

PATOGENEZA ZESPOŁU COFFINA I LOWRY'EGO*

PATHOGENESIS OF COFFIN-LOWRY SYNDROME

Dorota JURKIEWICZ, Ewa POPOWSKA,
Małgorzata KRAJEWSKA-WALASEK

Zakład Genetyki Medycznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”,
Warszawa

Streszczenie: Zespół Coffina i Lowry'ego (CLS, MIM#303600) jest chorobą (semi-) dominującą sprzężoną z chromosomem X. U osób płci męskiej choroba przebiega pod postacią niepełnosprawności intelektualnej znacznego stopnia z charakterystycznym fenotypem twarzy i dłoni oraz ze zmianami w układzie kostno-stawowym. U osób płci żeńskiej nasilenie objawów jest zmienne. Zespół Coffina i Lowry'ego w większości przypadków jest wywołany mutacjami w genie *RSK2* (*RPS6KA3*), zlokalizowanym na chromosomie X w regionie p22.2. Gen *RSK2* koduje białko RSK2 należące do rodziny kinaz serynowo-treoninowych, działających w szlaku przekazywania sygnału MAPK/ERK. Białko RSK2 jest zbudowane z 740 aminokwasów i składa się z dwóch domen o aktywności kinaz. Białka RSK biorą udział w różnych procesach odpowiedzialnych za podziały i różnicowanie komórkowe oraz odpowiedź komórki na stres i apoptozę. Dotychczas w genie *RSK2* zidentyfikowano około 130 różnych mutacji u 160 pacjentów z zespołem Coffina i Lowry'ego. Dwie trzecie zidentyfikowanych mutacji powoduje przedwczesne wprowadzenie kodonu terminacji translacji, co prowadzi do braku funkcjonalnej kinazy serynowo-treoninowej. Osiemdziesiąt procent wszystkich zidentyfikowanych mutacji pojawiło się *de novo*. Wykrywalność mutacji w genie *RSK2* wynosi około 40%. Charakterystyczna dla zespołu Coffina i Lowry'ego niepełnosprawność intelektualna wynika z braku funkcjonalnego białka RSK2 w szlaku przekazywania sygnału MAPK/ERK, biorącym udział w tworzeniu nowych połączeń synaptycznych i kształtowaniu pamięci długotrwałej. Za powstawanie wad w układzie szkieletowym odpowiedzialne są zaburzenia w fosforylacji czynnika transkrypcyjnego ATF4.

Słowa kluczowe: zespół Coffina i Lowry'ego (CLS), gen *RSK2*, białko RSK2, mutacje, szlak przekazywania sygnału MAPK/ERK.

Summary: Coffin-Lowry syndrome (CLS, MIM#303600) is an X-linked semidominant disorder. In males disorder is characterized by severe mental retardation with distinctive phenotype of face and hands, and with abnormalities in osteoarticular system. In females the intensity of symptoms is variable. Coffin-Lowry syndrome is caused in the majority of cases by mutations in the *RSK2* gene (*RPS6KA3*) located in Xp22.2 region. The *RSK2* gene encodes for RSK2 protein that belongs to a family of serine-threonine kinases acting in the MAPK/ERK signalling pathway. RSK2 protein consists of 740 amino acids and is composed of two kinase domains. RSK proteins are involved in various processes responsible for cellular

*Praca przygotowana w ramach projektu MNiSW nr 0624/P01/2006/31 (N40103131/0624).

proliferation and differentiation, cellular stress response, and apoptosis. Up to now about 130 different mutations in the *RSK2* gene in 160 patients with Coffin-Lowry syndrome have been identified. Two-thirds of the identified mutations cause the premature introduction of a termination codon, leading to the absence of the functional serine-threonine kinase. Eighty percent of all identified mutations appeared *de novo*. The detectability of mutations in the *RSK2* gene is about 40%. Mental retardation characteristic for Coffin-Lowry syndrome is caused by the absence of the functional RSK2 protein in the MAPK/ERK signalling pathway, involved in creating new synaptic junctions and long-term memory modeling. Abnormalities in the phosphorylation of the transcription factor ATF4 are responsible for creating defects in skeletal system.

Key words: Coffin-Lowry syndrome (CLS), *RSK2* gene, RSK2 protein, mutations, MAPK/ERK signalling pathway.

WPROWADZENIE

Zespół Coffina i Lowry'ego (CLS, MIM#303600) jest chorobą (semi-) dominującą sprzężoną z chromosomem X [6, 29]. Dokładna częstość występowania CLS jest nieznana, ale szacuje się ją na 1:50000–1:100000 urodzeń [45]. U osób płci męskiej choroba przebiega pod postacią niepełnosprawności intelektualnej znacznego stopnia z charakterystycznym fenotypem twarzy i dłoni, uogólnionym obniżeniem napięcia mięśniowego oraz ze zmianami w układzie kostno-stawowym. Dymorfizm twarzy obejmuje wysunięte czoło, hiperteloryzm, opadające w dół szpary powiekowe, płaski grzbiet nosa i szerokie usta z pełnymi wargami. Dłonie pacjentów z CLS są szerokie, z miękkimi, zwężającymi się ku końcowi palcami. Inne cechy kliniczne to: niski wzrost (95%), deformacje klatki piersiowej (80%), kifoza i/lub skolioza (80%). W niektórych przypadkach występuje padaczka, dysfunkcja zastawki mitralnej i głuchota czuciowo-nerwowa. U osób płci żeńskiej nasilenie objawów jest zmienne. U jednych obserwuje się obecność jedynie pojedynczych objawów lub niemal prawidłowego fenotypu, a u innych wystąpienie pełnoobjawowego zespołu [21].

GEN *RSK2* ODPOWIEDZIALNY ZA CLS

Wykonana w roku 1988 przez Hanauera i współpracowników analiza sprzężeń pozwoliła zlokalizować locus związany z CLS w regionie 22.2 na krótkim ramieniu chromosomu X [20]. W roku 1996 wykazano, że mutacje w genie *RSK2*, mapującym się w tym regionie, są odpowiedzialne za występowanie zespołu Coffina i Lowry'ego [46].

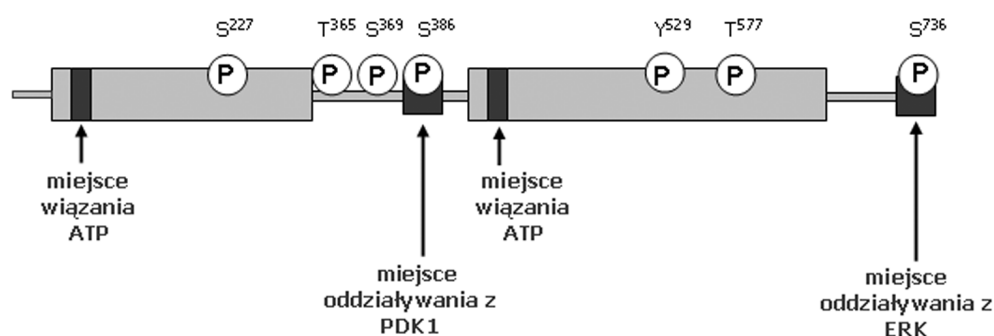
Gen *RSK2* (*RPS6KA3*) składa się z 22 egzonów kodujących dwa transkrypty o wielkości 3,5 i 8,4 tysięcy par zasad [23]. Transkrypty *RSK2* są wykrywane we wszystkich dojrzałych tkankach i narządach, a największe ich ilości stwierdzono w mięśniach szkieletowych, mózdzku oraz płacie potylicznym i czołowym mózgu [51]. U płodu transkrypty *RSK2* wykryto w kresomózgowiu, mózdzku, hipokampie, zawiązkach szczęki, uchu wewnętrznym, wątrobie i płucach [17].

BIAŁKO RSK2 I JEGO ROLA W SZLAKU PRZEKAŹNICTWA MAPK/ERK

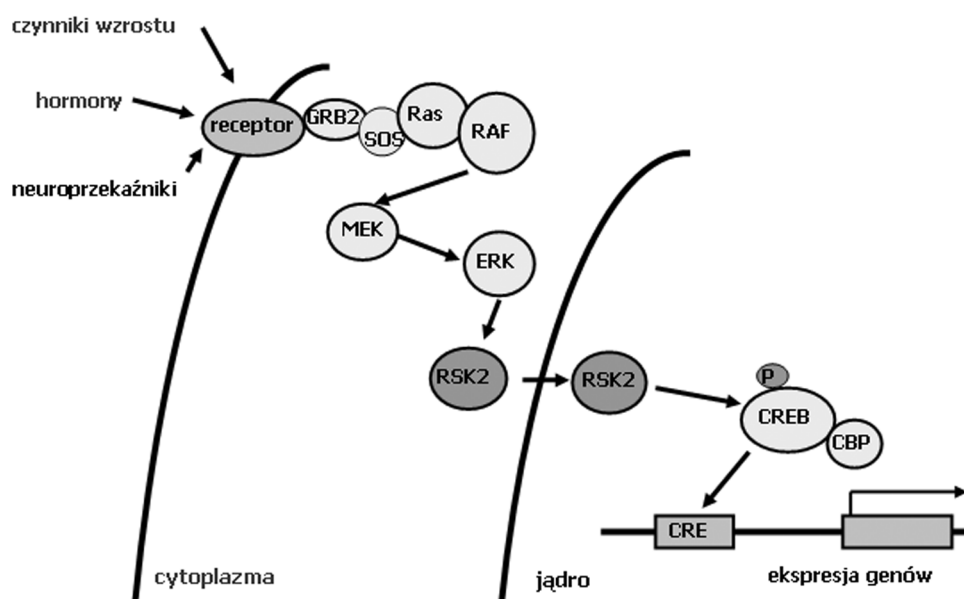
Białko RSK2 (ang. *ribosomal S6 kinase2*) należy do rodziny kinaz serynowo-treoninowych. U człowieka zidentyfikowano dotychczas 4 białka (RSK1–RSK4) należące do tej rodziny. Białka RSK są kodowane przez cztery różne geny zlokalizowane na chromosomach 1p (*RSK1*), Xp22.2 (*RSK2*), 6q27 (*RSK3*), Xq21 (*RSK4*) i wykazują 75–80% homologii [18].

Białko RSK2 jest zbudowane z 740 aminokwasów i składa się z dwóch domen o aktywności kinazy, regionu łączącego te domeny i krótkich fragmentów N- i C-końcowych (ryc. 1). N-końcowa domena z aktywnością kinazy jest spokrewniona z grupą kinaz typu AGC i jest odpowiedzialna za fosforylację substratów białka RSK2. C-końcowa domena kinazy wykazuje podobną budowę do kinazy zależnej od Ca^{2+} /kalmoduliny (CaMK) i uczestniczy w aktywacji N-końcowej kinazy [21]. C-końcowa domena o aktywności kinazy zawiera region tworzący α -helisę, która zapobiega autofosforylacji RSK2 przy braku stymulacji zewnętrznej [39].

Białko RSK2 działa w szlaku przekazywania MAPK/ERK (ang. *Mitogen Activated Protein Kinase/Extracellular Regulated Kinase*) (ryc. 2). Szlak ten jest aktywowany w odpowiedzi na różne bodźce zewnątrzkomórkowe, np. stymulację insuliną, czynnikami wzrostu, neuroprzekaznikami lub promieniowaniem UV. Pod wpływem tych sygnałów następuje aktywacja odpowiedniego receptora w błonie komórkowej. Następnie białka GRB2-SOS są rekrutowane do kompleksu receptora, co prowadzi do aktywacji Ras, a następnie aktywacji kolejno RAF, MEK i ERK. W końcowym odcinku szlaku białko ERK aktywuje białko RSK2 poprzez fosforylację co najmniej sześciu miejsc (ryc. 1). Białko ERK wiąże się do C-końca białka RSK2 i fosforyluje serynę-369 i treoninę-365, zlokalizowane w regionie łączącym, oraz treoninę-577 umiejscowioną w C-końcowej domenie kinazy, co prowadzi do aktywacji kinazy. Fosforylacja domeny C-końcowej wzmacnia aktywność kinazy w domenie N-końcowej poprzez autofosforylację seryny-386 zlokalizowanej w regionie



RYCINA 1. Budowa białka RSK2, miejsca fosforylacji oznaczono literą P



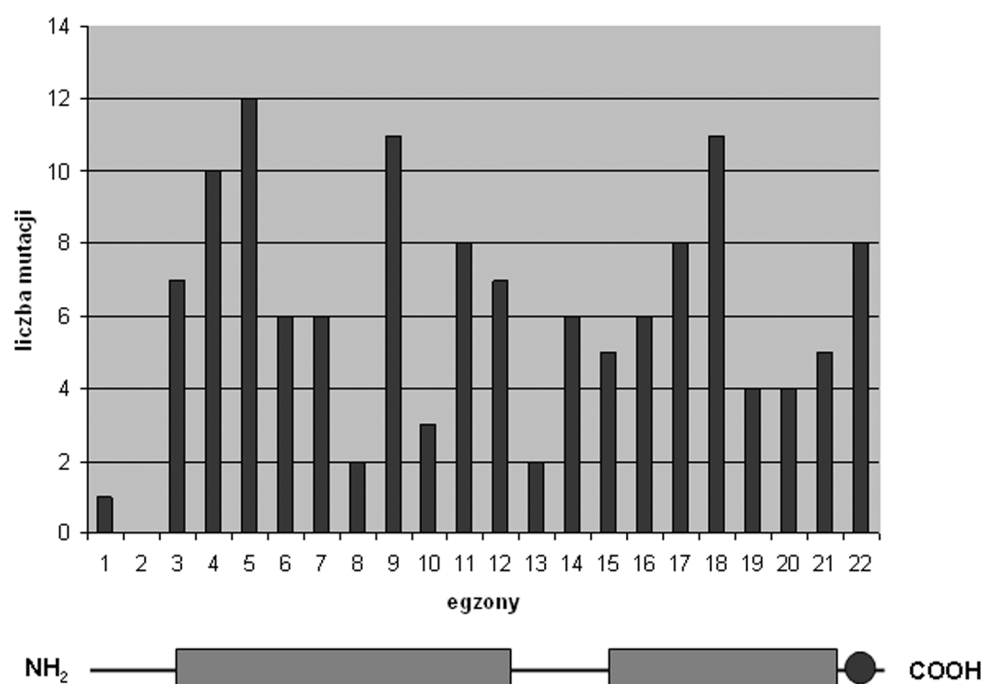
RYCINA 2. Szlak przekazywania MAPK/ERK. Oddziaływanie różnych bodźców zewnątrzkomórkowych aktywuje receptor, do którego łączą się białka GRB2-SOS. Kompleks ten aktywuje białko Ras, a następnie aktywowane są białka RAF, MEK, ERK i RSK2. Aktywny RSK2 przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie wpływa na regulację ekspresji genów poprzez fosforylację różnych substratów, np. CREB. Skróty: GRB2 (ang. *growth factor receptor bound 2*), SOS (czynnik wymiany, ang. *son of sevenless*), Ras (rodzina hydrolaz GTP), RAF (kinaza serynowo-treoninowa), MEK (ang. *mitogen activated protein kinase kinase*), ERK (ang. *extracellular regulated kinase*), RSK2 (ang. *ribosomal S6 kinase 2*), CREB (ang. *cAMP response element binding protein*), CBP (ang. *CREB binding protein*), CRE (ang. *cAMP regulated element*), P – fosforan

łączącym. Fosforylacja seryny-386 umożliwia przyłączenie się białka PDK1 (ang. *3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1*) do białka RSK2, po czym następuje fosforylacja seryny-227 w N-końcowej domenie RSK2 przez białko PDK1. W końcowym etapie dochodzi do autofosforylacji seryny-736 zlokalizowanej w C-końcowej domenie białka RSK2, co prowadzi do odłączenia się białka ERK od RSK2. Ostatnio wykazano, że w procesie aktywacji białka RSK2 dodatkowo uczestniczy kinaza tyrozynowa Src, która pod wpływem działania EGF (ang. *epidermal growth factor*) fosforyluje tyrozynę-529 białka RSK2, ułatwiając wiązanie się ERK do RSK2 (ryc. 1) [25]. Aktywowane białko RSK2 przemieszcza się z cytozolu do jądra komórkowego, gdzie reguluje ekspresję genów poprzez fosforylację różnych substratów, np. histonu H3 oraz czynników transkrypcyjnych, takich jak ATF4 (ang. *activating transcription factor 4*) oraz CREB (ang. *cAMP response element binding protein*) [8, 16, 41, 49]. Fosforylacji podlegają treoniny i seryny wchodzące w skład konserwowanych motywów aminokwasowych Arg/Lys-X-Arg-X-X-Ser/Thr lub Arg-Arg-X-Ser/Thr w substratach kinazy RSK2 [16, 21].

Białka RSK biorą udział w różnych procesach, takich jak: podziały i różnicowanie komórkowe, odpowiedź komórki na stres i apoptoza [3]. Mutacje w genie *RSK2* zostały zidentyfikowane u pacjentów z zespołem Coffina i Lowry'ego. Ponadto zaobserwowano nadmierną ekspresję tego genu w komórkach raka piersi [42], podejrzewa się go również o związek z rozwojem raka prostaty [5]. Delecja genu *RSK4* związana jest z wystąpieniem niepełnosprawności intelektualnej [50], natomiast geny *RSK1* i *RSK3* dotychczas nie zostały powiązane z żadną chorobą. Wiele innych genów kodujących białka szlaku MAPK/ERK lub białka będące regulatorami tego szlaku jest zaangażowanych w patogenezę różnych chorób. Na przykład mutacje w genach *RAS* i *BRAF* są odpowiedzialne za występowanie wielu rodzajów nowotworów [32]. Mutacje w genie *NF1* prowadzą do nerwiakowłóknikowatości (neurofibromatozy), choroby charakteryzującej się obecnością nowotworów pochodzenia nerwowego [10]. Mutacje w genach *PTPN11* i *RAF1* są identyfikowane w zespole wad wrodzonych LEOPARD [35]. Mutacje w genach *PTPN11*, *KRAS*, *SOS*, *RAF1* są odpowiedzialne za zespół Noonana, mutacje w genach *KRAS*, *BRAF*, *MEK1*, *MEK2* są identyfikowane w zespole sercowo-twarzowo-skórnym (CFC), natomiast mutacje w genie *HRAS* uczestniczą w patogenezie zespołu Costello. Wspólnym objawem tych trzech zespołów jest skłonność do występowania nowotworów i obecność niepełnosprawności intelektualnej [1, 28, 34, 40].

MUTACJE W GENIE *RSK2*

Dotychczas zidentyfikowano około 130 różnych mutacji w genie *RSK2* u 160 pacjentów z zespołem Coffina i Lowry'ego [11, 12, 14, 15, 21, 23, 30, 31, 33, 37, 46, 48, 52, <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/chimbio/diag/coffin/>]. Około 35% zmian stanowią mutacje zmiany sensu, pozostałe to mutacje przesuwające ramkę odczytu (30%), mutacje zaburzające wycinanie intronów (20%) i mutacje typu „stop kodon” (15%). Wykryto tylko cztery duże delecje obejmujące od jednego do czterech egzonów (delecja egzonu 3, egzonów 3–4, 6–7, 11–14) genu *RSK2*. Ponadto zidentyfikowano jedną dużą duplikację obejmującą cztery egzony (17–20) genu *RSK2* [37]. W jednej rodzinie wykryto insercję skróconego elementu LINE-1 w pozycji –8 intronu 3, która zmieniła specyficzność sekwencji akceptorowej wycinania intronów i prowadziła do usunięcia egzonu [31]. Mutacje są zlokalizowane na obszarze całego genu (poza egzonom drugim), przy czym 54% mutacji jest usytuowanych w segmencie kodującym domenę N-kończącą, a tylko 32% mutacji występuje w segmencie kodującym domenę C-kończącą (ryc. 3). Osiem mutacji wykryto w obszarze kodującym region łączący obie domeny kinazowe, zaangażowany w regulację aktywności białka *RSK2*, a osiem innych mutacji wykryto na końcu 3' genu, kodującym region wiążący białko ERK z kinazą *RSK2*. Większość mutacji wykrytych w genie *RSK2* jest specyficzna dla rodziny (ang. *private mutation*). Dziewiętnaście mutacji zostało wykrytych w więcej niż jednej rodzinie, w tym jedna



RYCINA 3. Rozkład mutacji w genie *RSK2* u pacjentów z zespołem Coffina i Lowry'ego. Pod wykresem przedstawiono schemat białka *RSK2*. Prostokąty przedstawiają domeny białka, czarne koło przedstawia miejsce oddziaływania z ERK

taka sama mutacja wystąpiła w czterech rodzinach, siedem mutacji znaleziono w trzech rodzinach, a jedenaście mutacji zidentyfikowano w dwóch rodzinach. Dziesięć z tych mutacji powtarzalnych to jednonukleotydowe substytucje, zlokalizowane w miejscach powtórzeń dwunukleotydów CpG.

Osiemdziesiąt procent mutacji pojawia się *de novo*. Tak wysoka częstość występowania mutacji sporadycznych jest bardzo rzadko obserwowana w zespołach związanych z chromosomem X i do tej pory nie udało się znaleźć wytłumaczenia dla tego zjawiska. W dwóch rodzinach wykazano obecność mozaikowości germinacyjnej [22, 24].

Prawie dwie trzecie mutacji zidentyfikowanych w genie *RSK2* powoduje przedwczesne wprowadzenie kodonu terminacji translacji, co objawia się brakiem funkcjonalnej kinazy serynowo-treoninowej. Do tego typu zmian mogą prowadzić jednonukleotydowe podstawienia, a także delecje, insercje lub duplikacje. W 35% przypadków dochodzi do podstawienia jednego aminokwasu przez inny, niespecyficzny aminokwas w tworzonym fragmencie białka w wyniku jednonukleotydowych substytucji. Większość tego typu mutacji zmienia strukturę miejsc fosforylacji, regionów wiążących ATP i miejsca przyłączania białka ERK, co zaburza prawidłowe funkcjonowanie kinazy *RSK2*.

Dotychczasowe badania korelacji między rodzajem mutacji a nasileniem i różnorodnością objawów choroby wykazały, że w przypadku niektórych mutacji typu

zmiany sensu kodonu występują znacznie łagodniejsze objawy choroby w porównaniu z większością mutacji powodujących wprowadzenie przedwczesnego kodonu terminacji translacji. Na przykład mutacja c.566T>A (p.Ile189Lys) została zidentyfikowana u dwóch braci z wyjątkowo łagodną formą CLS [30]. Jednakże w kilku rodzinach, w których kilku członków było obciążonych chorobą, zaobserwowano dużą zmienność objawów, co sugeruje wpływ dodatkowych czynników modyfikujących fenotyp CLS [21].

Wykrywalność mutacji w genie *RSK2* wynosi około 40%. Brak obecności mutacji u pozostałych 60% pacjentów tłumaczy się ograniczeniami technicznymi metod używanych do identyfikacji mutacji oraz możliwością występowania mutacji w intronach lub regionie promotorowym genu *RSK2*. Rozważa się również udział innych genów w patogenezie CLS (np. genu *RSK4*) [12, 21, 52].

MECHANIZM POWSTAWANIA ZESPOŁU COFFINA I LOWRY'EGO

Mechanizm, za pomocą którego mutacje w genie *RSK2* prowadzą do powstania objawów zespołu Coffina i Lowry'ego, nie jest do końca poznany. Patogeny charakter mutacji identyfikowanych w CLS może wynikać z utraty funkcji zmutowanego allela lub z dominującego negatywnego wpływu uszkodzonego białka *RSK2*.

Niepełnosprawność intelektualna jest główną cechą charakteryzującą pacjentów z CLS, co wskazuje, że białko *RSK2* pełni istotną rolę w rozwoju i funkcjonowaniu centralnego układu nerwowego. O doniosłej roli białka *RSK2* w funkcjach poznawczych mózgu może świadczyć fakt, że gen *RSK2* ulega największej ekspresji w strukturach mózgu zaangażowanych w procesy uczenia się i tworzenia pamięci, takich jak: mózdzek, hipokamp, kora nowa [51]. Dowodzą tego także badania prowadzone na myszach z unieczynnionym genem *Rsk2*, które wykazały zaburzenia w procesach uczenia się i tworzenia pamięci długotrwałej [38]. Obrazowanie MRI u niektórych pacjentów z CLS wykazało nieprawidłowości strukturalne w istocie białej mózgu, przy czym stopień uszkodzeń korelował ze stopniem niepełnosprawności intelektualnej. Obserwacje te mogą sugerować, że produkt genu *RSK2* odgrywa ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu tego regionu mózgu i jest zaangażowany nie tylko w tworzenie pamięci długotrwałej, ale także w inne fizjologiczne funkcje mózgu, a obserwowane nieprawidłowości mogą być odpowiedzialne za opóźnienie umysłowe w zespole Coffina i Lowry'ego [48].

Wpływ białka *RSK2* na funkcje poznawcze mózgu tłumaczy się jego działaniem w szlaku przekazywania sygnału MAPK/ERK, biorącym udział w tworzeniu nowych połączeń synaptycznych i kształtowaniu pamięci długotrwałej [8]. Ważną funkcję pełni w tym szlaku czynnik transkrypcyjny CREB, który, jak wykazano w doświadczeniach *in vitro*, jest substratem kinazy *RSK2*. Czynnikiem CREB reguluje ekspresję różnych genów poprzez wiązanie się do elementów regulatorowych w DNA znanych jako CRE (ang. *cAMP*

regulated element), zlokalizowanych w regionach 5' tych genów. Wiele genów podlegających regulacji przez CREB koduje białka biorące udział w tworzeniu połączeń synaptycznych i pamięci. Są to między innymi: czynnik neurotroficzny pochodzący z mózgu, czynnik transkrypcyjny C/EBP β (ang. *CCAAT-enhancer binding protein β*) oraz aktywator zewnątrzkomórkowej proteazy plazminogenu tkankowego (tPA) [2, 19, 36, 44]. Ostatnie badania prowadzone na hodowlach neuronów szczurzych wykazały, że szlak przekazywania MAPK/ERK bierze udział w stymulacji białka MEF2C (ang. *myocyte-enhancer factor 2C*) przez neurotrofiny. Białko MEF2C odrywa ważną rolę w procesie ochrony rozwijających się neuronów i do jego aktywacji niezbędna jest fosforylacja seryny-192 przez białko RSK2 [47].

Przez wiele lat za główną funkcję białka RSK2 uważano fosforylację czynnika transkrypcyjnego CREB. Jednak ostatnie badania wykazały, że ważniejszą rolę w aktywacji czynnika CREB pełni białko MSK (ang. *mitogen- and stress-activated kinase*), które, podobnie jak RSK2, jest aktywowane przez ERK i którego substratem jest czynnik transkrypcyjny CREB [4, 7, 18].

Najnowsze badania ujawniły, że białko RSK2 może odgrywać ważną rolę w szlaku MAPK/ERK nie tylko poprzez swoją aktywność kinazy, ale także może wpływać na aktywność ERK poprzez ujemne sprzężenie zwrotne, prawdopodobnie za pomocą oddziaływania typu białko-białko. Przypuszcza się, że ta funkcja białka RSK2 może pełnić istotniejszą rolę w komórce niż zdolność RSK2 do fosforylacji różnych substratów [4, 26, 27]. Już we wcześniejszych doniesieniach pokazywano, że w komórkach pochodzących od pacjentów z CLS obserwuje się podwyższony poziom aktywności ERK [43]. Te odkrycia rzucają nowe światło na rolę białka RSK2 w zespole Coffina i Lowry'ego i sugerują, że objawy kliniczne w tym zespole mogą być spowodowane nadmierną aktywnością ERK.

Badacze zajmujący się molekularnym podłożem zespołu Coffina i Lowry'ego długo nie mogli poznać mechanizmu powstawania wad w układzie szkieletowym u pacjentów z CLS. Podejrzewano, że do powstawania deformacji kostnych mogą prowadzić zaburzenia w transkrypcji czynnika c-Fos, będącego *in vitro* substratem kinazy RSK2, który bierze udział w regulacji procesu różnicowania osteoblastów podczas rozwoju organizmu [9]. Jednak doświadczenia przeprowadzone na modelu mysim z nieczynnym genem *Rsk2* pokazały, że brak białka RSK2 nie zaburza ekspresji genu *c-fos* [13]. Skłoniło to do poszukiwania innego substratu kinazy RSK2 odpowiedzialnego za zmiany kostne w CLS. W 2004 roku na modelu mysim wykazano, że jednym z substratów kinazy RSK2 jest czynnik transkrypcyjny ATF4, którego obecność jest niezbędna w prawidłowym procesie różnicowania komórek kościotwórczych. Ponadto stwierdzono, że białka RSK2 i ATF4 regulują na poziomie transkryptu syntezę kolagenu typu I, który stanowi główny składnik substancji międzykomórkowej kości [49]. Powyższe odkrycia wskazują, że brak fosforylacji czynnika ATF4 przez białko RSK2 może przyczyniać się do powstawania nieprawidłowości w układzie szkieletowym u pacjentów z CLS.

Badania nad patogenezą zespołu Coffina i Lowry'ego wskazują na istotną rolę białka RSK2 działającego w szlaku przekazywania MAPK/ERK na rozwój i funkcjonowanie mózgu oraz rozwój układu szkieletowego. Dalsze badania tego

niezwykle istotnego szlaku przekazywania pozwolą na pogłębienie wiedzy o molekularnym podłożu niepełnosprawności intelektualnej i powiązanie zaburzeń tego szlaku z innymi chorobami uwarunkowanymi genetycznie.

LITERATURA

- [1] AOKI Y, NIIHORI T, KAWAME H. Germline mutations in HRAS proto oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005; **37**(10): 1038–1040.
- [2] ATHOS J, IMPEY S, PINEDA VV, CHEN X, STORM DR. Hippocampal CRE-mediated gene expression is required for contextual memory formation. *Nat Neurosci* 2002; **5**(11): 1119–1120.
- [3] BLENIS J. Signal transduction via the MAP kinases; proceed at your own RSK. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**: 5889–5892.
- [4] CLARK CJ, MCDADE DM, O'SHAUGHNESSY CT, MORRIS BJ. Contrasting roles of neuronal Msk1 and Rsk2 in Bad phosphorylation and feedback regulation of Erk signalling. *J Neurochem* 2007; **102**: 1024–1034.
- [5] CLARK DE, ERRINGTON T, SMITH JA, FRIERSON H, WEBER MJ, LANNIGAN DA. The serine/threonine protein kinase, p90 ribosomal S6 kinase, is an important regulator of prostate cancer cell proliferation. *Cancer Res* 2005; **65**: 3108–3116.
- [6] COFFIN GS, SIRIS E, WEGIENKA LC. Mental retardation with osteocartilaginous anomalies. *Am J Dis Child* 1966; **112**: 205–213.
- [7] DARRAGH J, SOLOAGA A, BEARDMORE VA, WINGATE AD, WIGGIN GR, PEGGIE M, ARTHUR JS. MSKs are required for the transcription of the nuclear orphan receptors Nur77, Nurr1 and Nor1 downstream of MAPK signalling. *Biochem J* 2005; **390**: 740–759.
- [8] DAVIS S, LAROCHE S. Mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated kinase signalling and memory stabilization: a review. *Genes Brain Behav* 2006; **5** (Suppl 2): 61–72.
- [9] DE CESARE D, JACQUOT S, HANAUER A, SASSONE-CORSI P. Rsk-2 activity is necessary for epidermal growth factor-induced phosphorylation of CREB protein and transcription of c-fos gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 12202–12207.
- [10] DE LUCA A, BOTTILLO I, DASDIA MC, MORELLA A, LANARI V, BERNARDINI L, DIVONA L, GIUSTINI S, SINIBALDI L, NOVELLI A, TORRENTE I, SCHIRINZI A, DALLAPICCOLA B. Deletions of NF1 gene and exons detected by multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet* 2007; **44**: 800–808.
- [11] DELAUNOY JP, ABIDI F, ZENIOU M, JACQUOT S, PANNETIER S, ZACKAI E, YOUNG I, MANDEL JL, SASSONE-CORSI P, HANAUER A. Mutations in the X-linked RSK2 gene (*RPS6KA3*) in patients with Coffin-Lowry syndrome. *Hum Mutat* 2001; **17**: 103–116.
- [12] DELAUNOY JP, DUBOS A, MARQUES P, HANAUER A. Identification of novel mutations in the RSK2 gene (*RPS6KA3*) in patients with Coffin-Lowry syndrome. *Clin Genet* 2006; **70**: 161–166.
- [13] DUFRESNE SD, BJORBAEK C, EL-HASCHIMI K, ZHAO Y, ASCHENBACH WG, MOLLER DE, GOODYEAR LJ. Altered extracellular signal-regulated kinase signaling and glycogen metabolism in skeletal muscle from p90 ribosomal S6 kinase 2 knockout mice. *Mol Cell Biol* 2001; **21**: 81–87.
- [14] FALCO M, ROMANO C, ALBERTI A, GRECO D, SCUDERI C, AVOLA E, FAILLE P, BELII S, TOLMIE J, AMATA S, FICHERA M. Identification of novel mutations in patients with Coffin-Lowry syndrome by a denaturing HPLC-based assay. *Clin Chem* 2005; **51**: 2356–2358.
- [15] FIELD M, TARPEY P, BOYLE J, EDKINS S, GOODSHIP J, LUO Y, MOON J, TEAGUE J, STRATTON MR, FUTREAL PA, WOOSTER R, RAYMOND FL, TURNER G. Mutations in the RSK2 (*RPS6KA3*) gene cause Coffin-Lowry syndrome and nonsyndromic X-linked mental retardation. *Clin Genet* 2006; **70**: 509–515.
- [16] FRODIN M, GAMMELTOFT S. Role and regulation of 90 kDa ribosomal S6 kinase (RSK) in signal transduction. *Mol Cell Endocrinol* 1999; **151**: 65–77.
- [17] GUIMIOT F, DELEZOIDE AL, HANAUER A, SIMONNEAU M. Expression of the RSK2 gene during early human development. *Gen Exp Patterns* 2004; **4**: 111–114.
- [18] HAGUE C, FRODIN M. RSK and MSK in MAP kinase signaling. *J Cell Sci* 2006; **119**: 3021–3023.

- [19] HALL J, THOMAS KL, EVERITT BJ. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat Neurosci* 2000; **3**(6): 533–535.
- [20] HANAUER A, ALEMBIK Y, GILGENKRANTZ S, MUJICA P, NIVELON-CHEVALLIER A, PEMBREY ME, YOUNG ID, MANDEL JL. Probable localization of the Coffin-Lowry locus in Xp22.2-p22.1 by multipoint linkage analysis. *Am J Med Genet* 1988; **30**: 523–530.
- [21] HANAUER A, YOUNG D. Coffin-Lowry syndrome: clinical and molecular features. *J Med Genet* 2002; **39**: 705–713.
- [22] HORN D, DELAUNOY JP, KUNZE J. Prenatal diagnosis in Coffin-Lowry syndrome demonstrates germinal mosaicism confirmed by mutation analysis. *Prenat Diagn* 2001; **21**: 1–4.
- [23] JACQUOT S, MERIENNE K, DE CESARE D, PANNETIER S, MANDEL JL, SASSONE-CORSI P, HANAUER A. Mutation analysis of the RSK2 gene in Coffin Lowry patients: extensive allelic heterogeneity and a high rate of *de novo* mutations. *Am J Hum Genet* 1998; **63**: 1631–1640.
- [24] JACQUOT S, MERIENNE K, PANNETIER S, BLUMENFELD S, SCHINZEL A, HANAUER A. Germline mosaicism in Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Hum Genet* 1998; **6**: 578–582.
- [25] KANG S, DONG S, GUO A, RUAN H, LONIAL S, KHOURY HJ, GU TL, CHEN J. EGF stimulates RSK2 activation through activation of the MEK/ERK pathway and SRC-dependent tyrosine phosphorylation of RSK2 at Y529. *J Biol Chem* 2008; **283** (8): 4652–4657.
- [26] KAPHZAN H, DORON G, ROSENBLUM K. Co-application of NMDA and dopamine-induced rapid translation of RSK2 in the mature hippocampus. *J Neurochem* 2007; **103** (1): 388–399.
- [27] KIM M, LEE JH, KOH H, LEE SY, JANG C, CHUNG CJ, SUNG JH, BLENIS J, CHUNG J. Inhibition of ERK-MAP kinase signaling by RSK during *Drosophila* development. *EMBO J* 2006; **25**: 3056–3067.
- [28] LEE ST, KI CS, LEE HJ. Mutation analysis of the genes involved in the Ras-mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in Korean patients with Noonan syndrome. *Clin Genet* 2007; **72**: 150–155.
- [29] LOWRY B, MILLER JR, FRASER FC. A new dominant gene mental retardation syndrome. Association with small stature, tapering fingers, characteristic facies, and possible hydrocephalus. *Am J Dis Child* 1971; **121**: 496–500.
- [30] MANOUVRIER-HANU S, AMIEL J, JACQUOT S, MERIENNE K, MOERMAN A, COESLIER A, LABARRIERE F, VALLEE L, CROQUETTE MF, HANAUER A. Unreported RSK2 missense mutation in two male sibs with an unusually mild form of Coffin-Lowry syndrome. *J Med Genet* 1999; **26**: 775–778.
- [31] MARTINEZ-GARAY I, BALLESTA MJ, OLTRA S, ORELLANA C, PALOMEQUE A, MOLTO MD, PRIETO F, MARTINEZ F. Intronic L1 insertion and F268S, novel mutations in *RPS6KA3* (*RSK2*) causing Coffin-Lowry syndrome. *Clin Genet* 2003; **64**: 491–496.
- [32] MCCUBREY JA, STEELMAN LS, CHAPPELL WH, STEPHEN LA, WONG EWT, CHANG F, LEHMANN B, TERRIAN DM, MILELLA M, TAFURI A, STIVALA F, LIBRA M, BASECKE J, EVANGELISTI C, MARTELLI AM, FRANKLIN RA. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2007; **1773**: 1263–1284.
- [33] NAKAMURA M, YMAGATA T, MASATO M, MOMOI Y. *RSK2* gene mutations in Coffin-Lowry syndrome with drop episodes. *Brain Dev* 2005; **27**: 114–117.
- [34] NIIHORI T, AOKI Y, NARUMI Y. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006; **38**(3): 294–296.
- [35] PANDIT B, SARKOZY A, PENNACCHIO LA, CARTA C, OISHI K, MARTINELLI S, POGNA EA, SCHACKWITZ W, USTASZEWSKA A, LANDSTROM A, BOS JM, OMMEN SR, ESPOSITO G, LEPRI F, FAUL C, MUNDEL P, LOPEZ SIGUERO G, TENCONI R, SELICORNI A, ROSSI C, MAZZANTI L, TORREBTE I, MARINO B, DIGILIO MC, ZAMPINO G, ACKERMAN MJ, DALLAPICCOLA B, TARTAGLIA M, GELB BD. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007; **39**(8): 1007–1012.
- [36] PANG PT, TENG HK, ZAITSEV E, WOO NT, SAKATA K, ZHEN S, TENG KK, YUNG WH, HEMPTSTEAD BL, LU B. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science* 2004; **306**: 487–491.
- [37] PEREIRA P, HERON D, HANAUER A. The first large duplication of the *RSK2* gene identified in a Coffin-Lowry syndrome patient. *Hum Genet* 2007; **122**(5): 541–543.
- [38] POIRIER R, JACQUOT S, VAILLEND C, SOUTTHIPHONG AA, LIBBEY M, DAVIS S, LAROCHE S, HANAUER A, WELZL H, LIPP HP, WOLFER DP. Deletion of the Coffin-Lowry syndrome gene *RSK2* in mice is associated with impaired spatial learning and reduced control of exploratory behavior. *Behav Genet* 2007; **37**: 31–50.

- [39] POTEET-SMITH CE, SMITH DA, LANNIGAN TA, FREED A, STURGILL TW. Generation of constitutively active p90 ribosomal kinase *in vivo*. Implications for the mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase family. *J Biol Chem* 1999; **274**: 22135–22138.
- [40] RODRIGUEZ-VICIANA P, TETSU O, TIDYMAN WE. Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cario-facio-cutaneous syndrome. *Science* 2006; **311** (5765): 1287–1290.
- [41] SHALIN S, REGULA E, BIRNBAUM SG, ROTH TL, LEVENSON JM, SWEATT JD. Signal transduction mechanisms in memory disorders. *Prog Brain Res* 2006; **157**: 25–41.
- [42] SMITH JA, POTEET-SMITH SE, XU Y, ERRINGTON T, HECHT S, LANNIGAN D. Identification of the first specific inhibitor of p6- ribosomal S6 kinase (RSK) reveals an unexpected role for RSK in cancer cell proliferation. *Cancer Res* 2005; **65**: 1027–1034.
- [43] SOLOAGA A, THOMSON S, WIGGIN GR, RAMPERSAUD N, DYSON MH, HAZZALIN CA, MAHADEVAN LC, ARTHUR JSC. MSK2 and MSK1 mediate the mitogen- and stress-induced phosphorylation of histone H3 and HMG-14. *EMBO J* 2003; **22**: 2788–2797.
- [44] TAUBENFELD SM, WIIG KA, MONTI B, DOLAN B, POLLONINI G, ALBERINI CM. Fornix-dependent induction of hippocampal CCAAT enhancer-binding protein β and δ Co-localizes with phosphorylated cAMP response element-binding protein and accompanies long-term memory consolidation. *J Neurosci* 2001; **21**(1): 84–91.
- [45] TOURAINE RL, ZENIOU M, HANAUER A. A syndromic form of X-linked mental retardation: the Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Pediatr* 2002; **161**: 179–187.
- [46] TRIVIER E, DE CESARE D, JACQUOT S, PANNETIER S, ZACKAI E, YOUNG I, MANDEL JL, SASSONE-CORSI P, HANAUER A. Mutations in the kinase Rsk-2 associated with Coffin-Lowry syndrome. *Nature* 1996; **384**: 567–570.
- [47] WANG Y, LIU L, XIA Z. Brain-derived neurotrophic factor stimulates the transcriptional and neuroprotective activity of myocyte-enhancer factor 2C through an ERK1/2-RSK2 signaling cascade. *J Neurochem* 2007; **102**: 957–966.
- [48] WANG Y, MARTINEZ JE, WILSON GL, HE XY, TUCK-MULLER CM, MAERTENS P, WERTELECKI W, CHEN TJ. A novel *RSK2* (*RPS6KA3*) gene mutation associated with abnormal brain MRI findings in a family with Coffin-Lowry syndrome. *Am J Med Genet* 2006; **140A**: 1274–1279.
- [49] YANG X, MATSUDA K, BIALEK P, JACQUOT S, MASUOKA HC, SCHINKE T, LI L, BRANCORSINI S, SASSONE-CORSI P, TOWNES TM, HANAUER A, KARSENTY G. ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology; implication for Coffin-Lowry syndrome. *Cell* 2004; **117**: 387–398.
- [50] YNTEMA HG, VAN DEN HELM B, KISSING J, VAN DUIJNHOFEN G, POPPELAARS F, CHELLY J, MORAINÉ C, FRYNS JP, HAMEL BC, HEILBRONNER H, PANDER HJ, BRUNNER HG, ROPERS HH, CREMERS FP, VAN BOKHOVEN H. A novel ribosomal S6-kinase (RSK4; RPS6KA6) is commonly deleted in patients with complex X-linked mental retardation. *Genomics* 1999; **15**: 332–343.
- [51] ZENIOU M, DING T, TRIVIER E, HANAUER A. Expression analysis of RSK gene family members: the RSK2 gene, mutated in Coffin-Lowry syndrome, is prominently expressed in brain structures essential for cognitive function and learning. *Hum Mol Genet* 2002; **11**: 2929–2940.
- [52] ZENIOU M, PANNETIER S, FRYNS JP, HANAUER A. Unusual splice-site mutations in the *RSK2* gene and suggestion of genetic heterogeneity in Coffin-Lowry syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; **70**: 1421–1433.

Redaktor prowadzący – Bożena Kamińska-Kaczmarek

Otrzymano: 22.05. 2008 r.

Przyjęto: 28.05. 2008 r.

Zakład Genetyki Medycznej,

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”,

Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa