L'absence d'arrêt de la cellule en phase G_1/S , S et G_2 immédiatement après l'irradiation, ou la présence de réarrangements géniques, peut secondairement induire l'apoptose dans la phase G_2 suivante, permettant l'élimination de ces cellules. Le déroulement de l'apoptose semble donc normal mais un peu plus fréquent. Nous avons vu que l'étude des souris *Atm*^{-/-} a montré que la radiosensibilité des tissus apparaissait différente selon leur origine. Ainsi, le processus apoptotique pourrait être quantitativement dépendant du type de tissus, ce qui expliquerait des aspects cliniques tels que la dégénérescence neuronale, l'hypoplasie thymique ou encore les retards de maturation parfois constatés chez les enfants et le vieillissement prématuré. La fréquence élevée de raccourcissements télomériques peut aussi contribuer au vieillissement précoce des cellules [66].

La dégénérescence neuronale pourrait également s'expliquer par les rapports entre *ATM* et la famille des β -adaptines. En effet, *ATM* interagit avec

β -NAP, membre de la famille des adaptines et protéine spécifique des neurones. La perte de la fonction de cette protéine résulte en l'apparition d'une ataxie neurologique suggérant une autre possibilité physiopathogénique de l'ataxie cérébelleuse observée chez les enfants atteints d'ataxie-télangiectasie. Ces deux protéines sont associées *in vitro* et *in vivo* dans les vésicules cytoplasmiques. Outre son rôle dans le noyau cellulaire, *ATM* est aussi impliquée dans les mécanismes de transport protéique [29].

Des événements normaux de la vie cellulaire peuvent nécessiter l'intervention des processus de la réparation tels que l'oxydation de l'ADN, les processus de recombinaison au cours de la méiose et le réarrangement des chaînes des immunoglobulines. Ils conduisent à des cassures de brins chromosomiques. La protéine *ATM* intervient dans le contrôle de la méiose et, dans les modèles animaux dont le gène a été invalidé, les souris sont stériles. Par ailleurs, son rôle potentiel sur la recombinaison V(D)J des gènes des immunoglobulines et des récepteurs des cellules T pourrait expliquer les constatations cytogénétiques acquises et le déficit immunitaire humoral constaté chez les patients. La réparation par des processus de recombinaison est beaucoup moins fréquente que celle utilisant les mécanismes de jonction des extrémités libres, ce qui expliquerait pourquoi les cellules homozygotes AT ne présentent pas d'importantes anomalies de la réparation mais plutôt la persistance d'une faible quantité de cassures double-brin non réparées pour un temps d'au moins 24 heures après irradiation.

Conclusions

Avant le clonage du gène *ATM*, de nombreux modèles moléculaires ont été élaborés pour expliquer les aspects cliniques si hétérogènes de la maladie. L'implication de plusieurs gènes a été longtemps imaginée devant l'existence de variants phénotypiques. Différentes mutations dans un seul gène avec des effets phénotypiques spécifiques pouvaient aussi rendre compte de ces variations. Il apparaît maintenant clairement que la plupart des mutations observées chez les patients atteints d'ataxie-

télangiectasie présentant un phénotype clinique classique conduisent à l'absence de la protéine *ATM* dans les cellules. Même si la fonction de cette protéine est un peu mieux comprise, il subsiste de nombreuses incertitudes quant à l'étiopathogénie exacte des différents symptômes de l'ataxie-télangiectasie. Le rôle de la protéine *ATM* apparaît très important à différents niveaux de la vie cellulaire. Ce rôle semble très variable tant sur le plan quantitatif et qualitatif selon les cellules ou les tissus considérés. Cela pourrait expliquer en partie l'aspect phénotypique si pléiotropique de la maladie. Notons enfin que la présence de télangiectasies et l'élévation de l' α -foetoprotéine, deux aspects cliniques et biologiques essentiels au diagnostic, restent toujours inexpliqués ■

Remerciements

Nous remercions les Drs S. Angèle, P. Rio et M. Kuiper pour leur lecture critique de ce manuscrit. Nous remercions également l'Association pour la recherche sur l'ataxie-télangiectasie, la Ligue nationale contre le cancer, comités du Puy-de-Dôme et du Rhône, l'Association pour la recherche contre le cancer et les Laboratoires Sanofi-Winthrop pour leur contribution.

RÉFÉRENCES

1. Gatti RA. Ataxia-telangiectasia. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill, 1998: 275-300.
2. Aurias A. Ataxie-télangiectasie: aspects cliniques, épidémiologiques et génétiques. *Med Sci* 1994; 120: 957-61.
3. Taylor AMR, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia-telangiectasia. *Blood* 1996; 87: 423-38.
4. Swift M. Genetic aspects of ataxia-telangiectasia. In: Harding AE, Deufel T, eds. *Advances in neurology*. New York: Raven Press, 1993; 61: 115-25.
5. Morgan JL, Holcomb TM, Morrissey RW. Radiation reaction in ataxia-telangiectasia. *Am J Dis Child* 1968; 116: 557-8.
6. Weyl Ben Arush M, Dale J, Horovitch Y, Ben Arie J, Ziv Y, Shiloh Y. Ataxia-telangiectasia and lymphoma: an indication for individualized chemotherapy dosing report of treatment in a highly inbred Arab family. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12: 163-9.
7. Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA, Christensen JR, Lederman HM. Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia. *Pediatrics* 1998; 102: 98-100.

RÉFÉRENCES

8. Kojis TL, Gatti RA, Sparkes RS. The cytogenetics of ataxia-telangiectasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 56: 143-56.
9. Morrell D, Cromartie E, Swift M. Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia-telangiectasia. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 89-92.
10. Jeggo PA, Carr AM, Lehmann AR. Splitting the ATM: distinct repair and checkpoint defects in ataxia-telangiectasia. *Trends Genet* 1998; 14: 312-6.
11. Cole J, Arlett CF, Green MLH, et al. Comparative human cellular radiosensitivity. II. The survival following gamma-irradiation of unstimulated (G0) T-lymphocytes, T-lymphocyte lines, lymphoblastoid cell lines and fibroblasts from normal donors, from ataxia-telangiectasia patients and from ataxia telangiectasia heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 1988; 54: 929-43.
12. Mirzayans R, Paterson MC. Lack of correlation between hypersensitivity to cell killing and impaired inhibition of DNA synthesis in ataxia-telangiectasia fibroblasts treated with 4-nitroquinoline 1-oxide. *Carcinogenesis* 1991; 12: 19-23.
13. Taylor AMR, Byrd PJ, McConville CM, Thacker S. Genetic and cellular features of ataxia-telangiectasia. *Int J Radiat Biol* 1994; 65: 65-70.
14. Gatti RA, Berkel I, Boder E, et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 1988; 336: 577-80.
15. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia-telangiectasia gene with a product similar to PI3 kinase. *Science* 1995; 268: 1749-53.
16. Uziel T, Savitsky K, Platzer M, et al. Genomic organization of the ATM gene. *Genomics* 1996; 33: 317-20.
17. Shiloh Y. Ataxia-telangiectasia and the Nijmegen breakage syndrome: related disorders but genes apart. *Annu Rev Genet* 1997; 31: 635-62.
18. Zhang N, Chen P, Khanna KK, et al. Isolation of full-length ATM cDNA and correction of the ataxia-telangiectasia cellular phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8021-6.
19. Morgan SE, Lovly C, Pandita TK, Shiloh Y, Kastan MB. Fragments of ATM which have dominant-negative or complementing activity. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 2020-9.
20. Varon R, Vissinga C, Platzer M, et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell* 1998; 93: 467-76.
21. McConville C, Stankovic T, Byrd PJ, et al. Mutations associated with variant phenotypes in ataxia-telangiectasia. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 320-30.
22. Gilad S, Chessa L, Khosravi R, et al. Genotype-phenotype relationships in ataxia-telangiectasia and variants. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 551-61.
23. Stankovic T, Kidd AM, Sutcliffe A, et al. ATM mutation and phenotypes in A-T families in the British Isles; expression of mutant ATM and the risk of leukaemia, lymphoma and breast cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 334-45.
24. Curry CJR, Tsai J, Hutchinson HT, Jaspers NJG, Wara D, Gatti RA. A-T_{FRESNO}: a phenotype linking ataxia-telangiectasia with the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 270-5.
25. Telatar M, Wang Z, Udar N, et al. Ataxia-telangiectasia: mutations in ATM cDNA detected by protein-truncation screening. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 40-4.
26. Lakin ND, Weber P, Stankovic T, Rottinghaus ST, Taylor AMR, Jackson SP. Analysis of the ATM protein in wild-type and ataxia-telangiectasia cells. *Oncogene* 1996; 13: 2707-16.
27. Chen G, Lee YHP. The product of the ATM gene is a 370 kDa nuclear phosphoprotein. *J Biol Chem* 1996; 271: 33693-7.
28. Lim DS, Kirsch DG, Canman CE, et al. ATM binds to β -adaptin in cytoplasmic vesicles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10146-51.
29. Barlow C, Eckhaus MA, Schaffer AA, Wynshaw-Boris A. Atm haploinsufficiency results in increased sensitivity to sublethal doses of ionizing radiation in mice. *Nat Genet* 1999; 21: 359-60.
30. Oka A, Takashima S. Expression of the ataxia-telangiectasia gene (ATM) product in human cerebellar neurons during development. *Neurosci Lett* 1998; 252: 195-8.
31. Watters D, Khanna KK, Beamish H, et al. Cellular localization of the ataxia-telangiectasia gene product and discrimination between mutated and normal forms. *Oncogene* 1997; 14: 1911-21.
32. Brown KD, Ziv Y, Sadanandan SN, et al. The ataxia-telangiectasia gene product, a constitutively expressed nuclear protein that is not up-regulated following genome damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1840-5.
33. Banin S, Moyal L, Shieh S, et al. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage. *Science* 1998; 281: 1674-7.
34. Canman CE, Lim DS, Cimprich KA, et al. Activation of the ATM kinase by ionizing radiation and phosphorylation of p53. *Science* 1998; 281: 1677-9.
35. Xu Y, Baltimore D. Dual roles of ATM in the cellular response to radiation and in cell growth control. *Genes Dev* 1996; 10: 2401-10.
36. Westphal CH, Rowan S, Schmaltz C, Elson A, Fisher DE, Leder P. Atm and p53 cooperate in apoptosis and suppression of tumorigenesis, but not in resistance to acute radiation toxicity. *Nat Genet* 1997; 16: 397-401.
37. Barlow C, Hirotsune S, Paylor R, et al. ATM-deficient mice, a paradigm of ataxia-telangiectasia. *Cell* 1996; 86: 159-71.
38. Kastan MB, Zhan Q, El-Deiry WS, et al. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell* 1992; 71: 587-97.
39. Khanna KK, Beamish H, Yan J, et al. Nature of G1/S cell cycle checkpoint defect in ataxia-telangiectasia. *Oncogene* 1995; 11: 609-18.
40. Artuso M, Esteve A, Brésil H, Vuillaume M, Hall J. The role of the ataxia telangiectasia gene in the p53, WAF1/CIP1 (p21) and GADD45-mediated response to DNA damage produced by ionizing radiation. *Oncogene* 1995; 11: 1427-35.
41. Waterman MJF, Stavridi ES, Waterman JLF, Halazonetis TD. ATM-dependent activation on p53 involves dephosphorylation and association with 14-3-3 proteins. *Nat Genet* 1998; 19: 175-8.
42. Tibbetts RS, Brumbaugh KM, Williams JM, et al. A role for ATR in the DNA damage-induced phosphorylation of p53. *Genes Dev* 1999; 13: 152-7.
43. Barlow C, Liyanage M, Moems PB, Deng CX, Ried T, Wynshaw-Boris A. Partial rescue of the prophase 1 defects of Atm-deficient mice by p53 and p21 null alleles. *Nat Genet* 1997; 17: 462-6.
44. Yuan ZM, Huang Y, Ishiko T, Kharbanda S, Weichselbaum R, Kufe D. Regulation of DNA damage-induced apoptosis by the c-Abl tyrosine kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1437-40.
45. Yuan ZM, Huang Y, Ishiko T, et al. Regulation of Rad51 function by c-Abl in response to DNA damage. *J Biol Chem* 1998; 273: 3799-802.
46. Jung M, Kondratyev A, Lee SA, Dimtchev A, Dritschilo A. ATM gene product phosphorylates I κ B- α . *Cancer Res* 1997; 57: 24-7.
47. Chen P, Gatei M, O'Connell MJ, et al. Chk1 complements to G2/M checkpoint defect and radiosensitivity of ataxia-telangiectasia cells. *Oncogene* 1999; 18: 249-56.
48. Matsuoka S, Huang M, Elledge SJ. Linkage of ATM to cell cycle regulation by the Chk2 protein kinase. *Science* 1998; 282: 1893-7.
49. Meyn MS, Strasfeld L, Allen C. Testing the role of p53 in the expression of genetic instability in ataxia-telangiectasia. *Int J Radiat Biol* 1994; 66: S141-9.
50. Duchaud E, Ridet A, Stoppa-Lyonnet D, Janin N, Moustacchi E, Rosselli F. Deregulated apoptosis in ataxia-telangiectasia: associated with clinical stigmata and radiosensitivity. *Cancer Res* 1996; 56: 1400-4.
51. Barlow C, Brown KD, Deng CX, Tagle DA, Wynshaw-Boris A. Atm selectively regulates distinct p53-dependent cell-cycle checkpoint and apoptotic pathways. *Nat Genet* 1997; 17: 453-61.

RÉFÉRENCES

52. Wang YA, Elson A, Leder P. Loss of p21 increases sensitivity to ionizing radiation and delays the onset of lymphoma in atm-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14590-5.
53. Thacker J. Cellular radiosensitivity in ataxia-telangiectasia. *Int J Radiat Biol* 1994; 66: 87-96.
54. Van Buul PP, De Rooij DG, Zandman IM, Grigorova M, Van Duyn-Goedhart A. X-ray induced chromosomal aberrations and cell killing in somatic and germ cells of the mouse. *Int J Radiat Biol* 1995; 67: 549-55.
55. Woo RA, McLure KG, Lees-Miller SP, Rancourt DE, Lee PWK. DNA-dependent protein kinase acts upstream of p53 in response to DNA damage. *Nature* 1998; 394: 700-4.
56. Weemaes CMR, Hustinx TWJ, Van Muster, PJJ, Bakkeren AJM, Taalman RDFM. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 557-64.
57. Carney JP, Maser RS, Olivares H, et al. The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response. *Cell* 1998; 93: 477-86.
58. Plug AW, Peters AH, Keegan KS, Hoekstra MF, De Boer P, Ashley T. Changes in protein composition of meiotic nodules during mammalian meiosis. *J Cell Sci* 1998; 111: 413-23.
59. Keegan KS, Holtzman DA, Plug AW, et al. The Atr and Atm protein kinases associate with different sites along meiotically pairing chromosomes. *Genes Dev* 1996; 10: 2423-37.
60. Flagg G, Plug AW, Dunks AW, et al. Atm-dependant interactions of a mammalian Chk1 homolog with meiotic chromosomes. *Curr Biol* 1997; 7: 977-86.
61. Stoppa-Lyonnet D, Soulier J, Lauge A, et al. Inactivation of the ATM gene in T-cell prolymphocytic leukemias. *Blood* 1998; 15: 3920-6.
62. Yuille MA, Coignet LJ. The ataxia telangiectasia gene in familial and sporadic cancer. *Cancer Res* 1998; 154: 156-73.
63. Easton DF. Cancer risks in AT heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 1994; 66: 177-82.
64. Janin N, Andrieu N, Ossian K, et al. Breast cancer risk in ataxia-telangiectasia (AT) heterozygotes: haplotype study in French AT families. *Br J Cancer* 1999; 80: 1042-5.
65. Chen J, Birkholtz GG, Lindblom P, Rubio C, Lindblom A. The role of ataxia-telangiectasia heterozygotes in familial breast cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 1376-9.
66. Metcalfe JA, Parkhill J, Campbell L, et al. Accelerated telomere shortening in ataxia-telangiectasia. *Nat Genet* 1996; 13: 350-3.

Summary

ATM functions and ataxia-telangiectasia phenotypes

Ataxia-telangiectasia is a rare hereditary syndrome involving cerebellar degeneration, immunodeficiency, radiosensitivity and increased cancer risk. Since the cloning of the A-T gene, *ATM*, in 1995, research on this pleiotropic disease and its molecular basis has expanded tremendously. *ATM* is a 350 kDa kinase protein that appears to be one of the primary sensors of DNA strand-break damage. Recent works showing the interaction of *ATM* with proteins involved in cell cycle control, and the direct phosphorylation of some of these proteins by *ATM*, have advanced our understanding of how the loss of a single master regulator of genomic integrity results in this complex disease. Some disease symptoms are direct manifestations of the lack of DNA strand-break recognition. For example the characteristic chromosomal instability and the cancer risk may be a direct result of the abnormal processing of DNA ends. Others are the result of the systematic elimination of cells that have failed to respect cell cycle checkpoints, for example the extreme sensitivity to the lethal effects of irradiation. These hypotheses have to be demonstrated, and some clinical aspects observed in A-T patients remain to be explained, such as the telangiectasia and Purkinje cell degeneration.

TIRÉS À PART

J.O. Bay.

Université Paris VI
Hôtel-Dieu
Institut
Benjamin-Delessert

JOURNÉE ANNUELLE DE NUTRITION ET DE DIÉTÉTIQUE

Avant-Programme
40^e Journée Annuelle
de Nutrition et de Diététique
CNIT – Paris La Défense

VENDREDI 28 JANVIER 2000

Fondateurs :	Henri Bour, Maurice Dérot, Guy Héraud
Président :	Professeur Bernard Guy-Grand
Vice-Présidents :	Professeur Arnaud Basdevant Professeur Bernard Messing Professeur Gérard Slama
Secrétaire Générale :	Marie-France Carrié-Moyal
Membre d'Honneur :	Docteur Michel RATHERY

MATINÉE : LA DÉNUTRITION EN L'AN 2000

Présidents modérateurs : Pr Bernard Messing – Pr Luc Cynober

1. Ses enjeux
2. Ses définitions
3. Son diagnostic
4. Ses conséquences
5. Ses traitements
6. Remise du Prix Benjamin-Delessert :
Lecture Benjamin-Delessert

APRÈS-MIDI : LES APPORTS NUTRITIONNELS CONSEILLÉS EN L'AN 2000

Présidents modérateurs : Pr Bernard Guy-Grand – Pr Arnaud Basdevant

7. Pour quoi? Pour qui?
8. Comment les déterminer?
9. Que nous enseigne le modèle de la vitamine C?
10. Comment les mettre en place?

Organisation-Secrétariat : Claire Bosc

30, rue de Lübeck 75116 Paris

Tél. : 33 1 45 53 41 69 – Fax : 33 1 44 05 13 37