

## **Ataxie-télangiectasie : aspects cliniques, épidémiologiques et génétiques**

L'ataxie-télangiectasie (AT) est une maladie génétique autosomique récessive rare, caractérisée par une ataxie cérébelleuse progressive, un déficit immunitaire parfois sévère, des télangiectasies oculo-cutanées et une forte prédisposition aux cancers, en particulier aux leucémies à cellules T et aux lymphomes. La sensibilité cutanée aux rayonnements s'accompagne, au niveau cellulaire, d'une radiorésistance de la synthèse d'ADN. Dix pour cent des lymphocytes T présentent des réarrangements des chromosomes 7 et 14, impliquant des gènes d'immunoglobulines. L'étude des quatre groupes de complémentation de l'AT suggère l'existence de trois *loci* majeurs sur le chromosome 11, en 11q23-q24. Un syndrome voisin, le syndrome de Nijmegen, ne comporte pas de trouble cérébelleux mais associe une microcéphalie aux autres éléments de l'AT. Le défaut biologique est encore très incertain. Un résultat épidémiologique important est que les hétérozygotes pour un gène AT, soit 1 % de la population générale, auraient un risque relatif accru de développer un cancer.

**Alain Aurias**

### ADRESSE

A. Aurias : directeur de recherche INSERM. Inserm C/JF 9201, Institut Curie-section de biologie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France.

m/s n° 10, vol. 10, octobre 94

L'ataxie-télangiectasie (AT) est une maladie génétique rare répondant à un déterminisme récessif autosomique. Son incidence est estimée à moins de un enfant atteint pour 40 000 naissances, et pourrait être inférieure à un pour 100 000. Malgré sa rareté, cette maladie constitue un modèle de pathologie génétique et a toujours suscité un vif intérêt scientifique. Par ailleurs, la fréquence relativement importante

d'hétérozygotes dans la population générale constitue probablement une composante épidémiologique à prendre en considération.

### **Rappels cliniques**

Cette maladie est caractérisée par une ataxie cérébelleuse progressive, passant souvent inaperçue durant les premiers mois. Ce syndrome neurologique s'aggrave inéluctablement au cours des années et finit par

## RÉFÉRENCES

1. Boder E, Sedwick RP. Ataxia telangiectasia: a familial syndrome of progressive ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics* 1985 ; 21 : 526-44.
2. Jaspers NGJ, Gatti RA, Baan C, Linssen PCML, Bootsma D. Genetic complementation analysis of ataxia telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome: a survey of 50 patients. *Cytogenet Cell Genet* 1988 ; 49 : 259-63.
3. Aurias A. Aspects cytogénétiques de l'ataxie-télangiectasie. *médecine/sciences* 1986 ; 2 : 298-303.
4. Stern MH, Zhang F, Thomas G, Griscelli C, Aurias A. Molecular characterization of ataxia-telangiectasia T cell clones. Mapping the 14q32.1 distal breakpoint. *Hum Genet* 1988 ; 81 : 18-22.
5. Virgilio L, Isobe M, Narducci MG, et al. Chromosome walking on the TCL1 locus involved in T-cell neoplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 9275-9.
6. Stern MH, Soulier J, Rosenzweig M, et al. MTC1-1 : a novel gene on the human chromosome Xq28 translocated to the T cell receptor  $\alpha/\beta$  locus in mature T cell proliferations. *Oncogene* 1993 ; 8 : 2475-83.
7. Weemaes CMR, Hustinx TWJ, Scheres JMJC, Van Munster PJJ, Bakkeren JAJM, Taalman RDFM. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1981 ; 70 : 557-64.
8. Curry CJR, O'Laigue P, Tsai J, et al. AT Fresno: a phenotype linking ataxia-telangiectasia with the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Hum Genet* 1989 ; 45 : 272-5.
9. Gatti RA, Berkel I, Boder E, et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 1988 ; 336 : 577-80.
10. Ziv Y, Rotman G, Frydman M, et al. The ATC (Ataxia-Telangiectasia Complementation Group C) locus localizes to 11q22-q23. *Genomics* 1991 ; 9 : 373-5.
11. Lambert C, Schultz RA, Smith M, et al. Functional complementation of ataxia-telangiectasia group D (AT-D) cells by microcell-mediated chromosome transfer and mapping of the AT-D locus to the region 11q22-23. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 5907-11.

entraîner une incapacité motrice extrêmement sévère. A ce syndrome neurologique s'associe un déficit immunitaire parfois très marqué, portant à la fois sur l'immunité cellulaire et humorale, avec baisse des IgA, des IgE, des IgG2 et IgG4, et éventuellement augmentation globale des IgM. Les patients sont sujets à des infections à répétition, en particulier respiratoires, qui conditionnent en partie leur pronostic vital. Enfin, ces enfants présentent des télangiectasies oculo-cutanées, souvent assez discrètes dans la petite enfance, et un vieillissement cutané accéléré. Le diagnostic, qui repose sur cette triade de signes d'apparition relativement différée, est ainsi difficile à porter précocement en dehors d'un contexte familial [1].

A côté de cette symptomatologie clinique très sévère, ces enfants présentent un risque de cancers extrêmement augmenté puisqu'il est environ cent fois plus important que pour des enfants de la même classe d'âge. Ces cancers sont essentiellement des leucémies ou des lymphomes, T en particulier, mais aussi des tumeurs solides, digestives, ovariennes et cutanées. Ces enfants présentent une radiosensibilité très importante qui complique le traitement de leurs cancers par des protocoles classiques de radio- ou chimiothérapie. Il est à noter, enfin, une augmentation quasi constante chez ces patients de l'alpha-fœto-protéine.

Au niveau cellulaire, l'irradiation par les radiations ionisantes ne s'accompagne pas d'une inhibition de la phase de synthèse de l'ADN comme dans les cellules normales: on parle de synthèse de l'ADN radiorésistante. Ce paramètre biologique est tout à fait caractéristique de cette maladie et a permis de définir différents groupes de complémentation correspondant au phénotype AT [2], comme nous le verrons dans le paragraphe consacré aux rappels génétiques.

### Rappels cytogénétiques

Le caryotype constitutionnel de ces patients est normal. Néanmoins, l'analyse du caryotype des lymphocytes T en culture met en évidence des anomalies chromosomiques acquises qui sont, quantitativement,

absolument caractéristiques de la maladie et dont l'observation constitue encore à présent le test diagnostique le plus fiable et le plus simple à mettre en œuvre. Le déficit immunitaire de ces patients rend cependant difficile l'obtention de préparations cytogénétiques satisfaisantes. Les meilleurs résultats nous semblent obtenus avec un temps de culture des lymphocytes de 96 heures et l'adjonction d'interleukine 2 au milieu de culture.

A côté des cassures chromosomiques non spécifiques, on observe en moyenne un remaniement chromosomique (translocation, inversion, etc.) dans plus de 10 % des métaphases analysées. Les deux tiers de ces remaniements n'impliquent que les chromosomes 7 et/ou 14, au niveau de bandes bien précises qui sont : 7p14, 7q35, 14q11.2 et 14qter [3]. Plus rarement, ces mêmes bandes sont impliquées dans un remaniement avec les bandes 2p12 et 22q11.2. On sait désormais que ces remaniements, dont le plus fréquent et le plus caractéristique est l'inversion du chromosome 7, correspondent à des recombinaisons « illégitimes » entre deux membres de la superfamille des gènes des immunoglobulines lors de la maturation de ces gènes au cours de la différenciation des lymphocytes. En effet, ces six bandes chromosomiques contiennent les gènes codant pour les différentes chaînes d'immunoglobulines ou de récepteurs de lymphocytes T, respectivement *TCRG*, *TCRB*, *TCRA/D*, *IGH*, *IGK* et *IGL*. Ces anomalies de recombinaison peuvent d'ailleurs désormais être recherchées par des méthodes de biologie moléculaire, comme la PCR, en choisissant deux amorces correspondant à deux des gènes cités. Cette dernière méthode bien sûr très sensible ne permet encore cependant qu'imparfaitement une quantification du taux de remaniement et n'autorise la démonstration que du type de remaniement recherché.

Outre ces remaniements, communs à tous les patients, on observe chez environ 10 % des malades de larges clones de lymphocytes T présentant tous le même remaniement chromosomique. Ces expansions clonales, qui peuvent représenter 90 %, voire

100 %, des cellules analysées, ne s'accompagnent, dans la plupart des cas, d'aucun signe hématologique inquiétant et peuvent parfaitement rester quiescentes durant de nombreuses années. Il est possible cependant, sinon probable, qu'elles peuvent constituer une étape précancéreuse favorisant l'apparition d'une leucémie T prolymphocytaire. Les remaniements observés dans ces expansions clonales impliquent tous la bande 14q11.2, c'est-à-dire la bande où sont localisés les gènes *TCRA/D*. Le plus fréquent d'entre eux est une inversion paracentrique du chromosome 14 dont l'autre point de cassure, situé en 14q32.1, est manifestement proximal au *locus IGH* [4]. Ce point de cassure est supposé impliquer un oncogène putatif, nommé *TCL-1*, qui, malgré de nombreux efforts, n'a toujours pas été définitivement caractérisé. La région dans laquelle ce *locus* est localisé est, cependant, actuellement entièrement clonée sous forme d'un « contig » de cosmides [5]. Le deuxième remaniement le plus fréquemment observé dans ces expansions clonales est une translocation complexe entre les deux chromosomes 14. Ce remaniement devrait lui aussi impliquer les *loci TCRA/D* et

*TCL-1*. Enfin, plus rarement, il s'agit d'une translocation entre le chromosome X et le chromosome 14. Ce remaniement, observé à la fois dans des expansions clonales d'enfants ataxiques et dans des leucémies prolymphocytaires, a été cloné et a permis de caractériser un gène situé en Xq28, nommé *MTCP-1* pour *mature T cell proliferation-1* [6]. Ce gène pourrait donc être impliqué dans la pathogénie de ces proliférations lymphocytaires T clonales, qu'elles soient ou non cancéreuses.

### Rappels génétiques

Nous avons évoqué la synthèse radio-résistante de l'ADN chez les sujets AT. Cette particularité a permis, par des expériences de fusion cellulaire et l'obtention de dicaryons, de définir quatre groupes de complémentation différents correspondant au phénotype AT, c'est-à-dire peut-être l'existence de quatre gènes différents. Ces quatre groupes de complémentation, appelés AB (actuellement plus simplement A), C, D et E, représentent respectivement 55 %, 28 %, 14 % et 3 % des cas d'AT étudiés. Pour qu'un enfant soit atteint, il s'agit donc qu'il reçoive de chacun de ses parents un allèle muté pour le même *locus AT*. Cela a pour conséquence que la fréquence des hétérozygotes dans la population générale ne se déduit pas directement du nombre de patients et pourrait être supérieure à 1 %.

Il faut, par ailleurs, noter l'existence d'un syndrome proche de l'AT : le syndrome de Nijmegen. Ce syndrome associe un déficit immunitaire très comparable à celui de l'AT, une microcéphalie, un risque de cancers très élevé, une grande radiosensibilité et une cytogénétique très proche de l'AT [7]. Ce syndrome, qui diffère de l'AT par l'absence d'ataxie et l'existence d'une microcéphalie, est, dans notre expérience personnelle, cinquante fois moins fréquent en France que l'AT. Son déterminisme est autosomique récessif et deux groupes de complémentation différents ont été décrits. Signalons enfin l'unique observation d'ataxie « Fresno » qui associe une symptomatologie typique de l'AT, une microcéphalie et un retard mental [8]. Ce cas unique appartient à l'un

des groupes de complémentation du syndrome de Nijmegen. Il existe donc six mutations différentes s'accompagnant à l'état homozygote d'un phénotype proche associant déficit immunitaire, radiosensibilité, risque de cancers accru et cytogénétique caractéristique.

L'étude dans des familles de la coségrégation de marqueurs polymorphes avec le trait AT devait permettre de localiser le *locus AT A* dans la bande 11q22-q23 [9]. La même approche permettait ensuite de localiser le *locus AT C* dans la même région [10], tandis que des expériences de transfert de chromosome 11 permettaient de restaurer une radiosensibilité normale à des lignées appartenant au groupe D [11]. Toutes ces données suggèrent donc que les trois *loci* majeurs responsables de l'AT pourraient être proches sur le bras long du chromosome 11. La poursuite de cette analyse devait enfin permettre de localiser plus finement l'un des *loci AT* dans une petite région de quelques centimorgans flanquée proximale-ment par les *loci* de la stromélysine *STMY1* et *D11S385*, et distalement par les *loci* *D11S132/D11S424* [12]. La localisation de ce *locus* pourrait être encore plus précise (figure 1), entre les *loci* *D11S611* et *D11S535/D11S384* [13]. Le *locus* ainsi caractérisé devrait être celui correspondant au(x) groupe(s) A et/ou C. Il est à noter que le même type d'analyse suggère l'existence d'un second *locus*, plus télomérique sur le chromosome 11, entre les *loci* *D11S147* et *D11S133* [14]. Ce second *locus* pourrait correspondre au groupe D. Dans le même ordre d'idée, une approche par transfection d'ADN humain dans une lignée du groupe D a permis une restauration partielle d'une résistance aux radiations ionisantes et la caractérisation d'un gène candidat pour ce groupe D [15]. Ce gène est distal au *locus* codant pour l'antigène de surface *THY1* sur le chromosome 11 [16], et donc distal au *locus* majeur précédemment localisé. Il est à noter cependant que ce gène ne corrige qu'imparfaitement le phénotype ATD, et qu'il ne semble pas exister de mutation de ce gène dans la lignée du groupe D « AT5BIVA » ayant servi à l'isoler [17]. Il est donc peu probable que

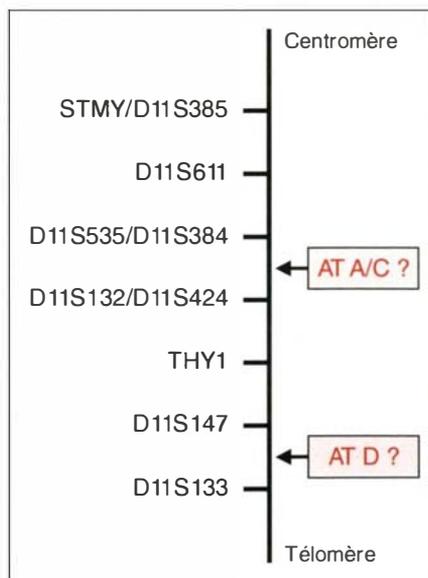


Figure 1. Carte physique schématique de la région 11q23-q24 où sont localisés les gènes AT A, C et D. Les intervalles entre les différents *loci* ont une longueur arbitraire.

## RÉFÉRENCES

12. Foroud T, Wei S, Ziv Y, *et al.* Localization of an ataxia-telangiectasia locus to a 3-cM interval on chromosome 11q23: linkage analysis of 111 families by an international consortium. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1263-9.
13. McConville CM, Byrd P, Ambrose HJ, *et al.* Paired STSs amplified from radiation hybrids, and from associated YACs, identify highly polymorphic loci flanking the ataxia-telangiectasia locus on chromosome 11q22-23. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 969-74.
14. Sobel E, Lange E, Jaspers NGJ, *et al.* Ataxia-telangiectasia: linkage evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 1343-8.
15. Kapp LN, Painter RB, Yu LC, *et al.* Cloning of a candidate gene for ataxia-telangiectasia group D. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 45-54.
16. Richard CW, Cox DR, Kapp L, *et al.* A radiation hybrid map of human chromosome 11q22-q23 containing the ataxia-telangiectasia disease locus. *Genomics* 1993; 17: 1-5.
17. Leonhardt EA, Kapp LN, Young BR, Murnane JP. Nucleotide sequence analysis of a candidate gene for ataxia-telangiectasia group D (ATDC). *Genomics* 1994; 19: 130-6.
18. Gatti RA, Peterson KL, Novak J, *et al.* Prenatal genotyping of ataxia-telangiectasia. *Lancet* 1993; 342: 376.
19. Kastan MB, Zhan Q, El-Deiry W, *et al.* A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell* 1992; 71: 587-97.
20. Murnane JP, Schwartz JL. Cell cycle checkpoint and radiosensitivity. *Nature* 1993; 365: 22.
21. Lu X, Lane DP. Differential induction of transcriptionally active p53 following UV or ionizing radiation: defects in chromosome instability syndromes? *Cell* 1993; 75: 765-78.
22. Meyn MS. High spontaneous intrachromosomal recombination rates in ataxia-telangiectasia. *Science* 1993; 260: 1327-30.
23. Swift M, Sholman L, Perry M, Chase CL. Malignant neoplasms in the families of patients with ataxia telangiectasia. *Cancer Res* 1976; 36: 209-15.
24. Swift M, Reitnauer PJ, Morrel D, Chase CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987; 316: 1289-94.
25. Swift M, Morrel D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991; 325: 1831-6.

ce gène corresponde au *locus* AT D lui-même. Toutes ces nouvelles connaissances laissent cependant entrevoir la possibilité d'effectuer dans un avenir proche un diagnostic des états hétérozygotes et homozygotes dans les familles AT par l'étude des haplotypes coségrégant avec la maladie [18]. Les *loci* correspondant au syndrome de Nijmegen ne sont toujours pas localisés sur le génome.

### Données biologiques récentes

Contrairement aux cellules normales, les cellules AT ne présenteraient pas d'augmentation précoce de la protéine p53 après irradiation. De même, elles ne présentent pas non plus de surexpression du gène *GADD45*, gène qui induit l'arrêt des cellules en phase G1 après irradiation [19] et permet peut-être ainsi une certaine réparation des lésions avant duplication de l'ADN. Ces deux phénomènes pourraient d'ailleurs être directement dépendants l'un de l'autre puisque le gène *GADD45* contient une séquence réceptrice pour la protéine p53, et pourrait donc voir son expression modulée par cette protéine. Les protéines des gènes AT se situeraient en amont de cette régulation (*m/s n°1*, vol. 9, p. 100). Chez les patients AT, ces protéines modifiées ou inexistantes ne permettraient pas, après irradiation, d'induire correctement p53. Il n'y aurait donc pas d'induction de *GADD45* et en conséquence pas d'arrêt en phase G1. Cette explication serait séduisante pour expliquer l'absence d'inhibition de synthèse de l'ADN chez les sujets AT après irradiation. L'atteinte de cette voie de régulation passant par p53 et *GADD45* pourrait ainsi expliquer certains aspects de la radiosensibilité des sujets AT [19]. Il est à noter, cependant, que des résultats récents obtenus sur les mêmes lignées par d'autres équipes sont en contradiction complète avec ces premiers résultats [20, 21], et qu'il convient donc d'être extrêmement prudent sur l'éventuelle intervention de p53 dans la physiopathologie de l'AT. Enfin, il a été récemment démontré que des lignées AT présentaient un taux spontané de recombinaison

entre séquences homologues de vingt à cent fois supérieur au taux observé dans des lignées non AT, pourvu que ces séquences soient intégrées effectivement dans un chromosome [22]. Cette augmentation est quasiment inexistante lorsque les séquences ne sont pas intégrées dans l'ADN chromosomique. Cette augmentation de la recombinaison chromosomique serait donc directement liée à la structure même de la chromatine chez les sujets AT.

### Données récentes sur les hétérozygotes

Ces données reposent essentiellement sur les études réalisées par Swift aux États-Unis [23-25]. Les conclusions de ces études, à la fois rétrospectives et prospectives, suggèrent que les hétérozygotes pour un gène AT ont un risque plus important de développer un cancer que le reste de la population générale, puisque leur risque relatif serait de 3,5. Cette augmentation serait particulièrement nette pour les femmes hétérozygotes de développer un cancer du sein, puisque leur risque relatif serait de 5,1. Si ces données étaient définitivement confirmées, il s'avérerait qu'environ 7 % des femmes ayant un cancer du sein pourraient être porteuses d'un gène AT. Cette forte fréquence amènerait à ajuster les techniques diagnostiques et thérapeutiques, les hétérozygotes AT étant très probablement légèrement plus radiosensibles que la moyenne de la population générale. L'augmentation de l'incidence de cancers du sein chez les femmes hétérozygotes AT pourrait d'ailleurs être liée à un excès d'irradiation d'origine médicale, mammographies systématiques en particulier [25]. Pour l'instant, le dépistage de l'état hétérozygote n'est envisageable que dans les familles AT, en étudiant la ségrégation de marqueurs polymorphes flanquant le *locus* AT.

### Conclusions

Des efforts importants sont actuellement réalisés par différentes équipes pour caractériser le(s) gène(s) responsable(s) de l'AT. Il est ainsi vraisemblable que le ou les *loci* AT

seront prochainement clonés. Cela, outre l'intérêt strictement fondamental concernant la pathogénie de cette maladie aux multiples aspects, permettra un diagnostic de certitude des états homozygotes et hétérozygotes. Actuellement, le diagnostic de l'état homozygote repose toujours sur l'analyse du caryotype ou sur l'étude de la sensibilité de la phase S aux radiations ionisantes. Quant au diagnostic de l'état hétérozygote, il n'est possible de manière fiable que dans les familles AT par l'étude des marqueurs polymorphes flanquants ■

## TIRÉS A PART

A. Aurias.

### Summary

#### Ataxia-telangiectasia : clinical, epidemiological and genetic studies

Ataxia-telangiectasia (AT) is an autosomal recessive disorder affecting one child in 40,000 at birth. This disorder is characterized by progressive cerebellar ataxia, variable immunodeficiency, telangiectases of the conjunctiva and progeric changes of the skin. The affected children present a high incidence of cancer, T cell leukaemia/lymphoma in particular, and are extremely radiosensitive.

Cytogenetic analysis reveals that about 10 % of their T lymphocytes present a chromosomal rearrangement, mainly inversions and translocations of chromosomes 7 and/or 14. These rearrangements involve genes from the immunoglobulin superfamily and their observation remains the most reliable and simple diagnosis test. In about 10 % of the patients, large clonal T cell proliferations are observed. All of them present a rearrangement involving the TCR A/D locus, and another gene: the putative oncogene TCL-1, located on chromosome 14, or the MTCP-1 gene located on chromosome X. Four different

complementation groups are described for AT, and two others for a close disorder, the Nijmegen breakage syndrome. Six different mutations are therefore associated with immunodeficiency, radiation sensitivity, specific chromosome rearrangements, and high incidence of cancer. Three of these mutations map to a small subregion of chromosome band 11q23-q24, bounded by close polymorphic loci, currently allowing the detection of heterozygote/homozygote status in AT families. AT cells present a radioreistant DNA synthesis, which could be in part related to an abnormal induction of the p53/GADD45 pathway after irradiation. They are also characterized by a high spontaneous intrachromosomal recombination rate. Heterozygotes are slightly radiosensitive and suspected to have a higher risk of cancer, breast cancer in particular, than the general population. They represent about 1 % of this general population, and, if confirmed, this increased risk of cancer appears as an important epidemiological data.