

# Ska2/FAM33A: 一个参与细胞周期调控与 肿瘤发生的新基因

谢濛宇<sup>1,2</sup> 张莹<sup>1,2</sup> 张春冬<sup>1,2</sup> 卜友泉<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>重庆医科大学生物化学与分子生物学教研室, 重庆 400016;

<sup>2</sup>重庆医科大学分子医学与肿瘤研究中心, 重庆 400016)

**摘要** Ska2(spindle and KT associated 2), 也称FAM33A(family with sequence similarity 33, member A), 是一个最近鉴定的参与细胞周期调控与肿瘤发生发展的新基因。现有研究初步证实, Ska2参与组成Ska复合体, 在有丝分裂中期纺锤体检验点关闭中起重要作用; Ska2在小细胞肺癌和乳腺癌中呈现表达上调, 可通过糖皮质激素受体等途径参与细胞增殖调节和肿瘤发生发展; NF- $\kappa$ B和CREB等转录因子可能参与Ska2的表达调控。Ska2有望成为一个恶性肿瘤诊断和靶向治疗的新靶点。

**关键词** Ska2; FAM33A; 细胞周期; 肿瘤; 基因表达调控

## Ska2/FAM33A: A Novel Gene Implicated in Cell Cycle and Tumorigenesis

Xie Mengyu<sup>1,2</sup>, Zhang Ying<sup>1,2</sup>, Zhang Chundong<sup>1,2</sup>, Bu Youquan<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, ChongQing Medical University, Chongqing 400016, China;

<sup>2</sup>Molecular Medicine and Cancer Research Center, ChongQing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract** Ska2 (spindle and KT associated 2), also known as FAM33A (family with sequence similarity 33, member A), is a recently identified gene involved in cell cycle regulation and tumorigenesis. It has been demonstrated that Ska2, along with its coworkers Ska1 and Ska3, constitutes the Ska complex which plays a critical role in the maintenance of the metaphase plate and/or spindle checkpoint silencing during mitosis. RNAi-mediated Ska2 depletion results into a prolonged checkpoint-dependent delay in a metaphase-like state. Ska2 is over-expressed both in cancer cell lines and clinical samples including small cell lung cancer and breast cancer. Ska2 regulates both cell proliferation and tumorigenesis at least by interacting with glucocorticoid receptor. Ska2 overexpression increases GC transactivation whereas its knockdown decreases transactivation and prevents dexamethasone inhibition of proliferation. Several classical transcription factors including NF- $\kappa$ B and CREB regulate the expression of Ska2 mRNA by directly binding to its promoter. Intriguingly, pre-miRNA-301 is located at the first intron of Ska2 gene, and the mature miRNA-301 can further regulate Ska2 transcription via targeting the NF- $\kappa$ B and EPK/CREB pathways, thus forming positive feed-back loops. Taken together, this novel cell cycle related gene, Ska2, might serve as a novel target for the diagnosis and treatment of cancers, and thus deserves further investigation.

**Key words** Ska2; FAM33A; cell cycle; tumor; gene expression regulation

收稿日期: 2012-10-19 接受日期: 2012-11-16

国家自然科学基金(批准号: 30801356、81171879)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 023-68485991, E-mail: buyqcn@yahoo.com.cn

Received: October 19, 2012 Accepted: November 16, 2012

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.30801356, 81171879)

\*Corresponding author. Tel: +86-23-68485991, E-mail: buyqcn@yahoo.com.cn

恶性肿瘤是一种多因素诱导、多基因参与、经过多个阶段才最终形成的复杂性疾病。目前,细胞增殖失去控制被公认为是肿瘤的十大基本特征之一<sup>[1]</sup>。正常细胞的增殖被一系列细胞周期相关基因精密调控,目前已经发现有大量的细胞周期相关基因的表达异常可导致细胞周期调控失常以及细胞增殖失控进而引发恶性肿瘤的发生与发展<sup>[2-3]</sup>,如众所周知的p53<sup>[4]</sup>、E2F<sup>[5]</sup>、Chk1<sup>[6]</sup>和Rb<sup>[7]</sup>等经典癌基因或抑癌基因。Ska2(spindle and kinetochore associated complex subunit 2), 又称FAM33A(family with sequence similarity 33, member A), 则是最近发现的一个与细胞周期调控和肿瘤发生发展均密切相关的新基因<sup>[8]</sup>。本文结合本实验室的部分工作,对目前国内外Ska2基因的功能及表达调控等研究概况进行综述。

## 1 Ska2基因及其编码蛋白的结构

### 1.1 Ska2的发现

Ska2是纺锤体与动粒相关复合物(spindle and kinetochore associated complex, Ska)的一个组成蛋白(或称亚基),该复合物包括Ska1、Ska2和Ska3<sup>[9]</sup>。Hanisch等<sup>[10]</sup>在研究纺锤体相关蛋白时,发现了Ska家族的第一个成员即Ska1,并通过酵母双杂交技术进一步筛选得到一个新的能够与Ska1结合的蛋白即FAM33A,并将其重新命名为Ska2。紧随其后,Ska家族的第三个成员Ska3也几乎同时被多个研究小组发现并报道<sup>[11-12]</sup>。

现已证明,Ska1、Ska2和Ska3三者通过组成Ska

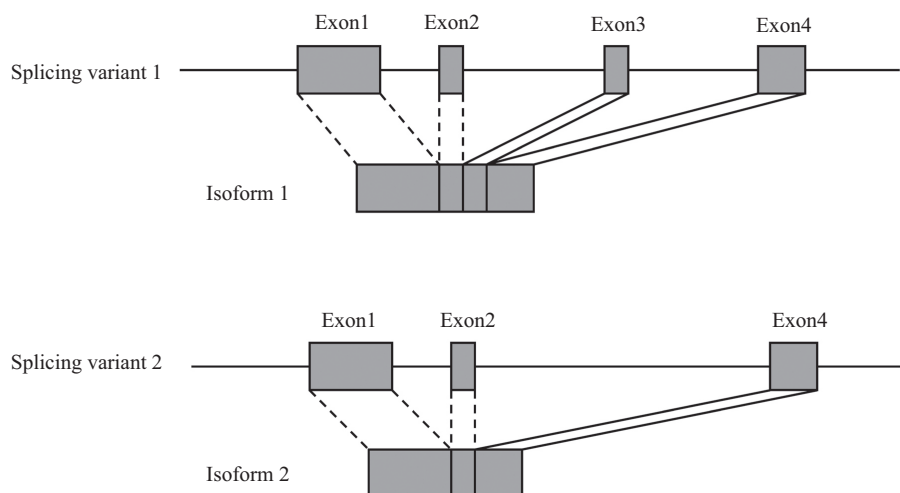
复合物,在有丝分裂中期使纺锤体微管稳定地附着在动粒(kinetochore, KT)上,从而确保有丝分裂的顺利完成<sup>[9]</sup>。

### 1.2 Ska2基因的结构

人源 Ska2基因定位于17q22,全长45 493 bp (NC\_000017.10),包含4个外显子和3个内含子(图1)。在mRNA水平上,该基因具有两个选择性剪接体(NM\_182620.3和NM\_001100595.1)。长的选择性剪接体(NM\_182620.3)约2 990 bp,对应Ska2基因的所有4个外显子,开放阅读框(open reading frame, ORF)位于277-642 bp;而短的选择性剪接体(NM\_001100595.1)则不包含第三外显子对应的序列,ORF区位于357-584 bp。此外,非常有趣的是,在Ska2基因的第一内含子区还包含有两个miRNA基因,即miR-301和miR-454<sup>[13]</sup>。

### 1.3 Ska2蛋白的结构

从一级结构上来看,Ska2 mRNA的两个选择性剪接体编码的相应蛋白异构体的序列也有所不同(图1)。长的选择性剪接体(NM\_182620.3)编码的相应蛋白异构体含有121个氨基酸残基,分子量14 kDa;而短的选择性剪接体(NM\_001100595.1)因不包含第三外显子的相应序列,故其编码的相应蛋白异构体相对较短,仅含有75个氨基酸残基,分子量8.2 kDa。因第三外显子相应序列的缺失会造成相应ORF区的框移突变,因此,Ska2的短异构体与长异构体相比,其羧基端部分的氨基酸序列也不同(图1)。

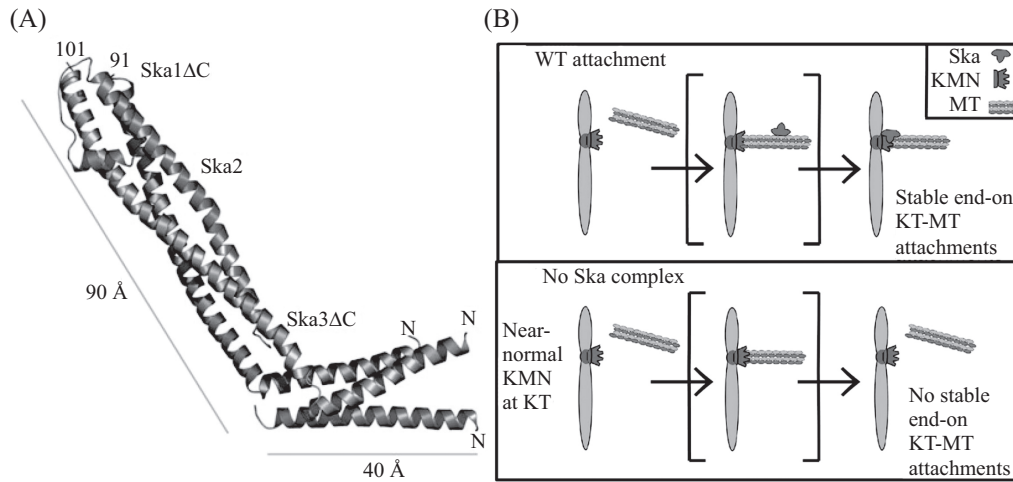


直线和矩形框分别代表内含子和外显子。

Intron and exon are represented by straight line and rectangle, respectively.

图1 Ska2基因的结构

Fig.1 The structure of Ska2 gene



A: Ska核心复合体单体蛋白结构(根据参考文献[9]修改); B: Ska复合体参与动粒-微管稳定连接(根据参考文献[12]修改), KMN代表KNL-1、Mis12和Ndc80组成的复合物, MT代表微管, KT代表动粒。

A: overall structure of the monomeric Ska core complex (modified from reference [9]); B: model for the requirement of Ska for stable KT-MT interactions (modified from reference [12]). KMN represents the complex composed by KNL-1, Mis12 and Ndc80. MT represents microtubule, KT represents kinetochore.

图2 Ska复合体分子结构及其功能  
Fig.2 The structure and function of Ska complex

目前,关于Ska2功能的研究主要针对其长的异构体。

Ska2在细胞周期中主要通过与其长的异构体结合形成Ska复合体而发挥作用, Jeyaprakash等<sup>[9]</sup>最近对包含Ska2在内的整个Ska复合体的空间结构进行了解析(图2A)。结果表明,完整的Ska复合体呈一个W形的二聚体,其单体的基本结构由Ska1的第1-99个氨基酸(amino acid, aa)区、Ska2全长序列和Ska3的第1-101 aa区组成。Ska2的N-端1-32 aa区形成螺旋,与Ska1(4-31 aa)和Ska3(2-30 aa)一起形成一个短束(short bundle), Ska2的46-93 aa区形成的螺旋与Ska1(33-87 aa)和Ska3(35-98 aa)形成一个长束(long bundle),长度约90Å。另外, Ska2的C末端102-113 aa也形成螺旋,与这个长束盘绕在一起。长短束状体之间由一个短环连接,短环由Ska2的茎环序列(15个aa)、Ska1的2个aa和Ska3的5个aa形成<sup>[9]</sup>。Ska2在该复合体中主要起类似支架的作用,维持整个Ska复合体的正确空间构象的形成<sup>[9]</sup>。

## 2 Ska2与细胞周期

经过Hanisch等<sup>[10]</sup>的系统研究,现在认为Ska2主要在细胞周期有丝分裂过程中发挥非常重要的作用,对于有丝分裂中期赤道板的维持以及纺锤体检测点的适时关闭至关重要。

在有丝分裂过程中,微管将重排形成纺锤体,

纺锤体进而带动姊妹染色单体的分离,最终使有丝分裂顺利完成。该过程的核心之处就在于纺锤体微管必须稳定地附着在染色体着丝粒两侧的动粒上。微管对动粒的这种稳定附着不仅确保了有丝分裂中期染色体排列在赤道面上形成赤道板和有丝分裂后期的姊妹染色单体的分离,而且也调节纺锤体装配检测点(spindle assembly checkpoint),该检测点主要监测所有动粒是否均被纺锤体微管完全附着以确保姊妹染色单体的进一步的同步无错分离。

而在上述过程中, Ska2参与组成Ska复合物, Ska复合物与KMN复合物(该复合物又包含KNL-1、Mis12和Ndc80三个复合物)相互配合,使纺锤体微管稳定地附着在动粒上形成动粒微管,从而确保有丝分裂的顺利完成(图2)<sup>[12]</sup>。Hanisch等<sup>[10]</sup>的研究结果表明,采用RNAi技术抑制Ska2表达后,大量细胞被停滞或延迟在有丝分裂中期,虽然细胞仍能最终完成有丝分裂,但细胞从有丝分裂前期进入后期所需的时间明显延长。进一步的研究表明,抑制Ska2表达后,动粒纤维的稳定性降低,导致个别染色体从赤道板上“逃离”;同时,抑制Ska2的表达也导致纺锤体检测点不能及时关闭。采用RNAi抑制Ska1或Ska3的表达后,同样观察到类似的细胞表型。这就说明, Ska2参与组成的Ska复合物的功能主要是维持有丝分裂中期赤道板和关闭纺锤体检测点,从而保

证细胞“适时”地完成有丝分裂中期并进入有丝分裂后期<sup>[10]</sup>。

有趣的是, Zhang等<sup>[14]</sup>最近的一项研究表明, Ska复合物在减数分裂中的作用与其在有丝分裂中的作用不同。作者发现, 在小鼠卵母细胞减数分裂过程中, Ska复合物主要定位于前M I至M II期的纺锤体微管上, 而不是像在有丝分裂过程中那样定位于动粒上并在有丝分裂前中期至后期介导动粒与微管的相互作用。进一步的功能分析发现, 在小鼠卵母细胞成熟过程中, Ska复合物在纺锤体迁移和维持减数分裂后期纺锤体的稳定性方面具有重要作用<sup>[14]</sup>。

### 3 Ska2与肿瘤

Ska2与肿瘤也密切相关, 它不仅通过调控细胞周期检验点来影响细胞增殖, 还能通过其他机制参与肺癌、乳腺癌等多种肿瘤的发生发展过程, 因此, Ska2可能在肿瘤的诊断、预后判断和靶向治疗方面具有潜在临床应用价值<sup>[13,15-16]</sup>。

#### 3.1 Ska2在肿瘤中的表达

多项研究结果业已表明, Ska2在多种肿瘤尤其是小细胞肺癌和乳腺癌中呈现表达异常<sup>[13,15-16]</sup>。Rice等<sup>[13]</sup>的结果显示, 与正常肺组织或其他细胞系相比, Ska2在多株小细胞肺癌和乳腺癌细胞系中的表达水平显著上调; 并且Ska2在乳腺癌肿瘤组织中的亚细胞定位也呈现异常, 即在乳腺癌细胞中主要定位于胞核, 而在正常乳腺组织中则定位于胞浆。Shi等<sup>[16]</sup>还发现, 在腋淋巴结阴性(lymph node negative, LNN)乳腺癌样本中, 64例中的44例显示Ska2高表达, 且Ska2 mRNA高表达与预后情况成负相关。我们通过对肺癌基因芯片数据库进行分析后也发现, 不同组织类型、不同分化程度的肺癌组织标本中Ska2的mRNA表达量有显著不同, 且Ska2 mRNA的高表达与肺癌预后成负相关(数据待发表)。

#### 3.2 Ska2在肿瘤发生发展中的作用

关于Ska2在肿瘤发生发展的分子机制, 目前初步明确, Ska2不仅可以通过调控细胞周期检验点来影响细胞增殖, 而且还可能影响细胞的其它重要生理环节。

采用RNAi技术抑制Ska2的表达后, 可发现细胞出现明显的M期阻滞和细胞增殖抑制<sup>[16]</sup>; 而Ska2表达量也可由地塞米松(Dexamethasone, Dex)、十字孢碱(Staurosporine)、佛波酯(phorbol ester)和曲古抑

菌素A(tricho-statin A, TSA)这些抑制肿瘤细胞增殖的药物处理后呈现剂量依赖性的降低, 随后细胞停止分裂, 引发凋亡<sup>[15]</sup>。这说明Ska2在细胞增殖过程中同样起着非常重要的作用。

Rice等<sup>[15]</sup>较为系统性地研究了Ska2在细胞增殖中的作用, 发现Ska2可通过参与糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)相关信号通路来调节细胞增殖。糖皮质激素(glucocorticoid, GC)因能抑制肿瘤细胞生长而被广泛用作肿瘤化疗药物。某些小细胞肺癌细胞也因本身GR缺陷而表现出对GC的耐药性<sup>[17]</sup>。Ska2通过与GR的直接相互作用而调节GR的功能及GC的细胞增殖抑制作用。过表达Ska2可导致Dex激活的GR转录激活活性得到进一步增强; 而采用RNAi技术抑制Ska2的表达后, Dex激活的GR转录激活活性和细胞增殖抑制能力均显著削弱或丧失<sup>[15]</sup>。

另外, 与对照组细胞相比, 外源过表达Ska2能显著提高IGF的促细胞增殖效应, 这就提示Ska2除了参与GR相关信号通路, 还可能调节胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGFR)相关通路, 而后者则可通过PI3K/AKT/mTOR和MAPK/ERK等多条信号通路影响细胞周期、细胞增殖及肿瘤发生发展等多种生物学过程<sup>[18-21]</sup>。事实上, 基因芯片表达谱分析结果表明, 采用RNAi抑制Ska2的表达后, 可导致一系列与细胞周期、凋亡、增殖信号转导相关的基因表达水平出现明显改变<sup>[15]</sup>。

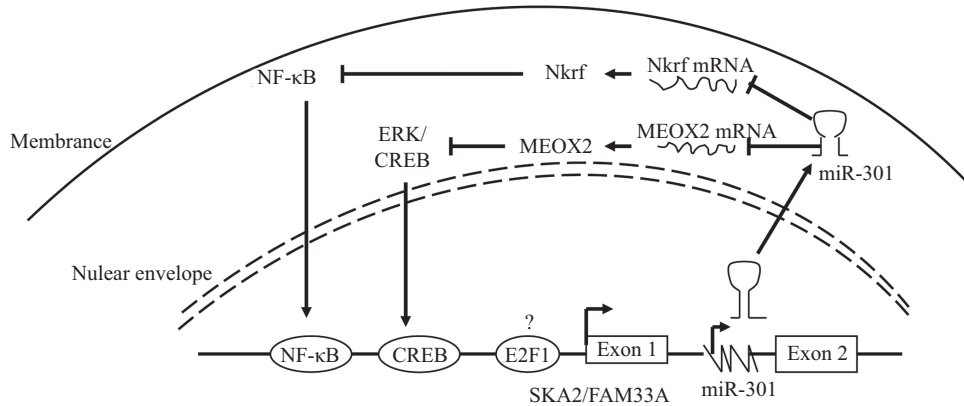
### 4 Ska2基因的表达调控

#### 4.1 Ska2基因的表达变化

如前所述, Ska2 mRNA在肿瘤中呈现异常上调, 提示一些致癌因素、癌基因或抑癌基因可能参与Ska2的基因表达调控; TNF- $\alpha$ 处理可导致Ska2表达上调; 另外, Ska2表达量也可由地塞米松、十字孢碱、佛波酯和曲古抑菌素这些抑制肿瘤细胞增殖的药物处理后呈现剂量依赖性的降低<sup>[13,15-16]</sup>。这些结果强烈提示, Ska2的表达受到严格调控, 且其表达调控的异常在细胞增殖和/或肿瘤发生过程中具有重要作用。

#### 4.2 Ska2基因的表达调控机制

目前, 关于Ska2基因表达调控的报道仍很少, 且少量的几篇报道也主要集中于其转录调控机制研究。



miR-301可通过直接靶向调控Nkrf和MEOX2而分别调节NF-κB和ERK/CREB。NF-κB可直接调节miR-301和Ska2的转录; CREB可直接调节Ska2的转录。

miR-301 regulate NF-κB and ERK/CREB by directly targeting Nkrf and MEOX2, respectively. NF-κB directly regulate transcription of miR-301 and Ska2, CREB directly regulate transcription of Ska2.

图3 Ska2基因表达调控的分子机制

Fig.3 The mechanism of expression regulation of Ska2

我们曾率先对人的Ska2基因的启动子区域进行了初步的分析和鉴定,发现其启动子区域主要定位于转录起始位点附近约590 bp的区域内<sup>[8]</sup>。转录因子结合位点分析软件表明, Ska2基因启动子区域含有典型的GC盒以及Sp1、E2F和GATA-1等潜在的转录因子结合位点,提示Sp1和E2F等转录因子可能参与Ska2基因的转录调控,而这些转录因子也恰恰与细胞增殖和细胞周期调控密切相关<sup>[22-25]</sup>。我们进一步的研究结果也表明, E2F1可能通过调节Ska2的表达而参与细胞周期和肿瘤发生发展过程(待发表数据)。非常有趣的是,该基因还恰好和我们实验室研究的一个肿瘤相关新基因PRR11(proline-rich protein 11, PRR11)在17q22区紧密相邻,提示两者可能在细胞周期进程和肿瘤发生发展过程中被协同地调控并发挥作用<sup>[8]</sup>。

此外,如前所述, Ska2基因的第一内含子区含有两个miRNA基因,即miR-301和miR-454。最近的两篇报道均提示miR-301可能在介导Ska2的转录调控方面也起着一定的作用。

Cao等<sup>[26]</sup>的研究结果表明,在肺腺癌细胞系A549中,抑制miR-301的表达可导致Ska2的表达下调。进一步分析发现, miR-301通过直接靶向调控MEOX2的表达而影响ERK/CREB通路, CREB则可直接调控Ska2的表达。抑制miR-301或Ska2的表达导致细胞有丝分裂指数增加和软琼脂克隆形成能力下降,提示miR-301和Ska2参与肿瘤发生发展过程<sup>[26]</sup>。

Lu等<sup>[13]</sup>的研究结果表明, miR-301是一个直接受NF-κB转录调控的靶基因,而NF-κB抑制因子(NF-κB-repressing factor, Nkrf)又是miR-301的一个直接靶基因,这就形成了一个正反馈回路,即miR-301通过直接抑制Nkrf的表达从而激活NF-κB,激活的NF-κB又进一步上调miR-301的表达,使NF-κB的激活得到进一步的维持或增强。作者也证实这一NF-κB激活的正反馈调节回路在胰腺癌的发生发展过程中起重要作用。该研究的数据也表明, TNF-α诱发的内源性NF-κB激活或RNAi导的NF-κB表达抑制在导致内源性miR-301表达的上调或下调的同时,同样伴随有Ska2基因表达的上调或下调<sup>[13]</sup>。这也就提示Ska2很可能也是一个直接受NF-κB转录调控的靶基因, miR-301也有可能通过调控NF-κB而调节Ska2的表达。

Ska2基因表达调控的分子机制总结见图3。

## 5 结语与展望

综上所述, Ska2基因的功能尤其是在细胞周期中的功能已经基本明确,其在肿瘤发生发展中的作用及其表达调控机制也得到了初步揭示。然而,关于Ska2基因的功能及其表达调控机制仍有许多急需深入研究的地方: (1) Ska2的短的蛋白异构体的功能有待进一步研究; (2) Ska2在肿瘤细胞中表达上调对肿瘤细胞迁移和侵袭的影响及其分子机制; (3) 大样本分析Ska2在肺癌和乳腺癌等各种类型肿瘤中的

表达水平以准确评估其在肿瘤诊断和靶向治疗中的潜在价值; (4)Ska2不同选择性剪接体的调控机制、Ska2与其相邻基因PRR11及其内含子区域包含的miR-301之间的协同调控关系及其在细胞周期与肿瘤发生发展中的作用。对这些问题的研究必将进一步拓展我们对于Ska2基因的认识, 并丰富现有的细胞周期调控、分子肿瘤学和基因表达调控理论。

### 参考文献 (References)

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646-74.
- Malumbres M, Carnero A. Cell cycle deregulation: A common motif in cancer. *Prog Cell Cycle Res* 2003; 5: 5-18.
- Williams GH, Stoeber K. The cell cycle and cancer. *J Pathol* 2011; 226(2): 352-64.
- Kuerbitz SJ, Plunkett BS, Walsh WV, Kastan MB. Wild-type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(16): 7491-5.
- Ren B, Cam H, Takahashi Y, Volkert T, Terragni J, Young RA, *et al.* E2F integrates cell cycle progression with DNA repair, replication, and G<sub>2</sub>/M checkpoints. *Genes Dev* 2002; 16(2): 245-56.
- Liu Q, Guntuku S, Cui XS, Matsuoka S, Cortez D, Tamai K, *et al.* Chk1 is an essential kinase that is regulated by Atr and required for the G<sub>2</sub>/M DNA damage checkpoint. *Genes Dev* 2000; 14(12): 1448-59.
- Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer. *Science* 1994; 266(5192): 1821-8.
- 杜刚, 卜友泉, 杨正梅, 兰欢, 崔涛, 镇磊, *et al.* 人FAM33A基因启动子的克隆与鉴定. *医学分子生物学杂志* 2009; 6(3): 219-24.
- Jeyaprakash AA, Santamaria A, Jayachandran U, Chan YW, Benda C, Nigg EA, *et al.* Structural and functional organization of the ska complex, a key component of the kinetochore-microtubule interface. *Mol Cell* 2012; 46(3): 274-86.
- Hanisch A, Sillje HH, Nigg EA. Timely anaphase onset requires a novel spindle and kinetochore complex comprising Ska1 and Ska2. *EMBO J* 2006; 25(23): 5504-15.
- Daum JR, Wren JD, Daniel JJ, Sivakumar S, McAvoy JN, Potapova TA, *et al.* Ska3 is required for spindle checkpoint silencing and the maintenance of chromosome cohesion in mitosis. *Curr Biol* 2009; 19(17): 1467-72.
- Gaitanos TN, Santamaria A, Jeyaprakash AA, Wang B, Conti E, Nigg EA. Stable kinetochore-microtubule interactions depend on the Ska complex and its new component Ska3/C13Orf3. *EMBO J* 2009; 28(10): 1442-52.
- Lu Z, Li Y, Takwi A, Li B, Zhang J, Conklin DJ, *et al.* miR-301a as an NF-kappaB activator in pancreatic cancer cells. *EMBO J* 2011; 30(1): 57-67.
- Zhang QH, Qi ST, Wang ZB, Yang CR, Wei YW, Chen L, *et al.* Localization and function of the Ska complex during mouse oocyte meiotic maturation. *Cell Cycle* 2012; 11(5): 909-16.
- Rice L, Waters CE, Eccles J, Garside H, Sommer P, Kay P, *et al.* Identification and functional analysis of SKA2 interaction with the glucocorticoid receptor. *J Endocrinol* 2008; 198(3): 499-509.
- Shi W, Gerster K, Alajez NM, Tsang J, Waldron L, Pintilie M, *et al.* MicroRNA-301 mediates proliferation and invasion in human breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71(8): 2926-37.
- Sommer P, Le Rouzic P, Gillingham H, Berry A, Kayahara M, Huynh T, *et al.* Glucocorticoid receptor overexpression exerts an antisurvival effect on human small cell lung cancer cells. *Oncogene* 2007; 26(50): 7111-21.
- Bertrand FE, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Shelton JG, White ER, *et al.* Synergy between an IGF-1R antibody and Raf/MEK/ERK and PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors in suppressing IGF-1R-mediated growth in hematopoietic cells. *Leukemia* 2006; 20(7): 1254-60.
- Cui QL, Almazan G. IGF-1-induced oligodendrocyte progenitor proliferation requires PI3K/Akt, MEK/ERK, and Src-like tyrosine kinases. *J Neurochem* 2007; 100(6): 1480-93.
- Menu E, Kooijman R, van Valckenborgh E, Asosingh K, Bakkus M, van Camp B, *et al.* Specific roles for the PI3K and the MEK-ERK pathway in IGF-1-stimulated chemotaxis, VEGF secretion and proliferation of multiple myeloma cells: Study in the 5T33MM model. *Br J Cancer* 2004; 90(5): 1076-83.
- Zheng WH, Quirion R. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) induces the activation/phosphorylation of Akt kinase and cAMP response element-binding protein (CREB) by activating different signaling pathways in PC12 cells. *BMC Neurosci* 2006; 7: 51.
- Lania L, Majello B, De Luca P. Transcriptional regulation by the Sp family proteins. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29(12): 1313-23.
- Pan X, Ohneda O, Ohneda K, Lindeboom F, Iwata F, Shimizu R, *et al.* Graded levels of GATA-1 expression modulate survival, proliferation, and differentiation of erythroid progenitors. *J Biol Chem* 2005; 280(23): 22385-94.
- Black AR, Black JD, Azizkhan-Clifford J. Sp1 and kruppel-like factor family of transcription factors in cell growth regulation and cancer. *J Cell Physiol* 2001; 188(2): 143-60.
- Huang CS, Ho WL, Lee WS, Sheu MT, Wang YJ, Tu SH, *et al.* SP1-regulated p27/Kip1 gene expression is involved in terbinafine-induced human A431 cancer cell differentiation: An *in vitro* and *in vivo* study. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(9): 1783-96.
- Cao G, Huang B, Liu Z, Zhang J, Xu H, Xia W, *et al.* Intronic miR-301 feedback regulates its host gene, ska2, in A549 cells by targeting MEOX2 to affect ERK/CREB pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396(4): 978-82.