

## سندرم لوئیس بار یا آتاکسی تلانژیکتازیا

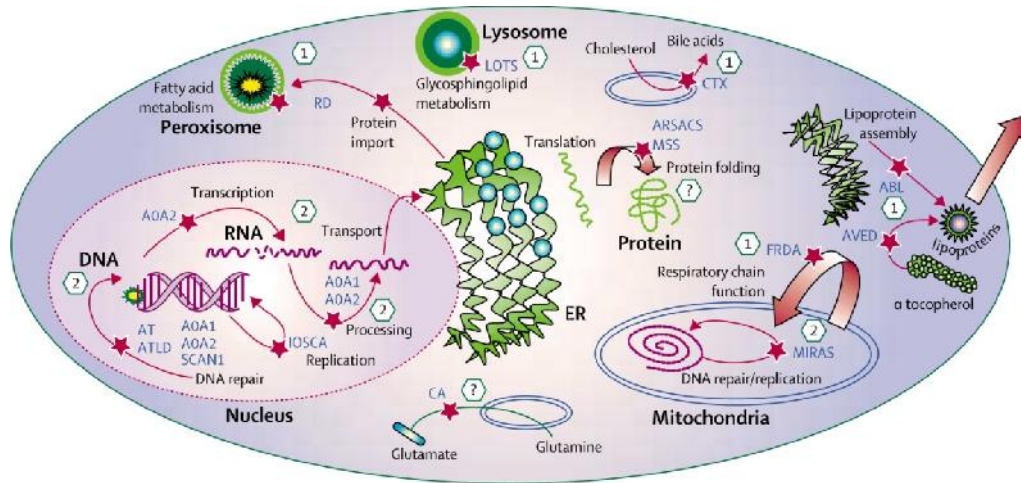
### Louis-Bar syndrome or Ataxia telangiectasia

شاهین اسعدی (دانشجوی ژنتیک مولکولی)، دکتر علی نظیرزاده (متخصص ژنتیک مولکولی)، دکتر مجتبی محدث اردبیلی (متخصص ژنتیک پزشکی)، الناز حیدری (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)، سودا عباسی (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)

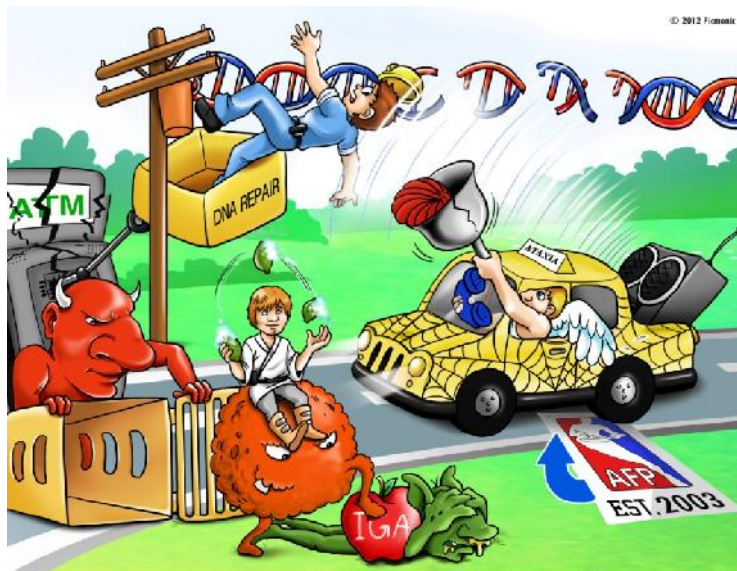
نگارنده مسئول: شاهین اسعدی (Geneticist)



آتاکسی تلانژیکتازیا که با نام سندرم لوئیس بار نیز، مشخص می‌شود یک اختلال ژنتیکی نادر است. این بیماری ارثی، باعث ناتوانی شدید در بازسازی سلول‌های عصبی می‌شود. آتاکسی اشاره به هماهنگی ضعیف و تلانژیکتازیا به عروق خونی کوچک گشاد دارد که هر دو از نشانه‌های این بیماری می‌باشند. آتاکسی تلانژیکتازیا بسیاری از مناطق مختلف بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد، مثلاً باعث اختلال در مناطق خاصی از مغز از جمله مخچه می‌شود که منجر به اختلال در حرکت و هماهنگی بدن می‌گردد، همچنین باعث تضعیف سیستم ایمنی بدن می‌شود که منجر به استعداد بیشتری برای عفونت شده و همین‌طور این بیماری مانع تعمیر DNA شکسته شده می‌شود که همین امر افزایش خطر ابتلا به سرطان را بیشتر می‌کند.

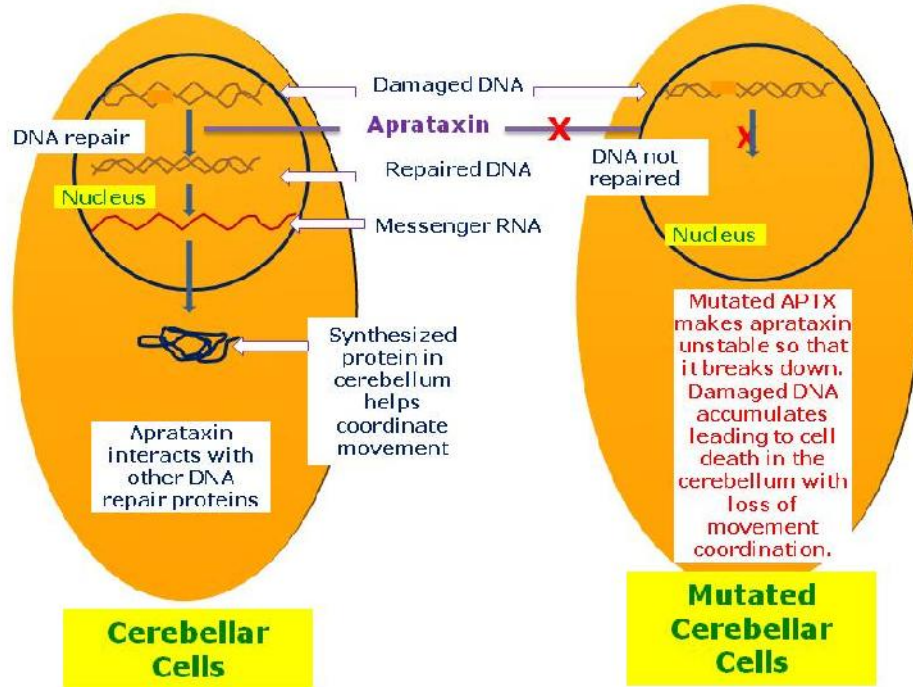


علائم این بیماری، در اوایل دوران کودکی (کودک نوپا) زمانی که کودک شروع به راه رفتن می‌کند ظاهر می‌شود. کودکان مبتلا به سندرم لوئیس‌بار، در حین راه رفتن دچار اختلالات حرکتی می‌شوند، مثلاً تلو تلو خوردن، نوسان در هنگام راه رفتن، نوسان در نشستن یا حالت ایستاده و در نگاه مردم عادی ظاهراً به حالت مست دیده می‌شوند. همچنین این بیماران دچار اختلال حرکتی در چشم، اختلال تکلم و مشکلات بلع خواهند بود. استعداد کودکان مبتلا به سندرم لوئیس‌بار به عفونت‌های دستگاه تنفسی، عفونت گوش، سینوزیت، برونشیت و ذات‌الریه نسبت به افراد طبیعی بیشتر است. بیشتر کودکان مبتلا به سندرم لوئیس‌بار، علائم عصبی پایدار برای 4-5 سال اول زندگی دارند اما شروع مشکلات اصلی در اوایل مدرسه خواهد بود.



سندرم لوئیس‌بار یا آتاکسی تانژیکتازیا، توسط نقص در ژن ATM ایجاد می‌شود که مسئول مدیریت پاسخ سلول به عوامل مختلف از جمله استرس و تعمیر دو رشته DNA می‌باشد. به عبارت ساده‌تر، ژن ATM مسئول مدیریت استراحت مولکول DNA در هنگام همانندسازی است، که اگر خطایی در مولکول DNA در زمان همانندسازی وجود داشته باشد، بایستی تا تعمیر مولکول DNA و سنتز مولکول DNA جدید آن را مدیریت کند.

**Ataxia with Oculomotor Apraxia 1**  
Defective gene: APTX



**علائم و نشانه‌های بالینی سندرم لوئیس بار**

تنوع قابل توجهی در شدت ویژگی‌های سندرم لوئیس بار در میان افراد مختلف در سنین متفاوت وجود دارد. از مهم‌ترین ویژگی‌های مشترک در سندرم لوئیس بار می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

(a) آتاکسی (دشواری در کنترل حرکت) که در اوایل دوران کودکی مشهود بوده و در زمان سن مدرسه به بدترین حالت خود می‌رسد.

(b) آپراکسی اوکولوموتور (دشواری در هماهنگی سر و حرکات چشم در هنگام تعویض جهت نگاه از یک مکان به مکان بعدی)

(c) حرکات غیرارادی ارگان‌های بدن



(d) خون‌آلود دیده شدن کاسه چشم، به دلیل تلانژیکتازی (عروق خونی متسع). این حالت در مراحل ابتدایی بیماری آشکار نیست و ممکن است اولین بار در سنین 5-8 سالگی رؤیت شود. همچنین تلانژیکتازی ممکن است در زمانی که پوست در معرض نور آفتاب به مدت زیاد باشد، ظاهر گردد.

(e) مشکلات عفونتی بخصوص در گوش، سینوس‌ها و ریه‌ها

(f) افزایش استعداد ابتلا به سرطان از جمله لنفوم و لوسمی

(g) تأخیر در بلوغ و نقص در آن، یائسگی خیلی زودتر از موعد

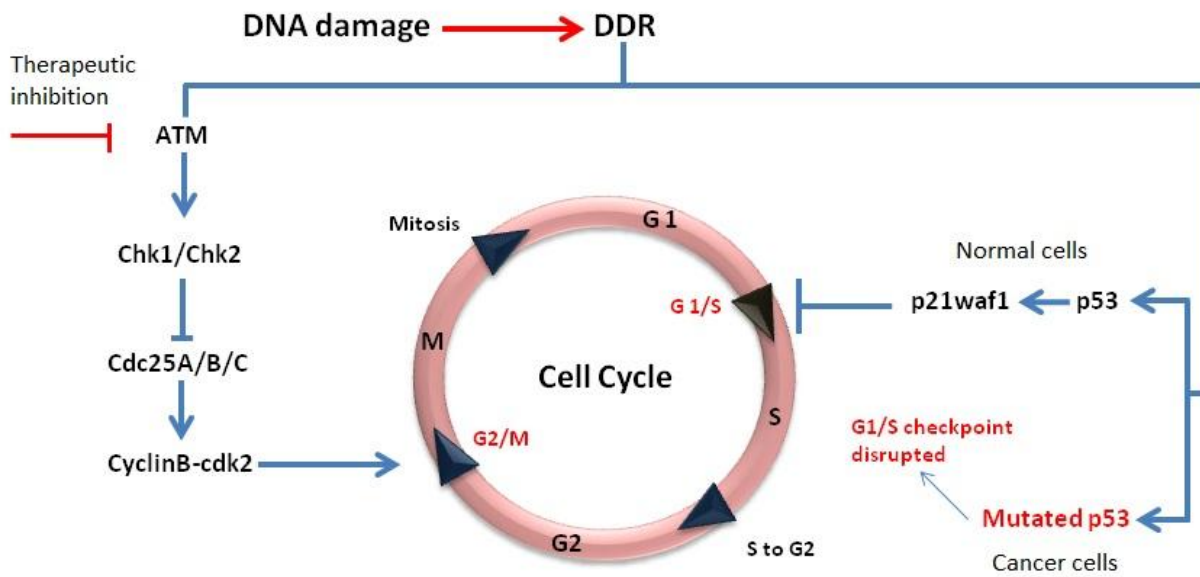
(k) نرخ آهسته رشد در افزایش وزن و افزایش قامت

(j) سرازیر شدن آب دهان، بخصوص در مبتلایان جوان مثل کودکان، زمانی که آن‌ها خسته شده‌اند و یا تمرکز بر روی فعالیت‌های خاص دارند.

(i) اختلال در تکلم به صورت نامفهوم، آهسته و یا سخنرانی مقطّع در مکالمات تلفنی و موبایل

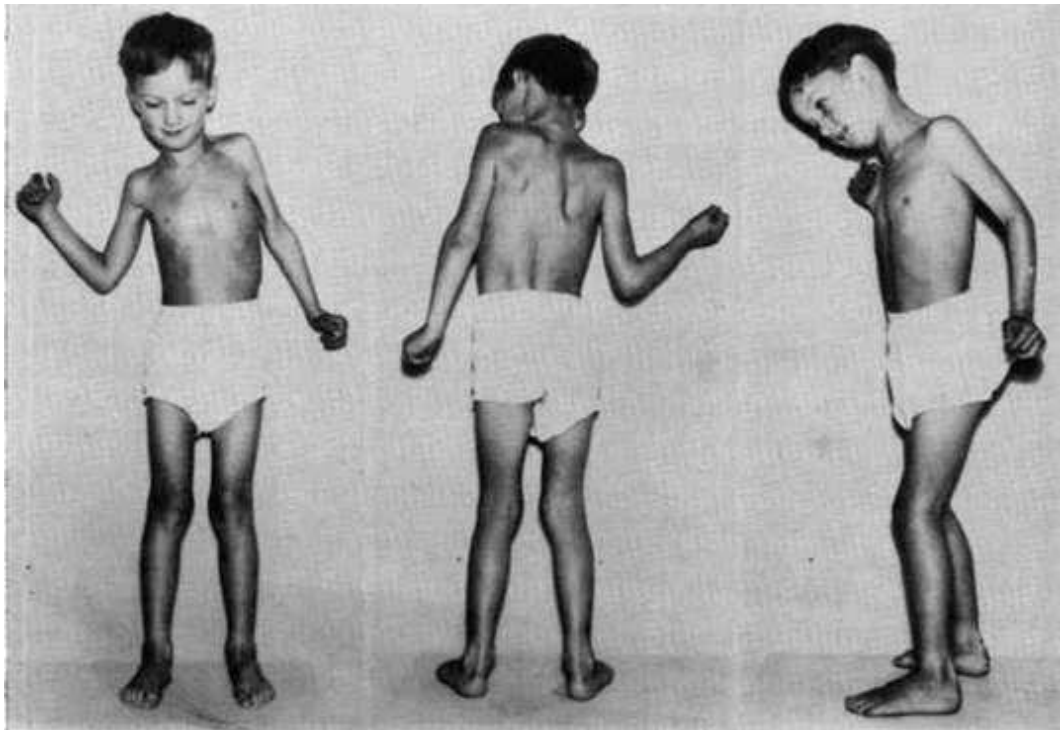
(h) دیابت در دوران نوجوانی یا بعد از آن

(a) تغییرات زودرس در مو و پوست



### عدم تعادل و دیگر مشکلات عصبی در سندرم لوئیس بار

همان‌طور که گفته شد، اولین نشانه‌های سندرم لوئیس بار در سنین کودک نوپا ظاهر می‌شود. این کودکان در همان سن طبیعی و مانند کودکان سالم، شروع به راه رفتن می‌کنند با این تفاوت که راه رفتن این کودکان، همراه با لرزش و نوسان خواهد بود و به صورت انحرافی حرکت می‌کنند. در سال‌های مدرسه به‌ویژه مقطع ابتدایی، راه رفتن این کودکان بسیار مشکل‌تر می‌شود تا جایی که از درگاه و دیوار برای پشتیبانی هنگام راه رفتن استفاده می‌کنند. کودکان مبتلا به سندرم لوئیس بار در آغاز دهه دوم زندگی، برای طی کردن مسافت‌های طولانی از صندلی چرخ‌دار استفاده می‌کنند. در طول سال‌های مدرسه، این کودکان ممکن است در خواندن و مطالعه کتاب، به دلیل عدم هماهنگی و اختلال در حرکت چشم با مشکل مواجه شوند. لازم به ذکر است که بسیاری از این مشکلات عصبی، پس از سنین 12-15 سالگی افت شدت پیدا می‌کنند، هرچند ممکن است حرکات غیرارادی در طول زمان نیز شدیدتر شوند.



## تلائیکتازی چشمی در فرد مبتلا به سندرم لوئیس بار

رگ‌های خونی برجسته بیشتر از سفیدی چشم (صلبیه)، معمولاً در سنین 5-8 سالگی نمایان می‌شود، اما گاهی اوقات بعد از این سنین هم می‌تواند دیده شود، با این حال عدم وجود تلانژیکتازی چشم، تشخیص سندرم لوئیس بار را تکذیب نمی‌کند. تلانژیکتازی چشم باعث خونریزی یا خارش در چشم نمی‌شود، اما به عنوان یک مشکل در زیبایی فرد مبتلا محسوب می‌شود. همچنین تلانژیکتازی می‌تواند در مناطق مختلف پوست بخصوص صورت و گوش که در معرض نور مستقیم آفتاب قرار دارند، ظاهر شود. تلانژیکتازی ممکن است در مژانه، به عنوان عارضه شیمی‌درمانی با سیکلوفسفامید نیز دیده شود و یا ممکن است در مژ افراد مسن که مبتلا به سندرم لوئیس بار هستند دیده شود و گاهی اوقات در کبد و ریه‌ها هم دیده می‌شود.



## Telangiectasia



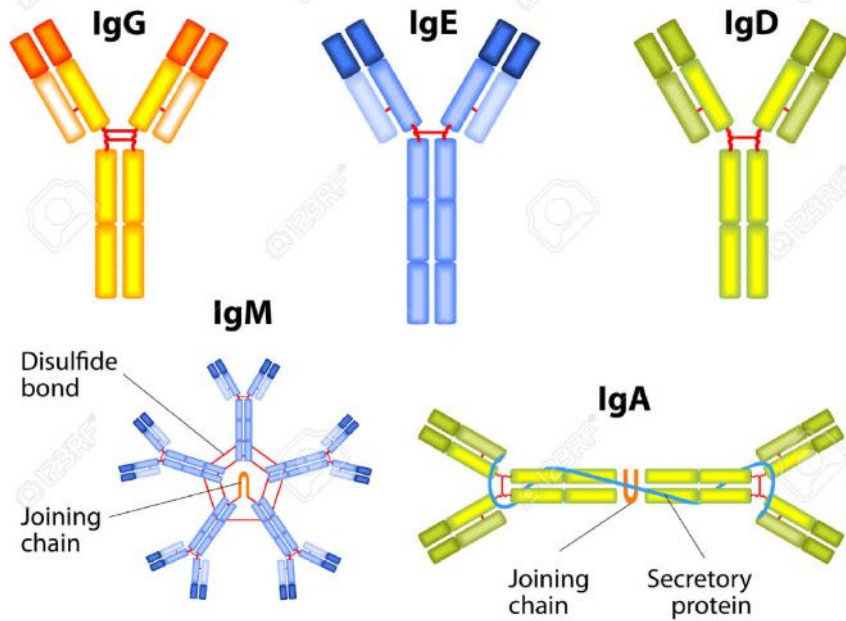
Dilation (widening) of small vessels and capillaries cause flat red marks to appear on the skin

ADAM.

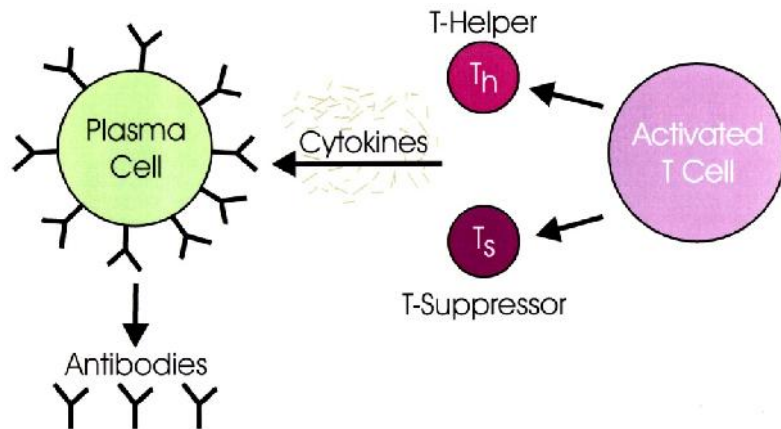
### مشکلات سیستم ایمنی در سندرم لوئیس بار

حدود 70% از مبتلایان سندرم لوئیس بار، با اختلالات سیستم ایمنی همراه هستند که معمول ترین ناهنجاری ها شامل، سطوح پایین یک یا چند کلاس از ایمونوگلوبولین های IgM، IgG و IgA می باشد. سیستم ایمنی این افراد، در سنتز آنتی بادی جهت پاسخ به عفونت یا واکنس دچار مشکل بوده و تعداد لنفوسیت ها به ویژه لنفوسیت های T در خون کم است.

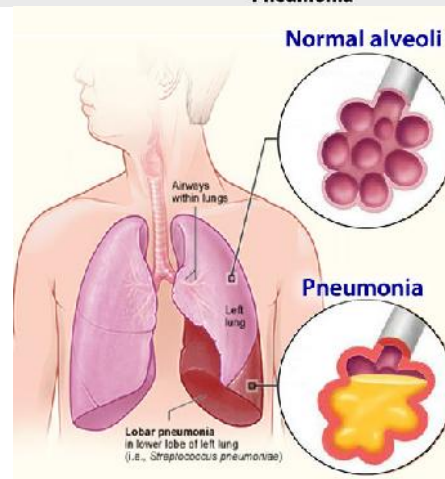
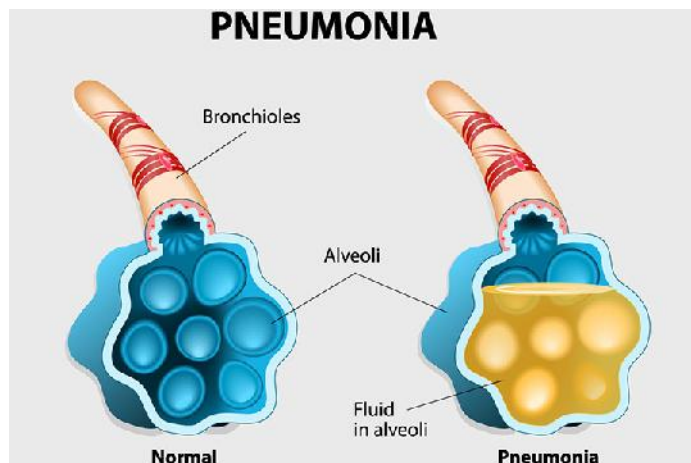
## ANTIBODY CLASSIFICATION







برخی از افراد مبتلا به سندرم لوئیس بار دارای عفونت‌های مکرر مانند عفونت سرماخوردگی، عفونت گوش و سینوس، برونشیت و ذات‌الریه دستگاه تنفسی هستند. همه کودکان مبتلا به سندرم لوئیس بار نیاز به ارزیابی سیستم ایمنی برای تشخیص سریع نوع و شدت عفونت و درمان به موقع این عفونت‌ها، دارند. همچنین برخی از افراد مبتلا به سندرم لوئیس بار، نیاز به تزریق واکسن اضافی بخصوص در بیماری پنهانی و آنفلوآنزا و بعلاوه آنتی‌بیوتیک برای حفاظت در برابر (پروپیلاکسی) عفونت دهان و دندان دارند و یا نیازمند تزریق ایمونوگلوبولین از کلاس گاما هستند. برای درمان این عفونت‌ها که با نقص عملکرد سیستم ایمنی همراه است، به ایمونولوژیست و متخصص بیماری‌های عفونی نیاز است.

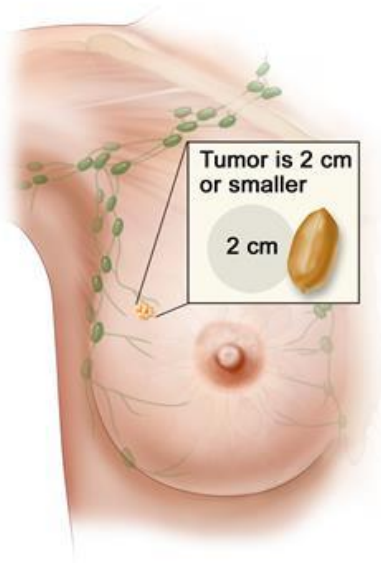


## سرطان در سندرم لوئیس بار

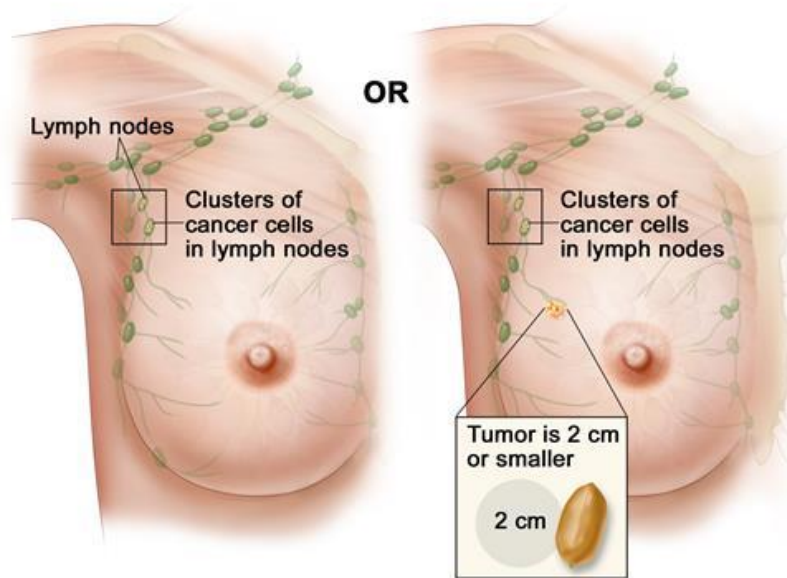
افراد مبتلا به سندرم لوئیس بار، استعداد بالایی (25%) برای ابتلا به سرطان از جمله سرطان لنفوما و لوسمی دارند. در صورت امکان درمان، بایستی از رادیوتراپی و شیمی درمانی برای افراد مبتلا به این نوع سرطان‌ها استفاده شود، اما خود این مسیرهای درمانی به‌ویژه رادیوتراپی برای افراد مبتلا به سندرم لوئیس بار خطرناک می‌باشد. متأسفانه تا بحال هیچ راهی، برای پیش‌بینی افراد سندرم لوئیس باری که مبتلا به سرطان خواهند شد، وجود ندارد.

زنانی که دارای یک نسخه جهش‌یافته از ژن ATM هستند، حدود دو برابر استعداد بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان نسبت به دیگر زنان جامعه دارند. اجماع فعلی این است که آزمایش‌های غربالگری، مفید هستند اما همه زنان باید نظارت معمول سرطان بخصوص سرطان پستان را داشته باشند.

### Stage IA Breast Cancer



### Stage IB Breast Cancer



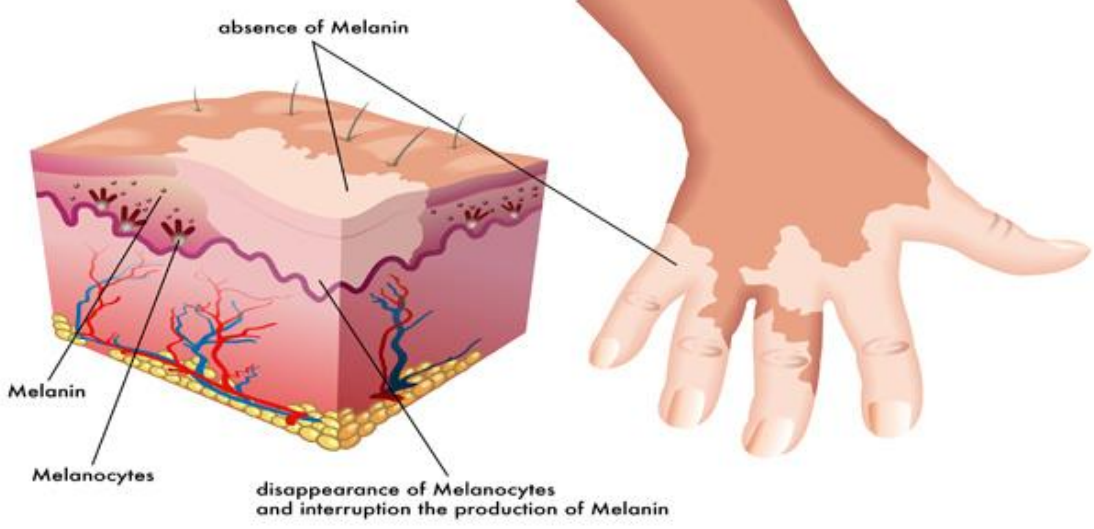
© 2012 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights

## تغییرات پوست در سندرم لوئیس بار

سندرم لوئیس بار می‌تواند باعث پیری زودرس مانند سفید شدن زودرس مو شود. همچنین می‌تواند منجر به بیماری Vitiligo (بیماری خود ایمنی که باعث از دست دادن رنگدانه پوست و در نتیجه ایجاد لک سفید در پوست) شود و یا می‌تواند منجر به ایجاد زگیل در پوست دست و پا شود.



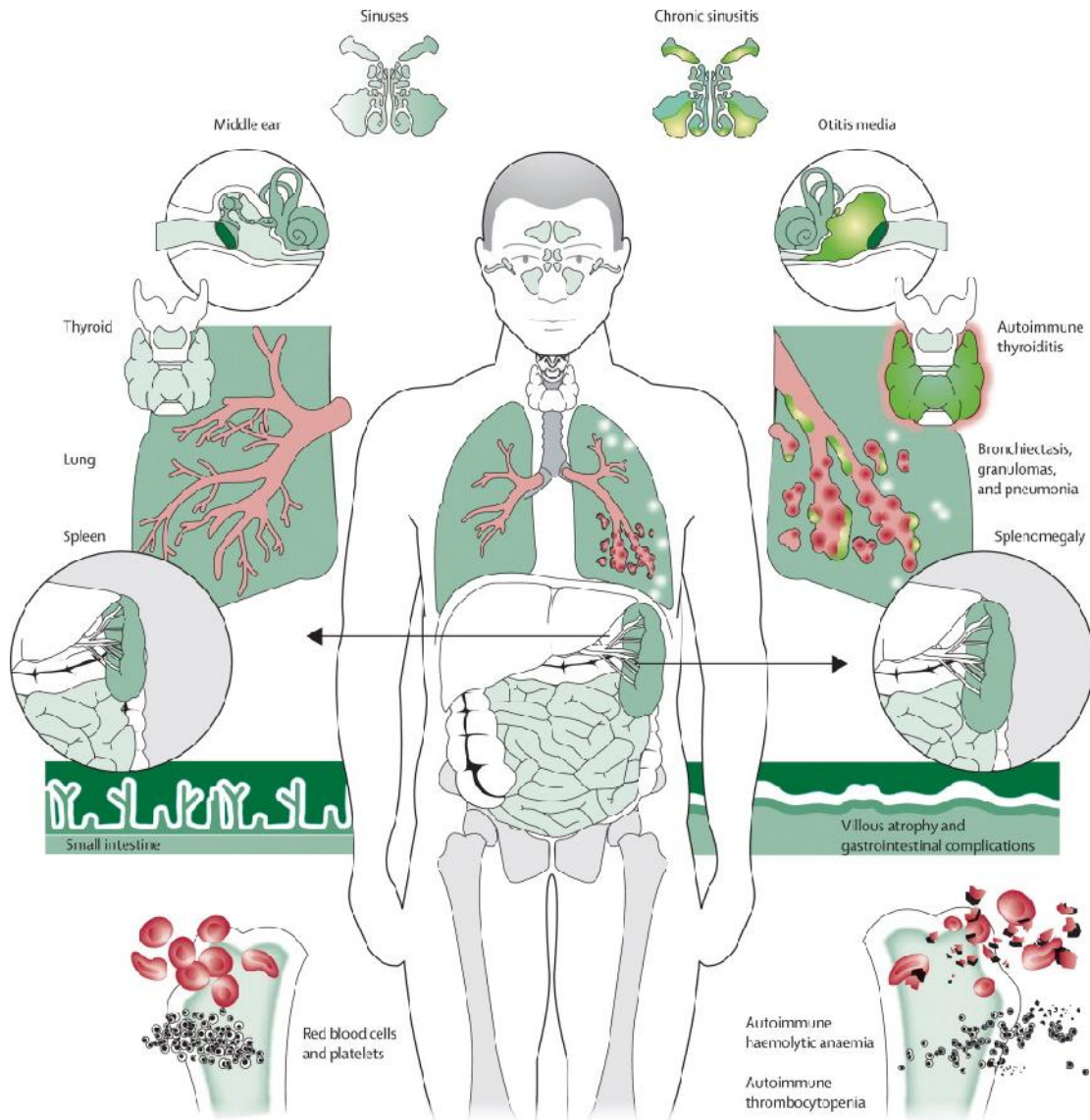
### VITILIGO

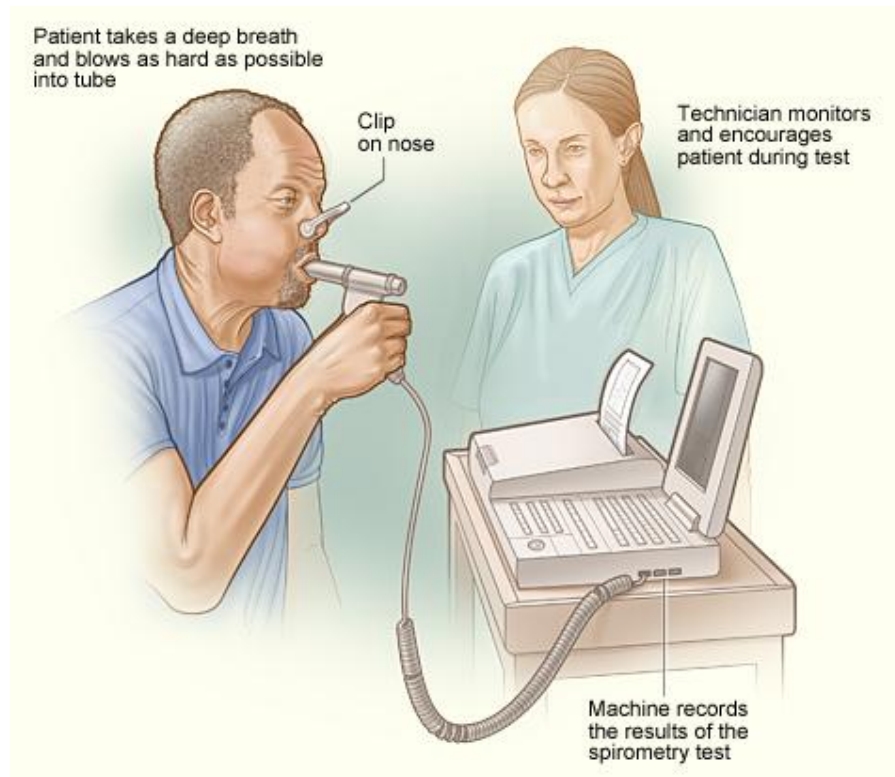




### بیماری‌های ریوی در سندرم لوئیس بار

بیماری‌های مزمن ریوی در بیش از 25% افراد مبتلا به سندرم لوئیس بار دیده می‌شود. سه نوع عمده از بیماری‌های ریوی در این بیماران توسعه یافته است: 1) عفونت مزمن و مکرر، 2) بیماری‌های ریوی ناشی از سرفه بی‌اثر و اختلال بلع، 3) بیماری‌های بینابینی محدود به ریه که مشترکاً در بین افراد مبتلا به سندرم لوئیس بار دیده می‌شود. بیماری مزمن ریوی به دلیل عفونت ریه در اثر نقص مکرر سیستم ایمنی رخ می‌دهد. افراد مبتلا به سندرم لوئیس بار، در خطر ابتلا به برونشکتازی (وضعیتی که در آن لوله‌های برونش بطور دائم آسیب می‌بینند) می‌باشند. آسیب مکرر به ریه‌ها ناشی از عفونت مزمن و آسپیراسیون ممکن است باعث زخم و فیبروز ریه شود. تست‌های عملکرد ریه (اسپیرومتری) باید حداقل سالانه برای کودکان مبتلا به سندرم لوئیس بار انجام گردد.



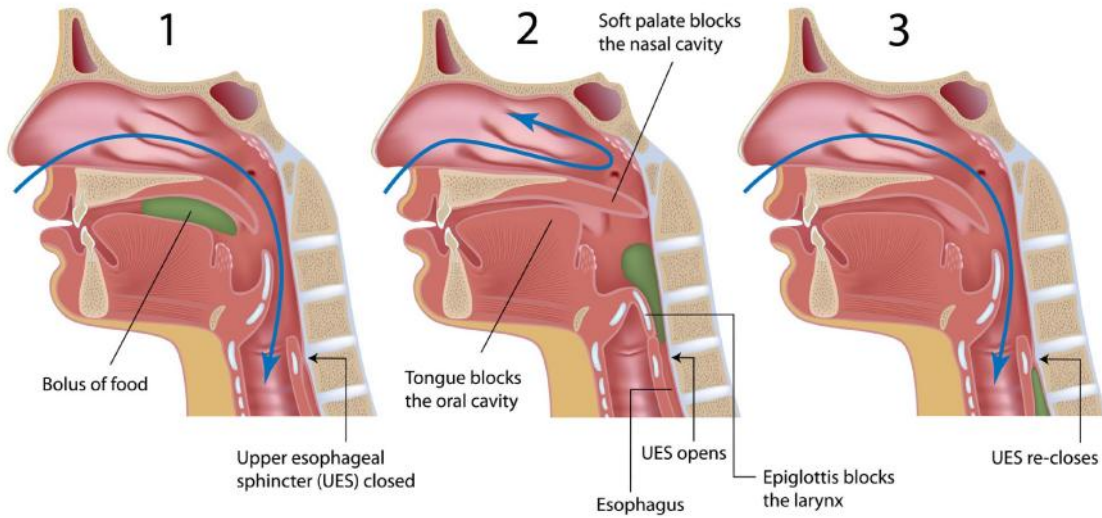


### تغذیه و بلع در سندرم لوئیس بار

افراد مبتلا به سندرم لوئیس بار، به دلیل حرکات غیرارادی ممکن است در نحوه تغذیه و بلع مواد آشامیدنی و غذایی دچار مشکل شوند. در واقع این افراد به دلیل حرکات غیرارادی دست‌ها در حین تغذیه لباس خود را کثیف نموده و اکثراً از انگشت به‌جای قاشق یا چنگال برای صرف غذا استفاده می‌کنند و همچنین مدت‌زمان صرف غذا در این افراد معمولاً طولانی‌تر از افراد نرمال است، به همین دلیل این افراد بایستی از مواد غذایی آسان‌بلع تغذیه و یا برای نوشیدن مایعات از نی استفاده کنند. مشکلات بلع یا دیسفاژی اغلب در دهه دوم زندگی افراد مبتلا به سندرم لوئیس بار رخ می‌دهد. اختلال بلع در افراد مبتلا به سندرم لوئیس بار به دلیل تغییرات عصبی که منجر به عدم هماهنگی حلق و گلو می‌شود، رخ می‌دهد.



# Swallowing



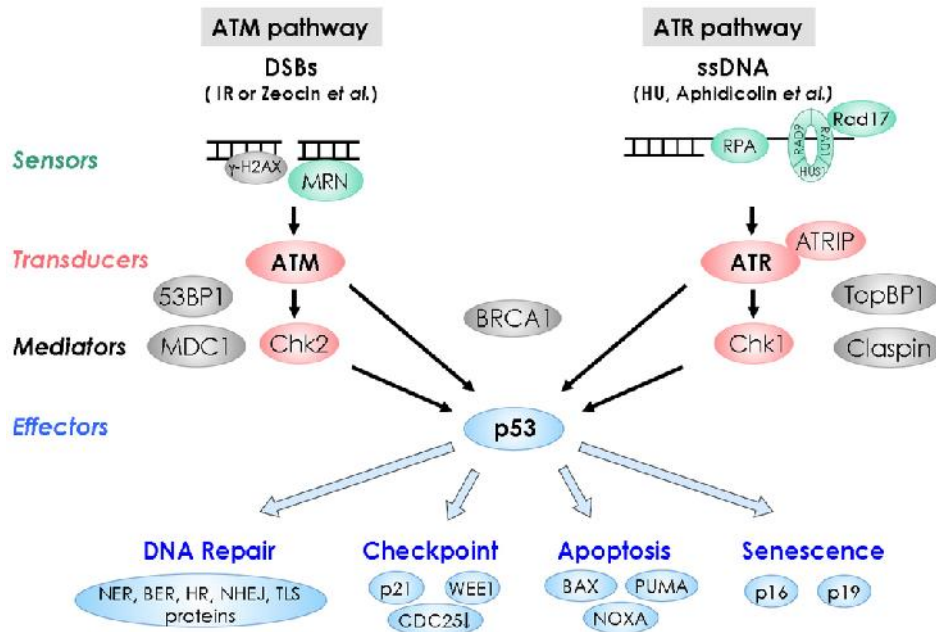
## علائم هشداردهنده بلع در سندرم لوئیس بار

- (1) خفگی یا سرفه در هنگام خوردن غذا و یا نوشیدن
- (2) افزایش وزن در طول سنین رشد
- (3) سرازیر شدن آب بیش از حد نرمال بدن
- (4) صرف وعده‌های غذا بیش از 40-45 دقیقه
- (5) جویدن دشوار مواد غذایی و یا مشکلات در نوشیدن مایعات
- (6) افزایش در فرکانس یا مدت زمان تنفس و یا مشکلات تنفسی
- (7) افزایش عفونت ریه



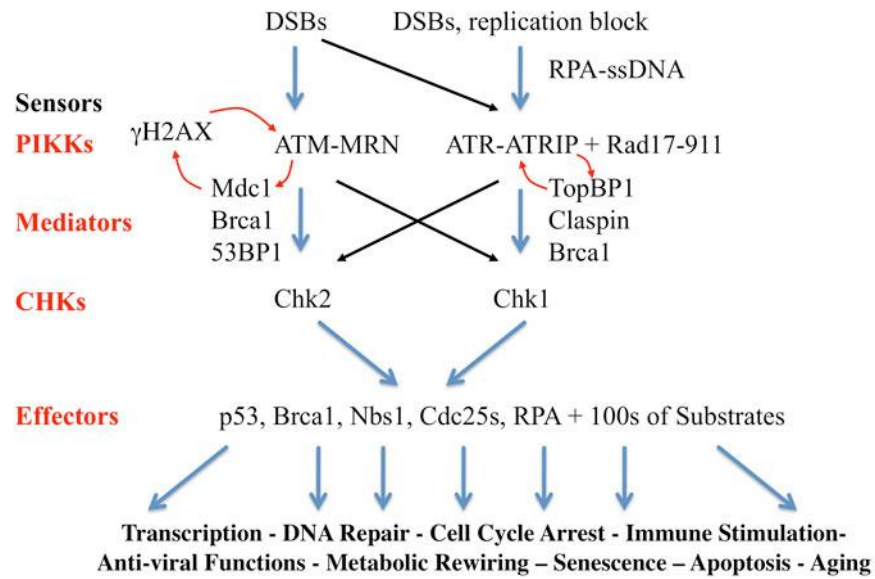
### پاتوفیزیولوژی سندرم لوئیس بار

آتاکسی تلانژیکتازی یا سندرم لوئیس بار، به عنوان سندرم بی‌ثباتی ژنوم که اختلال در ترمیم DNA و پاسخ به آسیب DNA ایجاد می‌کند، شناخته می‌شود. شیمی‌درمانی و رادیوتراپی می‌توانند باعث DSBs یا آسیب مولکول DNA و سیستم‌های پاسخ‌رسان به آن شوند که در سندرم لوئیس بار شدت آن نیز افزایش پیدا می‌کند.

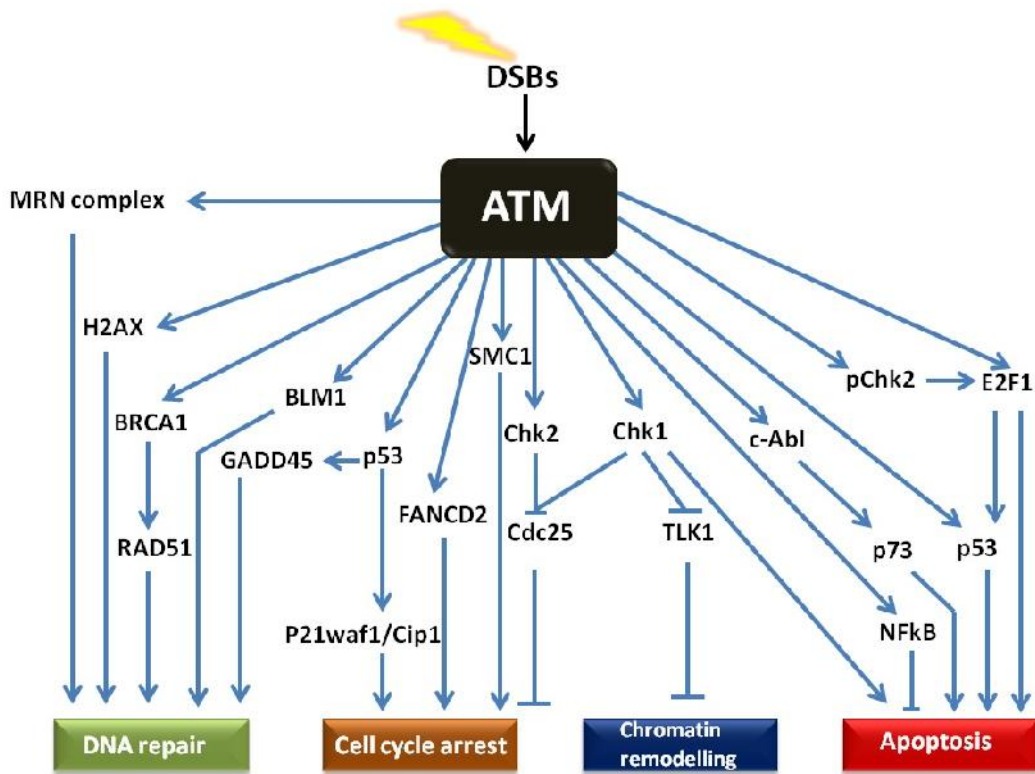




## The Human DNA Damage Response: A Protein Kinase Cascade



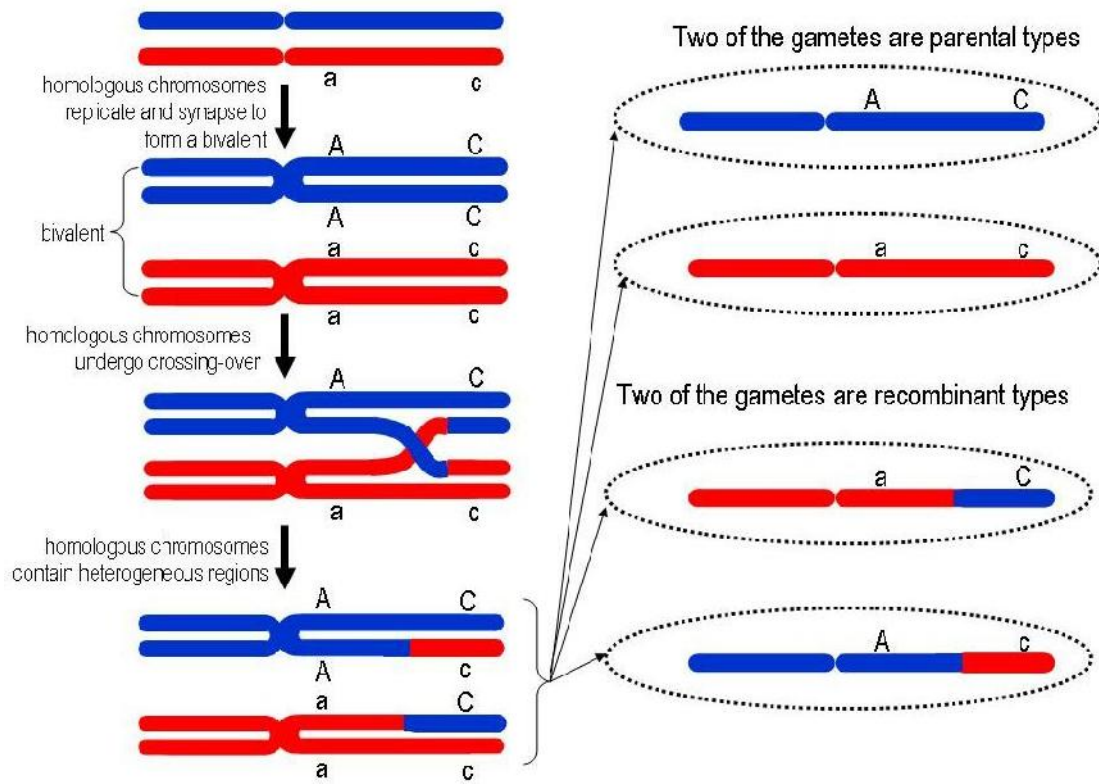
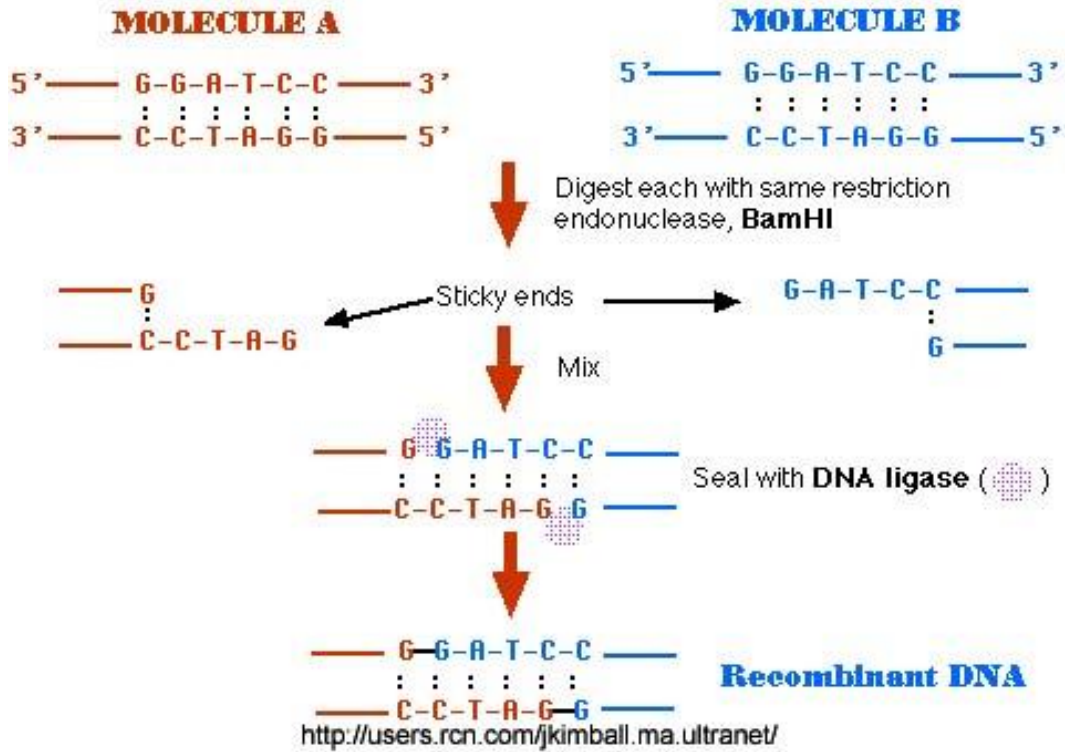
جهش در ژن ATM منجر به توقف چرخ سلولی (عدم سنتز مولکول جدید DNA) شده و همین امر باعث غیرفعال کردن پروتئین‌های مارک‌دار شده به منظور ترمیم مولکول DNA خواهد شد. اگر آسیب مولکول DNA بیش از حد شدید باشد، ژن ATM مرگ فیزیولوژیک سلولی (آپوپتوزیس) را برای از بین بردن سلول آسیب‌دیده و جلوگیری از ناپایداری ژنومی در پیش می‌گیرد.



### اختلالات غدد جنسی در سندرم لوئیس بار

ناباروری اغلب به عنوان یک مشخصه ناپایدار در افراد مبتلا به آتاکسی تلانژیکتازی یا همان سندرم لوئیس بار مشهود است، در حالی که این حالت در موش رت که دارای سندرم لوئیس بار است نیز به صورت قطعی و پایدار است. برای توصیف دقیق تر در انسان، می توان ادعا کرد که اختلال باروری به آتروفی غدد جنسی مربوط می شود، بنابراین جهش در ژن ATM می تواند باعث اختلال در نوترکیبی مولکول DNA شده و تقسیم جنسی میوز را برای تولید اسپرم و آماده سازی تخمک جهت فرآیند لقاح، دچار اختلال کند.

# Making Recombinant DNA (rDNA)

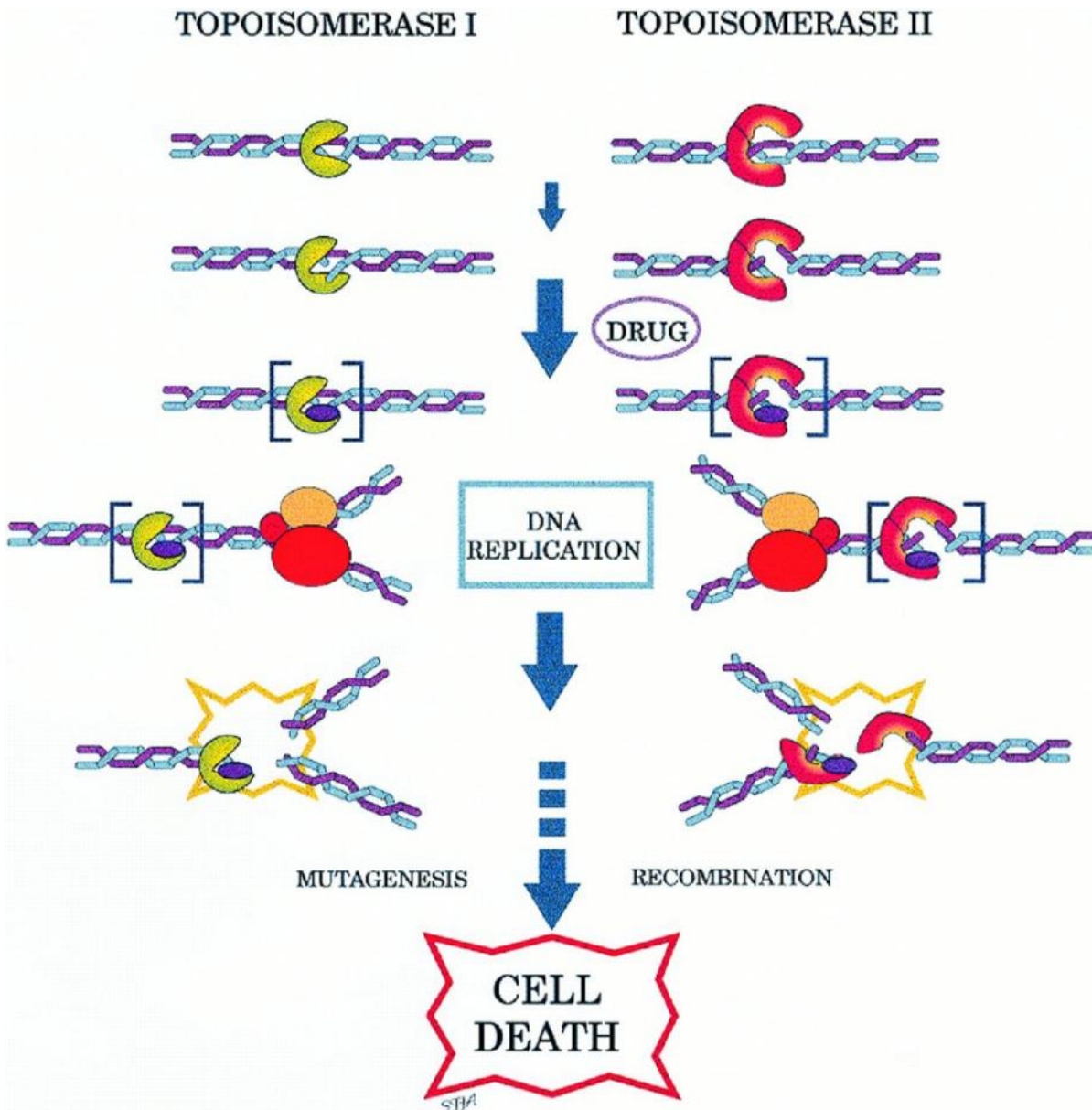


## اختلال نورون‌ها در سندرم لوئیس بار

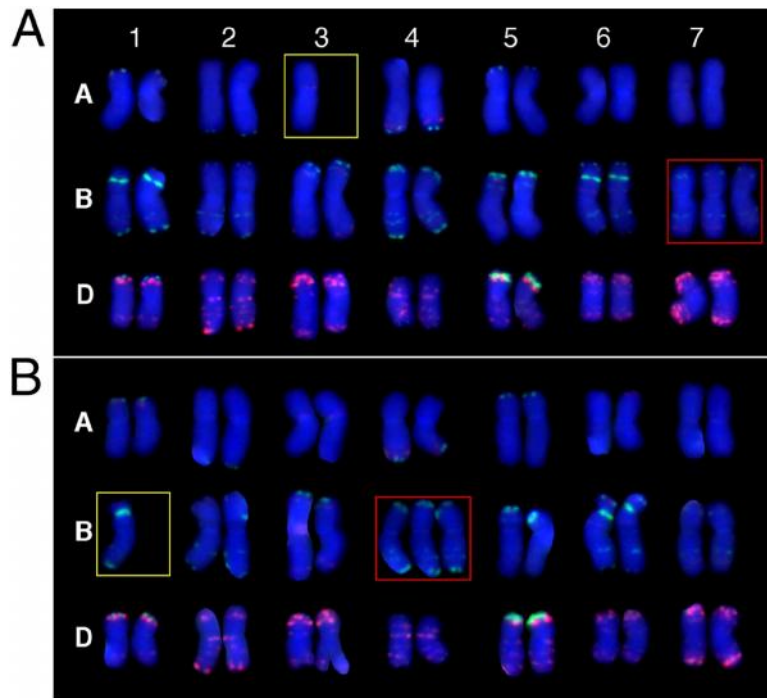
ارتباط نورون‌ها با سندرم لوئیس بار یا آتاکسی تلانژیکتازی عبارتند از:

(a) پاسخ معیوب DNA آسیب‌دیده در سلول‌های عصبی که می‌تواند باعث اختلال در سلول‌های عصبی شود.

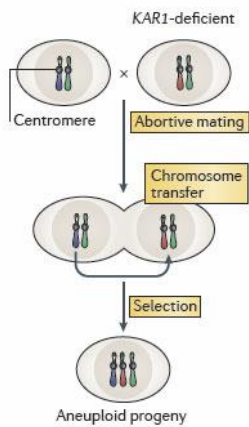
(b) رونویسی نافرجام از جمله کمپلکس توپوایزومراز 1



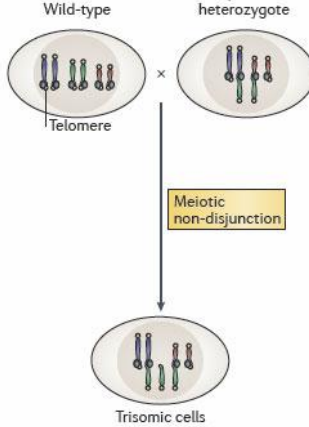
(c) بروز آنیوپلوئیدی (مضرب ناصحیح از سطح پایه کروموزومی)



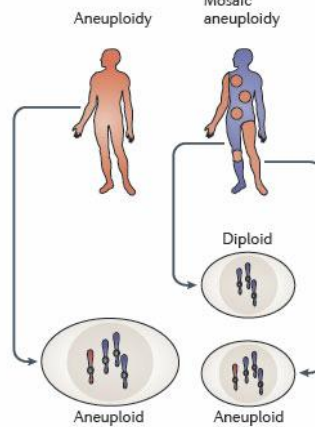
Yeast  
**a**



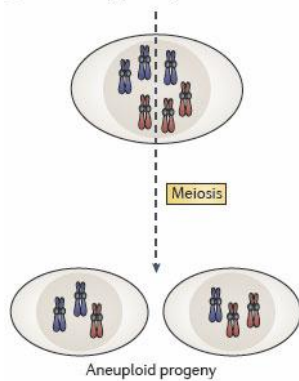
Mouse  
**c**



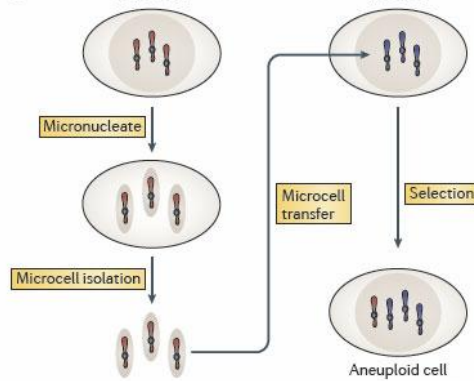
Human  
**d**



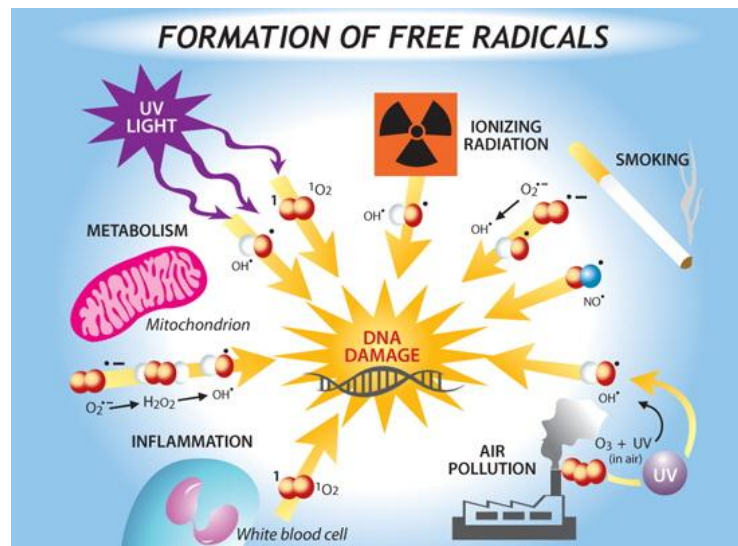
**b** Homozygous triploid strain



**e**

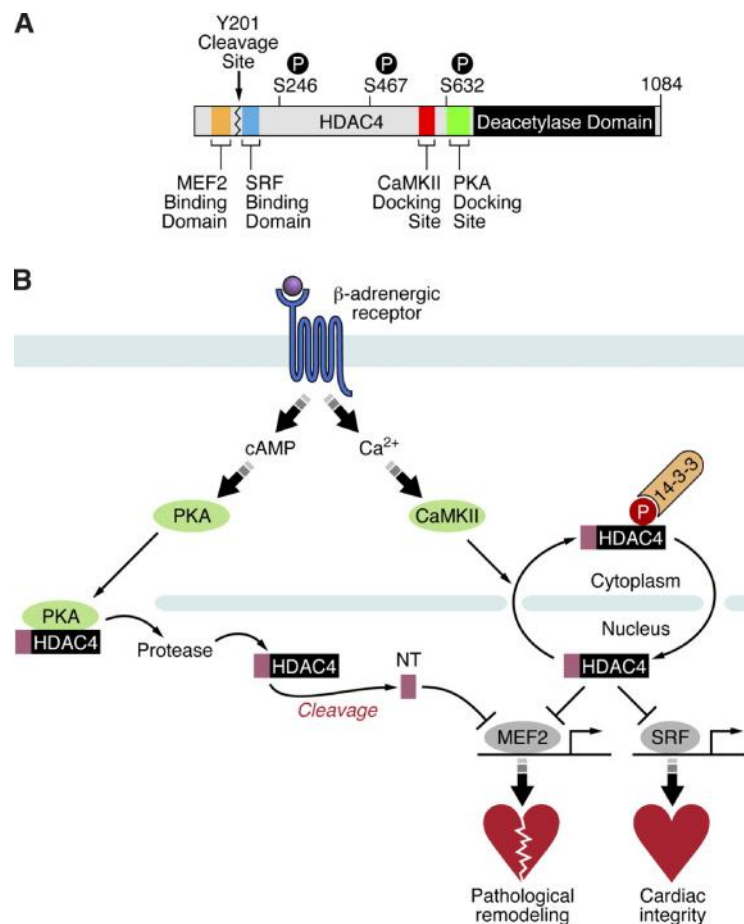


(d) استرس اکسیداتیو (عامل برهم‌زننده تعادل میان تولید رادیکال‌های آزاد و دفاع آنتی‌اکسیدانی)

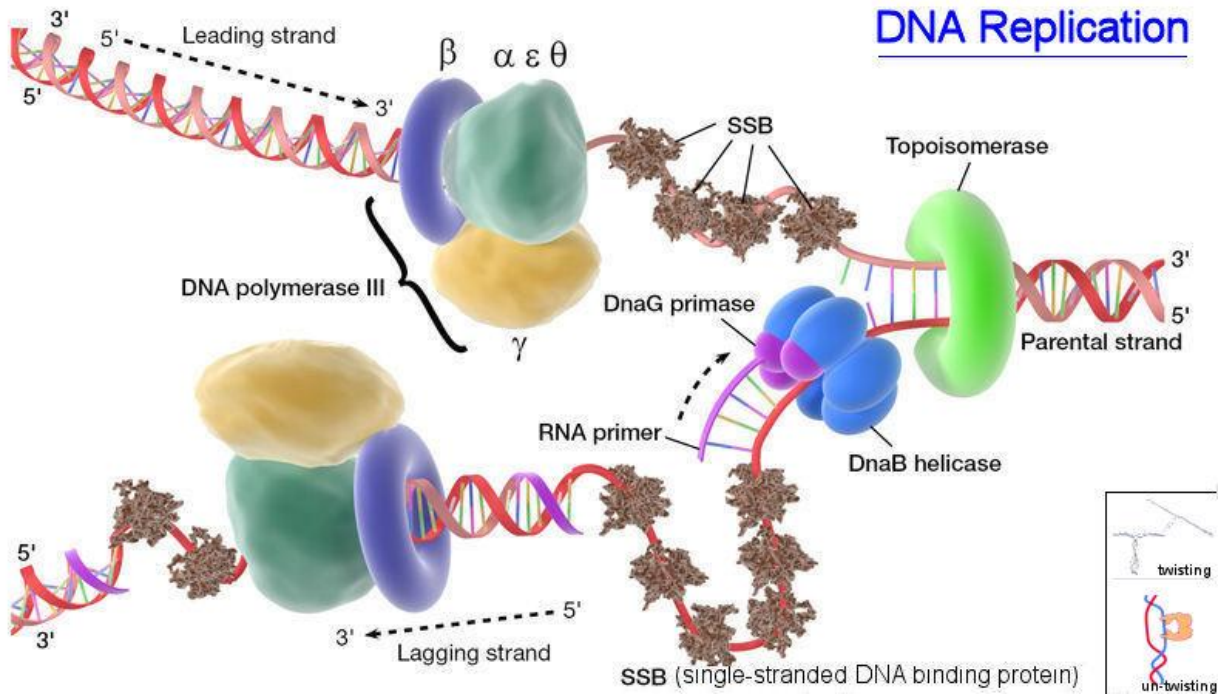


(e) نامناسب بودن چرخه سلولی در تقسیم میتوزی نوروها

(f) اختلال در نظم سیناپسی / ویزیولی و اختلال در نظم HDAC4

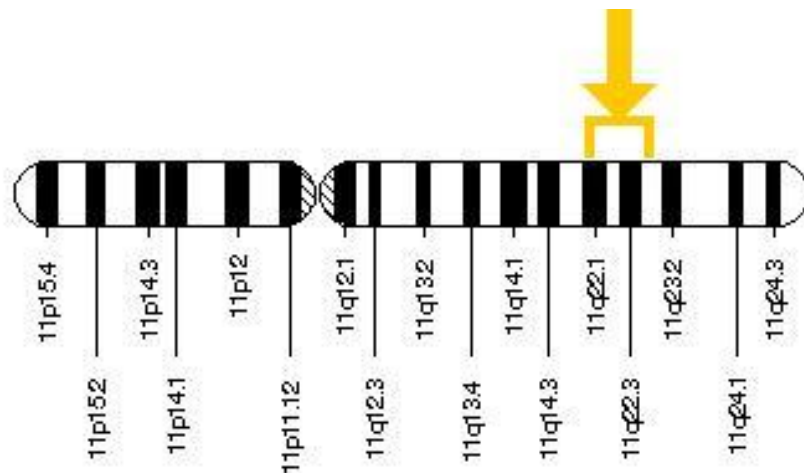


لازم به ذکر است که آسیب مخچه و از دست دادن سلول‌های پورکنژ و گرانول، در افراد مبتلا به سندرم لوئیس‌بار دیده می‌شود.



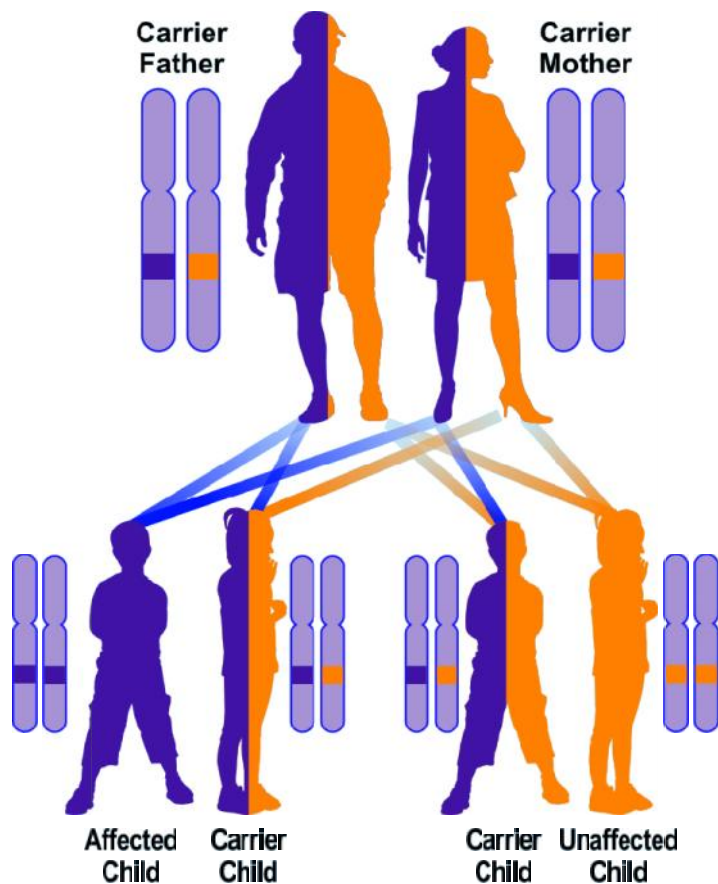
### ژنتیک مولکولی سندرم لوئیس‌بار

سندرم لوئیس‌بار یا آتاکسی تلانژیکتازی، در اثر جهش در ژن ATM که در بازوی بلند کروموزوم شماره 11 به صورت 11q23.1 و 11q22.1 مستقر است، ایجاد می‌شود.



سندرم لوئیس بار از الگوی توارثی اتوزومال مغلوب پیروی می‌کند. جهش در ژن ATM منجر به ناهنجاری در نورون‌های عصبی و پاسخ نامناسب در ترمیم مولکول DNA هنگام رونویسی می‌شود. فرکانس این بیماری در حدود 1 در هر 40000 و یا 1 در هر 100000 تولد تخمین زده می‌شود.

## Autosomal Recessive



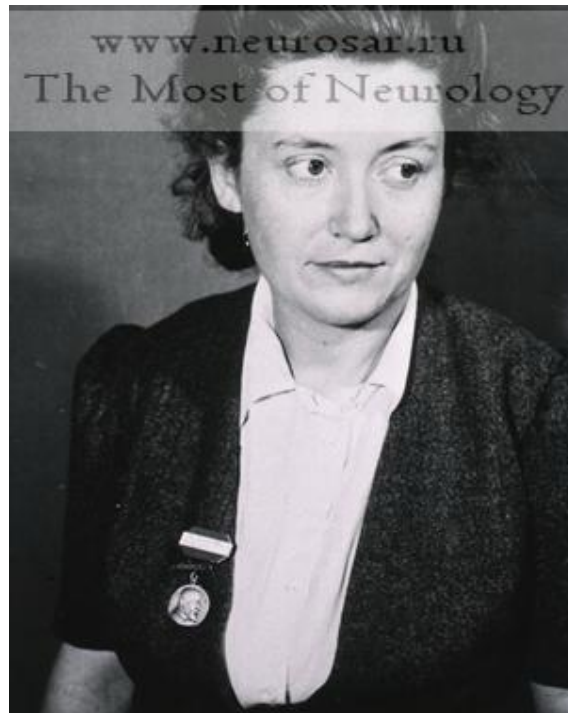
### پیش‌آگهی در سندرم لوئیس بار

امید به زندگی افراد مبتلا به سندرم لوئیس بار (آتاکسی تلانژیکتازی)، بسیار متغیر است و بطور متوسط حدوداً 25 سال می‌باشد. دو علت شایع در مرگ‌ومیر مبتلایان سندرم لوئیس بار شامل بیماری مزمن ریوی (حدوداً 30% موارد) و سرطان (حدوداً 30% موارد) می‌باشد و 40% مابقی مربوط به اختلالات نورون‌ها و سلول‌های عصبی (فلج مغزی) و اختلال در بلع یا دیسفاژی است.

### تاریخچه سندرم لوئیس بار (آتاکسی تلانژیکتازی)



آتاكسى تلانژيكتازى اولين بار در ژوئن سال 1995 توسط دكتور يوسف شيلوح متخصص ژنتيك انسانى از دانشگاه تل آويو اسرئيل، در مؤسسه تحقيقات بين المللى (NHGRI) گزارش گرديد، اما اولين بيماران مبتلا به آتاكسى تلانژيكتازى در سال 1926 توسط، پزشك داخلى به نام لاديسلاو سيلابا و متخصص مغز و اعصاب، دكتور كميل هنرى توصيف شد. در سال 1941، دكتور دنيس لوئيس بار متخصص مغز و اعصاب يك دختر 9 ساله با آتاكسى مخچه، عقب ماندگى ذهنى و تلانژيكتازى دو طرفه چشم را گزارش كرد ولى چون نتوانست اين بيمارى را بطور كامل از بيان ژنتيك مولكولى، تفسير كند اشاره دقيقى به علت شناسى اين بيمارى نكرد. بهر حال نام بيمارى آتاكسى تلانژيكتازى به دليل توضيحات بيشتر نسبت به ساير متخصصين در زمان خودش، به نام دكتور دنيس لوئيس بار شناخته مى شود.



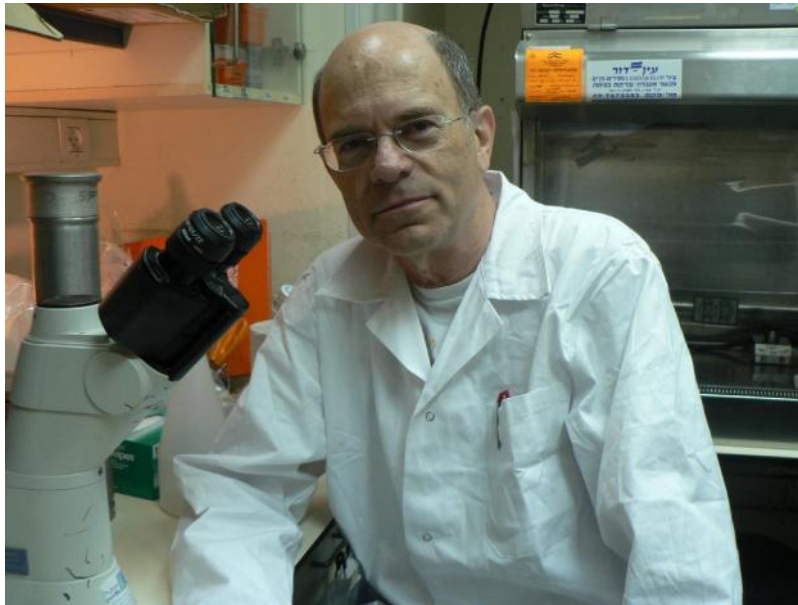
تصوير دكتور دنيس لوئيس بار متخصص مغز و اعصاب در سال 1941



تصویر پزشک متخصص داخلی لادیسلاو سیلابا (1895-1967)



تصویر دکتر کمیل هنری متخصص مغز و اعصاب، پروفیسور در نورولوژی (1868-1930)



تصویر دکتر یوسف شیلوح متخصص ژنتیک انسانی دانشگاه تل آویو اسرائیل، رهبر تیم بین‌المللی محققان در مؤسسه تحقیقاتی ژنوم انسانی (NHGRI) آمریکا

## References;

1. D. Louis-Bar. Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques à disposition naevoïde et des troubles cérébelleux. *Confinia Neurologica* 1941; 4: 32-42.
2. Boder E. (1985). "Ataxia-telangiectasia: an overview.". *Kroc Foundation series* **19**: 1–63.
3. Savitsky K.; Bar-Shira A.; Gilad S.; Rotman G.; Ziv Y.; Vanagaite L.; Tagle D. A.; Smith S.; Uziel T.; Sfez S.; Ashkenazi M.; Pecker I.; Frydman M.; Harnik R.; Patanjali S. R.; Simmons A.; Clines G. A.; Sartiel A.; Gatti R. A.; Chessa L.; Sanal O.; Lavin M. F.; Jaspers N. G.; Taylor A. M.; Arlett C. F.; Miki T.; Weissman S. M.; Lovett M.; Collins F. S.; Shiloh Y. (Jun 23 1995). "A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase.". *Science* **268** (5218): 1749–53.
4. Shiloh Y.; Kastan M. B. (2001). "ATM: genome stability neuronal development and cancer cross paths.". *Advances in cancer research* **83**: 209–54.
5. Crawford T. O. (December 1998). "Ataxia telangiectasia.". *Seminars in pediatric neurology* **5** (4): 287–94.
6. Crawford T. O.; Mandir A. S.; Lefton-Greif M. A.; Goodman S. N.; Goodman B. K.; Sengul H.; Lederman H. M. (Apr 11 2000). "Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia.". *Neurology* **54** (7): 1505–9.
7. Cabana M. D.; Crawford T. O.; Winkelstein J. A.; Christensen J. R.; Lederman H. M. (July 1998). "Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia.". *Pediatrics* **102** (1 Pt 1): 98–100.
8. Nowak-Wegrzyn A.; Crawford T. O.; Winkelstein J. A.; Carson K. A.; Lederman H. M. (April 2004). "Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia". *The Journal of pediatrics* **144** (4): 505–11.
9. Reiman A.; Srinivasan V.; Barone G.; Last J. I.; Wootton L. L.; Davies E. G.; Verhagen M. M.; Willemsen M. A.; Weemaes C. M.; Byrd P. J.; Izatt L.; Easton D. F.; Thompson D. J.; Taylor A. M. (Aug 9 2011).
10. Thompson D.; Duedal S.; Kirner J.; McGuffog L.; Last J.; Reiman A.; Byrd P.; Taylor M.; Easton D. F. (Jun 1 2005). "Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers.". *Journal of the National Cancer Institute* **97** (11): 813–22.
11. Renwick A.; Thompson D.; Seal S.; Kelly P.; Chagtai T.; Ahmed M.; North B.; Jayatilake H.; Barfoot R.; Spanova K.; McGuffog L.; Evans D. G.; Eccles D.; Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK); Easton D. F.; Stratton M. R.; Rahman N. (August 2006). "ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles.". *Nature Genetics* **38** (8): 873–5.

12. Paller A. S.; Massey R. B.; Curtis M. A.; Pelachyk J. M.; Dombrowski H. C.; Leickly F. E.; Swift M. (December 1991). "Cutaneous granulomatous lesions in patients with ataxia-telangiectasia.". *The Journal of pediatrics* **119** (6): 917–22.
13. McGrath-Morrow S. A.; Gower W. A.; Rothblum-Oviatt C.; Brody A. S.; Langston C.; Fan L. L.; Lefton-Greif M. A.; Crawford T. O.; Troche M.; Sandlund J. T.; Auwaerter P. G.; Easley B.; Loughlin G. M.; Carroll J. L.; Lederman H. M. (September 2010). "Evaluation and management of pulmonary disease in ataxia-telangiectasia.". *Pediatric pulmonology* **45** (9): 847–59.
14. Lefton-Greif M. A.; Crawford T. O.; Winkelstein J. A.; Loughlin G. M.; Koerner C. B.; Zahurak M.; Lederman H. M. (February 2000). "Oropharyngeal dysphagia and aspiration in patients with ataxia-telangiectasia.". *The Journal of pediatrics* **136** (2): 225–31.
15. Farr A. K.; Shalev B.; Crawford T. O.; Lederman H. M.; Winkelstein J. A.; Repka M. X. (December 2002). "Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia.". *American journal of ophthalmology* **134** (6): 891–6.
16. Savitsky K.; Bar-Shira A.; Gilad S.; Rotman G.; Ziv Y.; Vanagaite L.; Tagle D. A.; Smith S.; Uziel T.; Sfez S.; Ashkenazi M.; Pecker I.; Frydman M.; Harnik R.; Patanjali S. R.; Simmons A.; Clines G. A.; Sartiel A.; Gatti R. A.; Chessa L.; Sanal O.; Lavin M. F.; Jaspers N. G.; Taylor A. M.; Arlett C. F.; Miki T.; Weissman S. M.; Lovett M.; Collins F. S.; Shiloh Y. (Jun 23 1995). "A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase.". *Science* **268** (5218): 1749–53.
17. Kurz E. U.; Lees-Miller S. P. (Aug–Sep 2004). "DNA damage-induced activation of ATM and ATM-dependent signaling pathways.". *DNA repair* **3** (8-9): 889–900.
18. Dar I.; Biton S.; Shiloh Y.; Barzilai A. (Jul 19 2006). "Analysis of the ataxia telangiectasia mutated-mediated DNA damage response in murine cerebellar neurons.". *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **26** (29): 7767–74.
19. Valentin-Vega Y. A.; Maclean K. H.; Tait-Mulder J.; Milasta S.; Steeves M.; Dorsey F. C.; Cleveland J. L.; Green D. R.; Kastan M. B. (Feb 9 2012).
20. Bakkenist C. J.; Kastan M. B. (Jan 30 2003). "DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation.". *Nature* **421** (6922): 499–506.
21. Kanu N.; Behrens A. (Nov 15 2008). "ATMINstrating ATM signalling: regulation of ATM by ATMIN.". *Cell cycle (Georgetown Tex.)* **7** (22): 3483–6.
22. Shiloh Y. (March 2003). "ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity.". *Nature Reviews Cancer* **3** (3): 155–68.

23. Barlow C.; Hirotsune S.; Paylor R.; Liyanage M.; Eckhaus M.; Collins F.; Shiloh Y.; Crawley J. N.; Ried T.; Tagle D.; Wynshaw-Boris A. (Jul 12 1996). "Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia.". *Cell* **86** (1): 159–71.

24. Plug A. W.; Peters A. H.; Xu Y.; Keegan K. S.; Hoekstra M. F.; Baltimore D.; de Boer P.; Ashley T. (December 1997). "ATM and RPA in meiotic chromosome synapsis and recombination.". *Nature Genetics* **17** (4): 457–61.

25. Lumsden J. M.; McCarty T.; Petiniot L. K.; Shen R.; Barlow C.; Wynn T. A.; Morse III H. C.; Gearhart P. J.; Wynshaw-Boris A.; Max E. E.; Hodes R. J. (Nov 1 2004).