

# Der erste Deutsche Ataxia telangiectatica Workshop

Manfred Stuhmann, Thilo Dörk, Johann H. Karstens

Einen Schwerpunkt des Workshops nahm die Beschreibung der unterschiedlichen diagnostischen Möglichkeiten und der klinischen Symptomatik der AT ein. R.-D. Wegner (S. 3–4) weist in seiner Übersicht zur Entwicklung diagnostischer Verfahren der AT darauf hin, daß die Auswahl der Methode(n) in jedem Fall individuell getroffen werden muß. Glücklicherweise stehen mit der zytogenetischen Diagnostik (M. Stumm und R.-D. Wegner, S. 5–7), der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH; S. Neubauer et al., S. 8–10), der Durchflußzytometrie (D. Schindler, S. 11–16) und schließlich der molekulargenetischen Analyse (N. Sandoval et al., S. 20–21) eine Vielzahl diagnostischer Methoden zur Verfügung, so daß in Verbindung mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik homozygot Betroffene mit AT zumeist sicher diagnostiziert werden können. Mit großer Wahrscheinlichkeit wird die Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren wie z.B. der Einsatz des sogenannten DNA-Chips (1) dazu beitragen, die derzeit noch bestehenden Schwierigkeiten bei der Spezifität oder der schnelleren Verfügbarkeit der Resultate der AT-Diagnostik zu beseitigen, die – seitens der Molekulargenetik – wesentlich durch die Größe des bei der AT mutierten (ATM-) Gens (M. Platzer et al., S. 17–19) und der Vielzahl der Mutationen (2, 3) bedingt ist, wobei auch unterschiedliche molekulare Konsequenzen der verschiedenen ATM-Mutationen zu berücksichtigen sind (M. Nicke et al., S. 22–24).

Die Verschiedenheit der Mutationen und derer molekularen Konsequenzen stellt wohl auch eine wichtige Ursache für die klinische Variabilität der AT dar (4, 5) die u. a. in den Artikeln von H. Irsfeld et al. (S. 43–45), M. Rossa et al. (S. 47–48) und J. Freihorst et al. (S. 521–53) deutlich wird: Nicht alle Betroffenen weisen alle Symptome der AT auf, und das Ausmaß der neurologischen Symptomatik, der Teleangiectasien, der Immundefizienz (siehe hierzu auch R. Schubert et al., S. 49–51), der Empfindlichkeit gegenüber ionisierenden Strahlen und des Auftretens maligner Erkrankungen (K. Seidemann und A. Reiter, S. 39–42) ist unterschiedlich. Die Pleiotropie der AT ist wohl wesentlich durch die Störnun-

gen der vielen verschiedenen Funktionen des ATM-Proteins und seine unterschiedliche zelluläre Lokalisation bedingt (6): Offenbar wird ATM durch DNA-Schäden (Doppelstrang-Brüche) aktiviert und setzt über die Interaktion mit so unterschiedlichen Proteinen wie c-Abl, p53, RPA (im Zellkern) und möglicherweise auch  $\beta$ -Adaptin (im Zytoplasma) verschiedene zelluläre Antworten in Gang, die im Falle von ATM-Mutationen nicht oder nur unvollständig erfolgen können.

Neben dem Studium ATM-defizienter Mäuse (knock-out Maus; 7) eignen sich auch andere Modellsysteme wie Hefe dafür, die Funktion von ATM und homologen Proteinen (H. Lohrer et al., S. 28–30; E. Fritz et al., S. 31–33) zu untersuchen, und auch die Aufklärung der molekularen Ursachen des Nijmegen-Breakage-Syndroms (A. Reis und M. Digweed, S. 34–38), einer seltenen Erkrankung, die mit einem von der AT nicht zu unterscheidenen zellulären Phänotyp einhergeht, kann dazu beitragen, weiteren Einblick in die Ursache einzelner Symptome der AT zu gewinnen.

Mutationen im ATM-Gen führen nicht nur zur AT und bedingen bei den Betroffenen ein stark erhöhtes Malignomrisiko. Auch bei lymphoproliferativen Erkrankungen lassen sich Mutationen im ATM-Gen als Krankheitsursache nachweisen (C. Schaffner et al., S. 25–27), und darüberhinaus besteht eine statistisch signifikante epidemiologische Evidenz für ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen (insbesondere Mammakarzinom bei Frauen) bei AT-Heterozygoten (8, 9, 10), wobei das Ausmaß des relativen Krebsrisikos AT-Heterozygoter sehr unterschiedlich beurteilt wird (8, 9, 10, 11, 12). Die bisherigen Studien, so auch die Untersuchungen zur ATM-Expression im Mammakarzinom (R. Schmutzler et al., S. 54–56), zur ATM-Mutationsverteilung (R. Bendix et al., S. 64–66) und zur Strahlenreaktion und Familienanamnese (M. Bremer et al., S. 57–59) bei Patientinnen mit Mammakarzinom erlauben noch keine abschließende Aussage über das relative Krebsrisiko AT-Heterozygoter. Hierzu sind Untersuchungen mit größeren Fallzahlen notwendig. Die

strahlentherapeutisch bedeutsame Frage, ob ATM-Mutationen zu einem erhöhten strahleninduzierten Krebsrisiko führen können, ist auch durch die vorliegende ATM-Mutationsanalyse bei strahlensensiblen Tumorpatienten, die keine erhöhte ATM-Mutationsrate ergeben hat (U. Oppitz et al., S. 60–63), nicht sicher zu beantworten.

Abgerundet wurde der Workshop durch den Vortrag von Herrn Stimm, der als Vater zweier betroffener Töchter eine bemerkenswerte Übersicht über die Möglichkeiten, aber auch die Probleme der Selbsthilfe gab (H. Stimm, S. 67–69). Hier wurde allen Anwesenden deutlich, wie viel noch getan werden muß, um die Lebensqualität aller Betroffenen und derer Familien zu erhöhen. Ein wichtiges Ziel des Workshops bestand zweifelsohne darin, den Kontakt zwischen AT-Betroffenen zu intensivieren und nicht nur Ärzte, sondern besonders auch AT-Familien zu informieren und mittels der Herausgabe des vorliegenden Sonderbandes des Verlages medizinischegenetik nicht nur wissenschaftliche Information zu vermitteln, sondern auch Ansprechpartner aus Klinik, Forschung und Selbsthilfe zu nennen.

## Literatur

1. Hacia JG, Sun B, Hunt N, Edgemon K, Mosbrook D, Robbins C, Fodor SPA, Tagle DA, Collins FS (1998) Strategies for mutational analysis of the large multiexon ATM gene using high-density oligonucleotide arrays. *Genome Res.* 8:1245-1258.
2. Gilad S, Khosravi R, Shkedy D, Uziel T, Ziv Y, Savitsky K, Rotman G, Smith S, Chessa L, Jorgensen TJ, Harnik R, Frydman M, Sanal O, Portnoi S, Goldwicz Z, Jaspers NG, Gatti RA, Lenoir G, Lavin MF, Tatsumi K, Wegner RD, Shiloh Y, Bar-Shira A (1996) Predominance of null mutations in ataxia-telangiectasia. *Hum. Mol. Genet.* 5:433-439.
3. Sandoval N, Platzer M, Rosenthal A, Dörk T, Bendix R, Skawran B, Stuhmann M, Wegner RD, Sperling K, Banin B, Shiloh Y, Baumer A, Berthaler U, Sennefelder H, Brohm M, Weber BHF, Schindler D (1999) Characterization of ATM mutations in 66 ataxia telangiectasia families. *Hum. Mol. Genet.* 8:69-79.
4. Güngör T, Bühring I, Cremer R, Gartenschlager M, Zielen S (1997) Pathogenese, Diagnostik, Klinik und therapeutische Aspekte der Ataxia telangiectatika. *Klin. Pädiatr.* 209:328-335.
5. Sedgwick RP, Boder E (1972) Ataxia telangiectasia. In PJ Vinken, GW Bryn (Hrsg) *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 14. North-Holland Publishing Co., Amsterdam:267-339.

6. Brown KD, Barlow C, Wynshaw-Boris A (1999) Multiple ATM-dependent pathways: an explanation for pleiotropy. *Am. J. Hum. Genet.* 64:46-50.
7. Xu Y, Ashley T, Brainerd E, Bronson RT, Meyn MS, Baltimore D (1996) Targeted disruption of ATM leads to growth retardation, chromosomal fragmentation during meiosis, immune defects, and thymic lymphoma. *Genes. Dev.* 10:2411-2422.
8. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL (1987) Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N. Engl. J. Med* 316:1289-1294.
9. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL (1991) Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N. Engl. J. Med* 325:1831-1836.
10. Athma P, Rappaport R, Swift M (1996) Molecular genotyping shows that ataxia-telangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer. *Cancer Genet. Cytogenet.* 92:130-134.
11. Vorechovsky I, Luo L, Lindblom A, Negrini M, Webster ADB, Croce CM, Hammarström L (1996) ATM mutations in cancer families. *Cancer Res.* 56:4130-4133.
12. FitzGerald MG, Bean JM, Hegde SR, Unsal H, MacDonald DJ, Harkin DP, Finkelstein DM, Is-selbacher KJ, Haber DA (1997) Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset of breast cancer. *Nature Genet.* 15:307-310.