

# Metody genetyczne w rozpoznaniu: ataksja teleangiektazja (syndrom Louis–Bar)

## *Genetic diagnostic methods in ataxia-telangiectasia (Louis–Bar syndrome)*

Heinrich Holak<sup>1</sup>, Sophie Holak<sup>2</sup>, Nikolai Holak<sup>1</sup>, Ulrich Loel<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Z Kliniki Okulistycznej w Centrum Medycznym im. R. Virchowa w Salzgitter

Kierownik: dr Heinrich Holak

<sup>2</sup> Z Kliniki Okulistycznej w Schlosspark-Klinik Berlin

Kierownik: dr Christoph Niederstadt

<sup>3</sup> Z Oddziału Neurologii w Centrum Lekarskim im. R. Virchowa w Salzgitter

Kierownik: dr Ulrich Loel

### Summary:

**Purpose:** To introduce important genetic diagnostic methods for diagnosis of ataxia telangiectasia.

**Material and methods:** Methods comprised: standard neuropsychiatric and ophthalmologic clinical investigations, analysis of karyograms obtained from cultured lymphocytes, and electronic measurements of lymphocyte nuclei for establishing phases of the cell cycle in radiated and non-radiated lymphocytes that were recovered from a patient.

**Results:** Cerebellar atrophy in MRT was associated with typical neuroophthalmological symptoms. Structural chromosomal abnormalities with deletion or translocation was found. The cell cycle study showed a characteristic high sensitivity on radiation; particularly high reduction of active cells after radiation was observed in the G1 and S phases. The defective G1/S and S check-points were established.

The G2/GF ratio was more than threefold higher compared to that of the control group. A very high alpha-fetoprotein level was also noticed.

**Conclusions:** A clinical diagnosis of ataxia-telangiectasia should be confirmed through genetic methods.

### Słowa kluczowe:

ataksja teleangiektazja, fenotyp, aberracje chromosomowe, cykl komórkowy.

### Key words:

ataxia telangiectasia, phenotype, chromosomal aberrations, cell cycle.

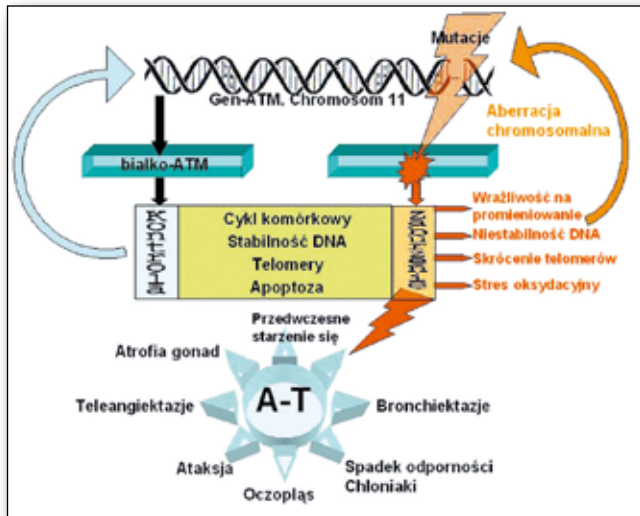
Ataksja-teleangiektazja (A-T), znana również jako zespół Louis-Bar, charakteryzuje się szerokim spektrum objawów klinicznych, przede wszystkim neurologicznych, ale również okulistycznych, internistycznych i dermatologicznych (1, 2, 3, 4). Wszystkie te zmiany fenotypu spowodowane są występowaniem mutacji genu ATM (ataxia-telangiectasia mutated), który poprzez rozpoznawanie uszkodzeń DNA odgrywa ważną rolę w kontroli cyklu komórkowego.

Aby zrozumieć skomplikowaną symptomatykę kliniczną należy przede wszystkim zapoznać się z genetycznymi aspektami tego schorzenia, które dziedziczone jest autosomalnie recesywnie i powstaje najczęściej w wyniku braku (w 85% lub rzadziej) obecności metabolicznie nieaktywnego, zmutowanego białka powstałego z genu ATM (5). Fragment białka zawierający około 10% cząsteczki spełnia rolę kinazy (5).

Zlokalizowany na 11. chromosomie gen ATM podlega częstym mutacjom (poznano ponad 400 mutacji), czego efektem jest wypadnięcie roli typowej kinazy komórkowej (5). Prowadzi to do niestabilności genomu, a wraz z tym do różnego typu aberracji chromosomowych w postaci translokacji, delecji czy inwersji. Przy czym występowanie tych zmian na 7. i 14. chromosomie jest klasyczną cechą A-T (6). Równocześnie ulegają zaburzeniu również inne funkcje komórki kontrolowane przez kinazę ATM, do których należy kontrolowanie przebiegu cyklu komórkowego, długości telomerów i apoptozy (5,6).

Schematyczne zestawienie działania genu ATM oraz powstałej z niego kinazy, z zaznaczeniem patologii komórkowej klinicznych cech zmutowanego fenotypu A-T, przedstawiono na ryc. 1. Zmienne patologicznie funkcje komórkowe prowadzą przy niestabilności DNA do skrócenia telomerów oraz zwiększonej wrażliwości na napromienianie, manifestujące się zmianami w fazach cyklu komórkowego (5). Z drugiej strony zaburzenia apoptozy, związane z równoczesnym rozwojem stresu oksydacyjnego, działają szczególnie szkodliwie na komórki układu nerwowego i limfatycznego (6). Wszystkie te wymienione zmiany na poziomie komórkowym są przyczyną powstawania patologicznego fenotypu klinicznego A-T, do którego należą: ataksja, teleangiektazja, bronchiectazje, atrofia gonad, progeria i zaburzenia immunologiczne (5, 6). Zmiany fenotypowe mają swoje odzwierciedlenie w zmianach patologicznych narządów, np. ataksja jest wynikiem atrofii mózdzku, natomiast zaburzenia immunologiczne związane są z atrofią grasicy (4).

Stawiając diagnozę, należy brać pod uwagę występowanie innych autosomalnie recesywnych ataksji mózdkowych, tzw. ARCA (autosomal recessive cereberal ataxias), jak np. choroba Friedreicha, której wprawdzie nie towarzyszy teleangiektazja, jednak podobnie jak A-T charakteryzuje się ona niestabilnością genomu. Dla postawienia diagnozy w tego typu jednostkach chorobowych należy uwzględnić możliwie wiele zmian z patologicznego fenotypu klinicznego i komórkowego. Dlatego też przy genetycznym podłożu A-T wprowadzono różne testy



**Ryc. 1.** Uproszczony model funkcji ATM genu i powstałego z niego białka. Z lewej strony schematu zaznaczona jest normalna regulacja wyszczególnionych funkcji komórkowych, z prawej strony – zaburzenia patologiczne, wywołane brakiem albo zaburzeniami w części białka ATM.

**Fig. 1.** Simplified model for the function of the ATM gene and ATM protein. On the left side the normal regulation of some cellular functions. On the right side a pathological path caused through the absence or structural disturbance of ATM protein

diagnostyczne, przede wszystkim genetyczne, które pozwalają na poziomie badań komórkowych zweryfikować diagnozę kliniczną. Dostępne badania sekwencji nukleotydów genu ATM z określeniem rodzaju mutacji mają, ze względu na koszty, tylko ograniczone znaczenie w diagnostyce klinicznej. Uwzględniając trudności w diagnostyce różnicowej A-T, postawiliśmy sobie za cel pracy zestawienie niezbędnych elementów z dokumentacji klinicznej fenotypu wraz z zaznaczeniem koniecznej rutynowej diagnostyki genetycznej, pozwalającej na postawienie diagnozy.

### Materiał i metoda

Badania przeprowadzono u 35-letniego pacjenta z klinicznymi objawami A-T. Badania te obejmowały szczegółowy stan neurologiczny i okulistyczny. Pobrana zheparynizowana krew posłużyła do wykonania diagnostyki cytogenetycznej wyhodowanych limfocytów (Uniwersytet w Heidelbergu) po zastosowaniu mitomycyny C i bleomycyny dla określenia liczby uszkodzonych przez pęknięcie chromosomów. Uzyskane z hodowli limfocytów chromosomy posłużyły do wykonania analizy kariogramów. W drugiej części badań (Uniwersytet w Würzburgu), po izolacji na fikolu (Ficoll, Pharmacia), w limfocytach uzyskanych z krwi przeprowadzono porównawczą analizę cytometryczną stadiów cyklu komórkowego, na podstawie metodyki opisanej przez Seyschab i wsp. (7). W 72-godzinnej hodowli limfocytów pacjenta porównano grupę kontrolną bez naświetlania z grupą po naświetleniu promieniami rentgenowskimi w dawce 1,5 Gy. Wyizolowane limfocyty zabarwiono za pomocą barwnika Hoechst 33258, aby następnie przebadać je cytometrycznie. Znajdujące się w różnych fazach cyklu komórkowego jądra komórkowe zostały policzone za pomocą automatycznej cytometrii przepływowej. Z uzyskanych w ten sposób liczb bezwzględnych obliczono procentowy rozdział jąder komórkowych przypadających na poszczególne fazy cyklu. Rów-



**Ryc. 2a.** Niezborność kończyn górnych z widoczną asynergią.  
**Fig. 2a.** Ataxia of upper extremities with asynergy.



**Ryc. 2b.** Asynergia mózdkowa tułowia (retropulsja).  
**Fig. 2b.** Retropulsion of trunk.



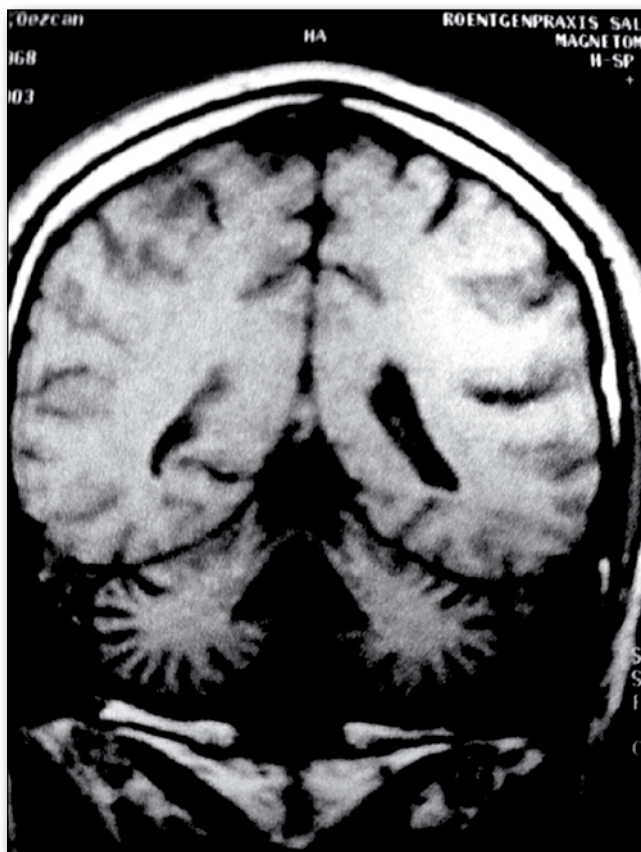
Ryc. 3. Maskowata twarz.  
Fig. 3. Masked face

nocześnie określono na podstawie stosunku komórek w fazie G2 do GF (całkowita liczba dzielących się komórek) wrażliwość limfocytów pacjenta na nasświetlanie promieniami rentgenowskimi. Dane te porównano z materiałem zebrany od innych pacjentów z A-T w Instytucie Genetyki Człowieka w Würzburgu. Dodatkowo określono w surowicy poziom alfa-fetoproteiny, której podwyższone wartości są typowe dla klasycznej formy A-T.

### Wyniki

Zespół obserwowanych objawów:

- Badanie psychiatryczne wykazało, przy normalnej świadomości i orientacji oraz przy braku objawów psychotycznych, znaczne spowolnienie procesów myślenia, przy średnim deficycie intelektualnym. Typowej dyzartrii towarzyszyła skandowana mowa.
- Badanie neurologiczne wykazało zanik głębokich odruchów mięśniowych, związany z atrofią mięśniową na wszystkich kończynach oraz z obwodowymi niedowładami i z hipotonią mięśniową. Bardzo wyraźna niezborność kończyn z drżeniem zamiarowym połączona była z mózdkową ataksją tułowia i ruchem tułowia do tyłu, tzw. retropulsją (ryc. 2 a, b). Brak odruchu Babińskiego był wyrazem prawidłowego funkcjonowania dróg piramidowych. Przy polineuropatii w kończynach dolnych występowało znaczne obniżenie czucia wibracji. Bardzo typowa była maskowata, miopatyczna twarz (ryc. 3). Przeprowadzony rezonans magnetyczny (MR) wykazał znaczną atrofię mózdku z towarzyszącym jej *ex vacuo* poszerzeniem 4. komory (ryc. 4).
- W badaniu okulistycznym stwierdzono, przy zredukowanej do 0,5 sile wzroku (badanej obuocześnie ze względu na oczopląs), symetryczne, zlokalizowane w częściach skroniowej i nosowej spojówki obojga oczu teleangiektazje naczyń żylnych, które nie wykazywały zwiększonej przepuszczalności w obrazie angiografii fluorescencyjnej (ryc. 5a, 5b). Przy niezmięnionej części optycznej oka i siatkówce występowały zaburzenia ruchomości gałek ocznych w postaci poziomego ataktycznego oczopląsu, lekkiego ograniczenia przywodzenia i odwodzenia oraz ograniczenia konwergencji. Wynik badania widzenia obuocznego, przeprowadzonego testem Bagoliniego, był pozytywny. Pod-



Ryc. 4. Atrofia mózdku w obrazie MR.  
Fig. 4. Cerebellar atrophy in MRI.

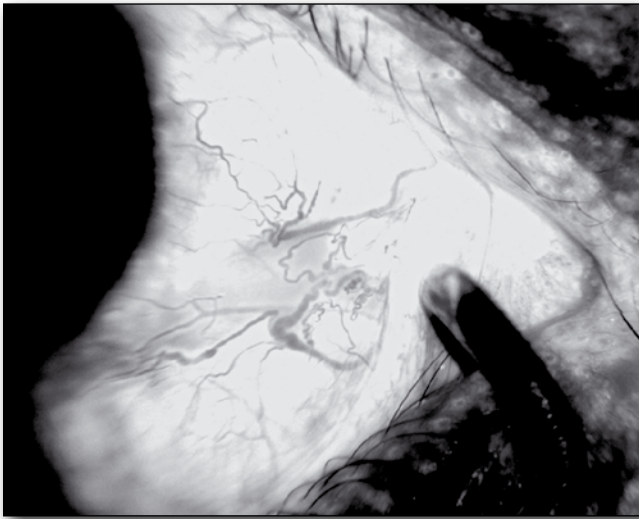


Ryc. 5a. Symetryczne teleangiektazje, usytuowane w nosowej i skroniowej części spojówki.  
Fig. 5a. Symmetric telangiectatic vessels in nasal and temporal parts of the conjunctiva.

czas obserwacji skojarzonych ruchów gałek ocznych wyraźnie zaznaczone były zaburzenia refleksji przy wykonywaniu mimowolnych ruchów podążających, czego wynikiem było charakterystyczne osłabienie utrzymania kierunku spojrzenia.

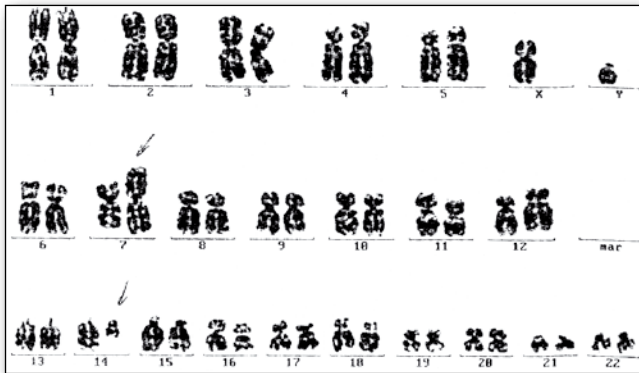
- Badania genetyczne po zastosowaniu mitomycyny C i bleomycyny wykazały zwiększoną ilość pęknięć chromosomów, zaś w kariogramach uzyskanych z hodowli limfocytów – translokacje pomiędzy 7. i 14. parą chromosomów (ryc. 6,7), delecje w 14. parze (ryc. 8) albo monosomię 21. pary (ryc. 9).
- Po analizie cytometrycznej stadiów cyklu komórkowego (tab. I i II) stwierdzono bardzo typowe blokowanie normalnego





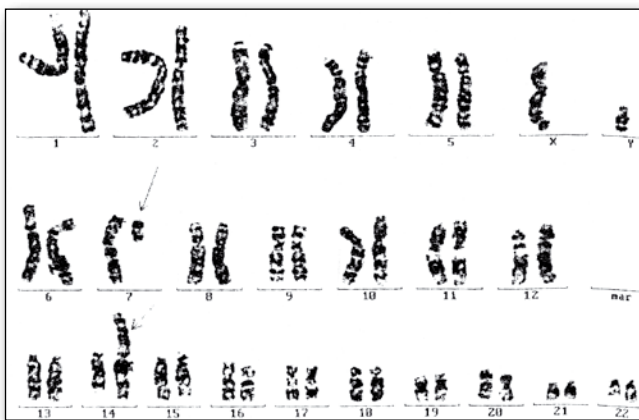
Ryc. 5b. Późna faza żylna angiografii fluorescencyjnej naczyń spojówki z widocznymi teleangiektazjami.

Fig. 5b. Late venous phase of the conjunctival fluorescein angiography with telangiectasias.



Ryc. 6. Karyogram pacjenta z translokacją pomiędzy 7. i 14. parą chromosomów.

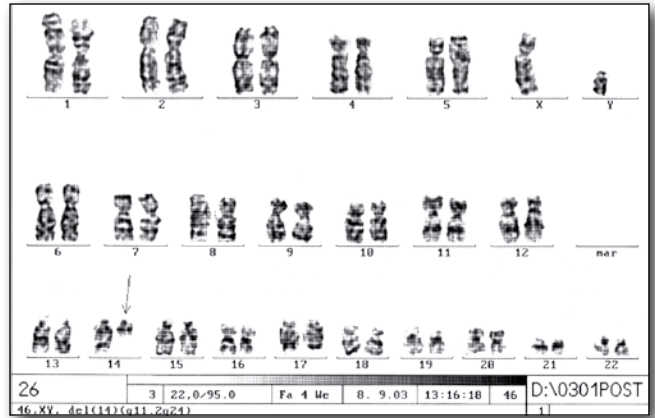
Fig. 6. A karyogram with translocation between 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> chromosomes



Ryc. 7. Inny przykład tej samej translokacji u pacjenta.

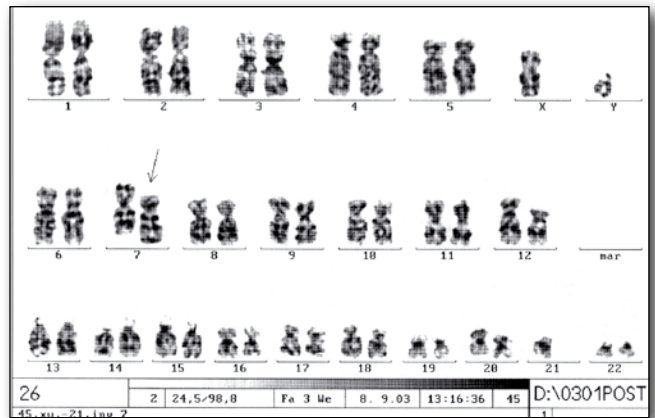
Fig. 7. Another chromosomal translocation in the same patient.

przebiegu cyklu po naświetlaniu promieniami rentgenowskimi. Już w I cyklu komórkowym w fazie G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> pozostało 38,6% komórek naświetlanych (w porównaniu do 29,4% komórek w grupie bez naświetlania), co było wynikiem zaburzeń w punkcie kontrolnym G<sub>1</sub>/S. W dalszej analizie cykli



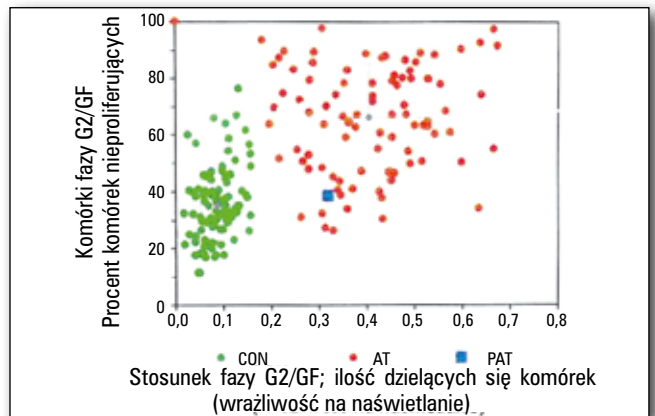
Ryc. 8. Delecja w 14. parze chromosomów.

Fig. 8. Deletion in the 14<sup>th</sup> chromosome.



Ryc. 9. Monosomia 21. pary chromosomów pacjenta.

Fig. 9. The monosomy of 21<sup>st</sup> chromosome



Ryc. 10. Zestawienie wyników badań wrażliwości na naświetlanie promieniami rentgenowskimi u pacjentów z A-T (zaznaczonych na czerwono) oraz z grupy kontrolnej (zaznaczonych na zielono) w materiale Uniwersytetu w Würzburgu. Wynik opisanego przez nas pacjenta zaznaczono kolorem niebieskim.

Fig. 10. A comparative diagram of the radiation sensitivity by A-T (red labelled) and control (green labelled) patients in the material of Würzburg University. Our A-T case is labelled in blue.

komórkowych, w III cyklu, występuje bardzo wyraźne obniżenie aktywności mitotycznej limfocytów po naświetlaniu, np. w fazie G<sub>2</sub> znaleziono w tej grupie tylko 2,6% komórek przy 6,9% w grupie bez naświetlania, a w fazie S<sub>1</sub> odpowiednio 7,1% w stosunku do 15,1%. W III cyklu w sumie znaleziono

Cykl komórek Cell cycle	I			II			III			IV		
	G0/G1	S	G2	G1'	S'	G2'	G1''	S''	G2''	G1'''	S'''	G2'''
Kompartament Compartment												
% Komórek % Cells	29,4	7,4	4,0	12,8	6,9	3,6	7,1	15,1	6,9	4,4	2,2	0,2

Tab. I. Analiza cytometryczna stadiów cyklu komórkowego limfocytów bez naświetlania.

Tab. I. Cytometric analysis of the cell cycle of unirradiated lymphocytes.

Cykl komórek Cell cycle	I			II			III			IV		
	G0/G1	S	G2	G1'	S'	G2'	G1''	S''	G2''	G1'''	S'''	G2'''
Kompartament Compartment												
% Komórek % Cells	38,6	7,6	19,6	5,8	5,5	7,2	5,4	7,1	2,8	0,3	0,0	0,0

Tab. II. Analiza cytometryczna stadiów cyklu komórkowego limfocytów po naświetlaniu.

Tab. II. Cytometric analysis of the cell cycle of irradiated lymphocytes.

29,1% limfocytów w grupie bez naświetlania w porównaniu do 15,4% w grupie po naświetlaniu. Podsumowanie analizy cyklów komórkowych daje wykres wrażliwości na promienie rentgenowskie. W materiale Uniwersytetu w Würzburgu stosunek G2/GF w grupie kontrolnej wynosi średnio poniżej 0,1, podczas gdy u naszego pacjenta stosunek ten wynosił 0,319, przy czym należy zaznaczyć, że średnia wartość stosunku G2/GF u pacjentów z A-T leży w granicach 0,4 (ryc.10). Bardzo typowe były też stwierdzone w surowicy podwyższone wartości alfa-fetoproteiny (AFP), które wyniosły 635,4 ng/ml (norma 10 ng/ml).

**Omówienie**

Występowanie opisanych objawów klinicznych pozwala jedynie na postawienie podejrzenia diagnozy A-T. Pośród tych objawów szczególnej uwagi wymagają objawy neurookulistyczne. Oczopląs występuje u 81% pacjentów z A-T, a patologiczne ruchy skokowe oczu, po próbach ruchów podążających, u 76% (1). Z punktu widzenia neurologicznego w przebiegu A-T coraz większą rolę poza atrofią mózdzku odgrywają zaburzenia funkcji pnia mózgu, w którym mieszczą się między innymi ośrodek kontroli poziomego spojrzenia (3, 4). Ataksja mózdzkowa spowodowana jest przede wszystkim zanikiem komórek Purkiniego i powstaje prawdopodobnie w wyniku stresu oksydacyjnego (6,8). Podobne przyczyny leżą też u podstawy powstawania teleangiektazji, które u 91% pacjentów z A-T występują na spojówce, a u 33% pacjentów na twarzy (1).

Teleangiektazje w oku powstają wskutek uszkodzenia DNA komórek endotelialnych, czego dowodzą badania popromiennego uszkodzenia naczyń (9). Tę hipotezę potwierdzają również badania mutacji genu ATM u pacjentów z teleangiektazjami siatkówki albo naczyń, które sugerują możliwość ich indukcji poprzez zmienione sekwencje w genie ATM. Wśród 30 przebadanych pacjentów z teleangiektazjami aż u 21 stwierdzono zaburzenia sekwencji genu ATM (10).

Progeria u pacjentów z A-T, którzy najczęściej nie przekraczają 20. roku życia, związana jest genetycznie ze skróceniem telomerów chromosomów (11). Z drugiej strony za skrócenie długości

życia odpowiedzialne są również zmiany patologiczne fenotypu, do których należą: bronchiectazje i występowanie zaburzeń immunologicznych z towarzyszącą limfopenią i uszkodzeniem dojrzewania limfocytów T oraz obniżeniem poziomu immunoglobuliny A (4) – w wyniku których u pacjentów z A-T dochodzi do typowych infekcji górnych dróg oddechowych i płuc. W naszym przypadku pacjent osiągnął 35. rok życia tylko dzięki optymalnej opiece internistycznej i fizykoterapii. Równocześnie zwiększona częstotliwość zapadania na nowotwory (10%) u homozygot A-T, a szczególnie na nowotwory układu chłonnego, np. białaczki limfatyczne oraz chłoniaki, prowadzi również do zwiększonej śmiertelności pacjentów (4). Należałoby tu dodać, że u heterozygotycznych nosicieli ATM zaobserwowano zwiększoną zapadalność na raka piersi (5).

Wśród uzupełniających metod diagnostycznych A-T bardzo wartościowe, choć niespecyficzne, jest oznaczanie AFP w surowicy, której podwyższone wartości występują u 95% pacjentów. Podwyższone wartości występują również w niektórych wrodzonych schorzeniach neurologicznych, takich jak *spina bifida* albo niedorozwoje mózgowie. Wydaje się, iż podwyższone wartości AFP u pacjentów z A-T są związane z degeneracją mózdkowych komórek Purkiniego (6).

Największą specyficzność w nowoczesnej diagnostyce A-T osiągnęły metody genetyczne. Przeprowadzone w naszym przypadku badania kariogramów, potwierdzające zwiększoną liczbę aberracji chromosomów, pozwalają uznać naszego pacjenta za pacjenta z klasycznym zespołem A-T.

Szczególne znaczenie przy badaniach fenotypu komórkowego pacjentów z A-T ma patologiczna odpowiedź dzielących się komórek na napromienienie, przy czym zarówno hodowane limfocyty, jak i fibroblasty wykazują kilkakrotnie zwiększoną wrażliwość na napromienienie w porównaniu do kontroli (12).

Warte podkreślenia jest to, że naświetlanie promieniami jonizującymi zwiększa właściwości interakcji pomiędzy białkiem ATM a DNA (13). Powstające w wyniku napromieniania pęknięcia podwójnej spirali DNA, tzw. DSB (double-strand break), inicjują spontanicznie procesy naprawcze, które w normalnych warunkach są sterowane przez różne kinazy, między innymi ki-

nazę ATM (5,13). W przebiegu A-T wyprodukowane patologiczne białko ATM powoduje zablokowanie tych procesów w komórkach, czego wynikiem jest zaburzenie funkcji DNA (12). Te zaburzenia uwidaczniają się przede wszystkim w przebiegu cyklu komórkowego, którego fazy wykazują znaczne odchylenia od normy. Uzyskane w naszej pracy wyniki cytometrycznego badania faz cyklu komórkowego po napromienieniu dowodzą bardzo znacznych zaburzeń w fazach, szczególnie G2 i S1. Bardzo użyteczne w diagnostyce A-T jest również porównanie wrażliwości komórek na napromienianie, które w naszym badaniu przekroczyło trzykrotnie średnie wartości grupy kontrolnej.

Przedstawiony we wstępie łańcuch regulacyjny cyklu komórkowego został dla przejrzystości uproszczony do funkcji białka ATM. W rzeczywistości powyższy łańcuch regulacyjny polega na współpracy różnych białek, np. ATM z p53 w fazie G1 albo ATM z kompleksem Mre11 w fazie S1, przy czym prawdopodobnie białko ATM jest odpowiedzialne za fosforylację różnych czynników, uczestniczących w cyklu komórkowym (5, 14). Zainteresowanych czytelników odsyłamy w tym miejscu do artykułu poglądowego Shiloh i Kastan (6).

Kliniczne objawy zespołu Louis-Bar opisano w roku 1941, a jego genetyczne aspekty poznano dopiero po 50 latach. Ze względu na to, że niektóre autosomalnie recesywne zespoły, jak np. wspomniany już ARCA, ATLD (A-T-like disease), NBS (Nijmegen breakage syndrome), posiadają pewne wspólne cechy kliniczne z klasyczną formą A-T, wprowadzono metody genetyczne uściślające diagnozę, a co najważniejsze pozwalające na wcześniejsze postawienie diagnozy już u małych dzieci (15). Z drugiej strony niektóre testy genetyczne w A-T, opierające się na wykazaniu zwiększonej wrażliwości na napromienianie, są pozytywne również w ALTD albo NBS. W powyższych zespołach nie występuje typowa cecha fenotypu klinicznego w postaci teleangiektazji (15). Dlatego też diagnozę A-T układa się jak puzzle z wielu składników fenotypu klinicznego i wyników badań genetycznych.

Należałoby również podkreślić pewne praktyczne aspekty wynikające z badań diagnostycznych fenotypu A-T, ponieważ zwiększona wrażliwość na napromienianie zainicjowała dalsze badania genetyczne nad zwiększeniem wrażliwości nowotworów na napromienianie. Równocześnie bardzo wczesne postawienie diagnozy pozwala mieć nadzieję na przyszłe skuteczne ingerencje lecznicze przy uszkodzeniu genomu w A-T.

### Wnioski

1. Tylko diagnostyka genetyczna pozwala na sprecyzowanie diagnozy w podejrzeniu zespołu A-T.
2. Poprzez uwzględnienie możliwie wielu parametrów diagnostyki klinicznej i genetycznej możliwe jest odróżnienie A-T od innych podobnych dziedzicznych autosomalnie recesywnie zespołów.

### Podziękowanie

Autorzy dziękują zespołowi Pana Docenta D. Schindlera z Instytutu Genetyki Człowieka Uniwersytetu w Würzburgu za wykonanie pomiarów cytometrycznych cykli komórkowych i udostępnienie w celu porównawczym wyników analizy innych pacjentów z A-T.

Autorzy dziękują również Panu Doktorowi H.D. Hagerowi z Instytutu Genetyki Człowieka Uniwersytetu w Heidelbergu za wykonanie kariogramów pacjenta.

### PIŚMIENNICTWO:

1. Farr A. K., Shalev B., Crawford T. O., Lederman H. M., Winkelstein J. A., Repka M. X.: *Ocular manifestations of ataxia-teleangiectasia*. Am. J. Ophthalmol., 2002, 134, 891-896.
2. Gotz A., Eckert F., Landthaler M.: *Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome) associated with ulcerating necrobiosis lipoidica*. J. Am. Acad. Dermatol., 1994, 31, 124-126.
3. Lewis R. F., Lederman H. M., Crawford T. O.: *Ocular motor abnormalities in ataxia teleangiectasia*. Ann. Neurol., 1999, 46, 287-295.
4. Spang S., Lindemuth R., Käsmann B., Ruprecht K. W.: *Zur Klinik der Ataxia teleangiectactica (Louis-Bar-Syndrome)*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1995, 206, 273-276.
5. Khanna K. K., Lavin M. F., Jackson S. P., Mulhern T. D.: *ATM, a central controller of cellular responses to DNA damage*. Cell Death Diff., 2001, 8, 1052-1065.
6. Shiloh Y., Kastan M.B.: *ATM: genome stability, neuronal development, and cancer cross path*. Adv. Cancer Res., 2001, 83, 209-254.
7. Seyschab H., Schindler D., Friedl R., Barbi G., Boltshauer E., Fryns J. P., Hannefeld F., Korinthenberg R., Krageloh-Mann I., Scheres J.M.: *Simultaneous measurement, using flow cytometry, of radiosensitivity and detective mitogen response in ataxia teleangiectasia and related syndromes*. Eur. J. Pediatr., 1992, 151, 756-760.
8. Rotman G., Shiloh Y.: *ATM: a mediator of multiple responses to genotoxic stress*. Oncogene, 1999, 18, 6135-6144.
9. Spaide R. H., Leys A., Herrmann-Delemazure B., Stalmans P., Tittl M., Yanuzzi L. A. et al.: *Radiation-associated choroidal neovascularopathy*. Ophthalmology, 1999, 106, 2254-2260.
10. Mauget-Faysee M., Vuillaume M., Quaranta M., Moullan N., Angele S., Friesen M.D., Hall J.: *Idiopathic and radiation-induced ocular telangiectasia: the involvement of the ATM gene*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2003, 44, 3257-3262.
11. Smilenov L. B., Morgan S. E., Mellado W., Sawant S. G., Kasten M. B., Pandita T. K.: *Influence of ATM function on telomere metabolism*. Oncogene, 1997, 15, 2659-2665.
12. Foray N., Priestley A., Alsbeih G., Badie C., Capulas E. P., Arlett C. F., Malaise E. P.: *Hypersensitivity of ataxia-teleangiectasia fibroblasts to ionizing radiation is associated with a repair deficiency of DNA double-strand breaks*. Int. J. Radiat. Biol., 1997, 72, 271-283.
13. Suzuki K., Kodama S., Watanabe M.: *Recruitment of ATM protein to double strand DNA irradiated with ionizing radiation*. J. Biol. Chem., 1999, 274, 25571-25575.
14. Mirzoeva O. K., Petrini J. H.: *DNA damage-dependent nuclear dynamics of the Mre 11 complex*. Mol. Cell. Biol., 2001, 21, 281-288.
15. Ball L.G., Xiao W.: *Molecular basis of ataxia telangiectasia and related diseases*. Acta Pharmacol. Sin., 2005, 26, 897-907.

Praca wpłynęła do Redakcji 15.03.2005 r. (746).

Zakwalifikowano do druku 19.07.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint request to):

dr. med. Heinrich Holak  
Augenlinik im Rudolf-Virchow Ärztehaus  
Heckenstrasse 46  
38226 Salzgitter