

转录因子CREB及其相关miRNAs的独立和联合效应在肿瘤发生发展中的作用

孟祥余 庄海慧 王 雪 王 萍*

(宁波大学医学院人体解剖与组织胚胎学系, 转化医学中心, 宁波 315211)

摘要 cAMP反应元件结合蛋白(cAMP responsive element binding protein, CREB)作为细胞内重要的转录因子, 调控靶基因的表达进而影响肿瘤的发生发展。文献表明, miRNA作为原癌基因或抑癌基因参与调控肿瘤的机制之一, 与CREB密切相关。该文结合目前的研究成果, 对CREB及其相关miRNAs独立和联合效应在肿瘤发生发展中的作用及其分子机制进行综述。

关键词 CREB; miRNA; 肿瘤发生

Independent and Interactive Effects of Transcription Factor CREB and Its Related miRNAs in Tumorigenesis

Meng Xiangyu, Zhuang Haihui, Wang Xue, Wang Ping*

(Department of Human Anatomy, Histology and Embryology, the Center for Translational Medicine, Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China)

Abstract Cyclic AMP responsive element-binding protein (CREB) is a proto-oncogenic transcription factor, and generally affects the tumorigenesis by regulating the expression of targeted genes. Recent reports showed that the mechanism of miRNAs, as proto-oncogenes or suppressor genes in tumorigenesis, was tightly related with CREB. Combined with present research, this review summarized the independent and interactive effects of transcription factor CREB and its related miRNAs in tumorigenesis.

Keywords CREB; miRNA; tumorigenesis

cAMP反应元件结合蛋白(cAMP responsive element binding protein, CREB)是43 kDa的碱性亮氨酸拉链家族转录因子。细胞内CREB磷酸化(phosphorylated CREB, pCREB)后, 与CREB结合蛋白(CREB binding protein, CBP)结合, 诱导cAMP反应元件(cAMP response element, CRE)下游基因表达的改变, 进而实现对细胞存活、增殖和分化能力的调控^[1-2]。由于CREB是控制体内细胞行为的关键转录因子, 研究其与肿瘤发生的关系一直备受关注。近来研究表明, 转录因子CREB及其相关miRNAs在调

控肿瘤增殖迁移等过程中扮演重要角色^[3]。本文就二者的独立和联合效应作一综述。

1 CREB与肿瘤发生发展

研究表明, CREB在急性淋巴瘤和急性白血病患者组织中过表达, 而且CREB过表达与病人的临床治疗效果和预后呈负相关^[4-6]。Shankar等^[7]和Crans-Vargas等^[8]进一步研究发现, 高表达CREB促进细胞增殖的同时, 伴随着细胞凋亡率的降低; 并且转基因小鼠体内CREB的表达水平升高后, 髓系细

收稿日期: 2014-10-10 接受日期: 2014-12-01

国家自然科学基金(批准号: 81071653、81372209)、浙江省自然科学基金(批准号: LY13H160038)和宁波市自然科学基金(批准号: 2014A610239)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0574-87609595, E-mail: pinoav@hotmail.com

Received: October 10, 2014 Accepted: December 1, 2014

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81071653, 81372209), the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Grant No.LY13H160038) and the Natural Science Foundation of Ningbo (Grant No.2014A610239)

*Corresponding author. Tel: +86-574-87609595, E-mail: pinoav@hotmail.com

网络出版时间: 2015-02-28 14:32 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150228.1432.001.html>

胞的分化现象被显著抑制。Seo等^[9]为了研究CREB在非小细胞肺癌形成中的作用及其与病人预后的关系,他们检测了非小细胞肺癌细胞和组织中CREB的表达量和磷酸化水平。结果发现,在肺癌细胞和组织内CREB的表达量和磷酸化水平都显著高于对照;此外,在不吸烟的非小肺癌患者中,高表达CREB患者的生存率明显降低。由于肿瘤细胞内只发现了CREB mRNA水平显著性高于对照,推测转录水平发生改变是CREB诱导非小细胞肺癌发生的主要原因。Aggarwal等^[10]发现,肺癌细胞系中CREB的表达量和磷酸化水平高于正常人支气管上皮细胞;降低细胞内pCREB水平后伴随着Bcl-xL和Bcl-2蛋白表达量的下调、细胞生长和成瘤能力的抑制;敲除细胞内CREB的表达和定点突变133位点后,取得了上述相似的结果。由此可见,CREB在急性白血病患者和肺癌发生中扮演了原癌基因的角色^[11]。

肿瘤转移是指恶性肿瘤细胞脱离原发瘤部位后渗入和穿透周围的血管和淋巴管,在基质中增生、形成癌细胞小结节(微转移),最后长成肉眼可见继发瘤的全过程^[12]。为了研究CREB在肿瘤转移中的作用,Xie等^[13]用负显性突变技术降低pCREB水平后显著抑制了人黑色素瘤的生长和迁移,其分子机制是通过下调基质金属蛋白酶-2(matrix metallo proteinases-2, MMP II或MMP-2)的mRNA水平和活性以及抑制细胞表面黏附分子(melanoma cell adhesion molecule, MCAM)的表达来实现的。Dobroff等^[14]在此基础上深入研究后发现,CREB能直接调控其下游参与调控细胞的黏附、趋化、生存和血管生成的富含半胱氨酸蛋白61(cysteine-rich protein 61, CCN1/CYR61)的表达,从而促进细胞的迁移。在乳腺癌研究中,高转移乳腺癌细胞系内CREB的表达水平不但高于其他细胞,而且能通过调控与骨转移相关的靶基因(甲状旁腺激素相关肽、基质金属蛋白酶和骨头保护因子)异常表达,最终促进转移^[15]。在研究影响CREB表达的上游信号通路中,Hashimoto等^[16]发现,在多种肿瘤转移早期,p90核糖体S6激酶2(ribosomal protein S6 kinase, 90 kDa, polypeptide 2, RSK2)-CREB信号通路激活后上调靶基因Fascin-1的表达,促进了肿瘤的浸润和转移。

cAMP反应元件(cAMP response element, CRE)位点是CREB调控靶基因表达的关键位点^[17]。我们的前期研究结果表明,天花粉蛋白诱导细胞凋亡时,

CREB的磷酸化水平和Bcl-2蛋白表达量都有下调;CRE诱骗寡核苷酸技术阻断CREB和Bcl-2的CRE位点结合后,Bcl-2蛋白的表达抑制现象被拮抗;由此可见,CREB是Bcl-2的上游调控因子^[18-19]。此外,我们新近的报道表明,CRE诱骗寡核苷酸拮抗了药物诱导的细胞周期阻滞,其机制是通过阻断细胞增殖相关蛋白(如cyclin A和cyclin D1)的CRE位点与CREB结合,进而该蛋白表达抑制现象被拮抗,最终诱导周期阻滞^[20]。因此,阻断CREB与其靶基因在CRE位点的结合有望成为靶向治疗的方法之一。

综上所述,CREB在多种肿瘤中被认为是原癌基因,而且其下游调控基因在肿瘤的发生转移中起到重要作用(图1)。因此,明确CREB在肿瘤发生中的机制对肿瘤的靶向治疗和新药的开发将有重要意义。

2 CREB与miRNAs的联合效应与肿瘤发生发展

2.1 miRNAs与肿瘤发生发展

microRNAs(miRNAs)是一类长度为21~23个核苷酸的非编码、单链小分子RNA^[21-22]。研究表明,miRNAs通过降解或抑制靶基因,最终实现控制真核生物细胞的增殖、分化和凋亡^[23]。并且,miRNAs通过调节凋亡蛋白、激酶、癌基因和其他肿瘤诱导因子等的表达,影响肿瘤的发生发展^[24]。

miRNAs作为原癌基因或抑癌基因参与肿瘤的发生发展。miR-155是公认的原癌基因,其异常表达不但能诱发淋巴细胞白血病^[25]等一系列的血液癌症,而且与肺癌^[26]、结肠癌^[27]和乳腺癌^[28-29]的发生密切相关。在人B细胞淋巴瘤组织中,miR17-92(miR-17-5p、miR-17-3p、miR-18a、miR-19a、miR-20a、miR-19b-1、miR-92a-1)的表达都显著高于正常组织,其机制是通过激活c-myc的活性,进而诱导肿瘤发生^[30]。miR-21作为抗凋亡的miRNAs之一,能阻断胶质母细胞瘤中凋亡相关基因的表达,进而促进肿瘤发生^[31]。Venkataraman等^[32]发现,在成神经管细胞瘤组织和细胞系中,miR-218的表达量都显著低于对照组织和细胞,而转染高表达miR-218的质粒后减弱了肿瘤细胞的增殖、成瘤和侵袭能力;在降低肿瘤细胞生存的同时,能促进其细胞分化,从而阻断细胞癌变。因此,他们认为,在成神经管细胞瘤中,miR-218扮演了抑癌基因的角色。

miRNAs不仅直接调控跟肿瘤发生相关基因的

表达,而且也通过调控转录因子的表达进而调控下游基因的表达,参与肿瘤的发生发展。miRNA作为CREB的调控因子或CREB的下游调控基因,与肿瘤发生发展之间的关系是目前的研究热点之一(图2)。

2.2 miRNAs负调控CREB的表达,参与肿瘤的发生发展

研究表明,在白血病^[33]、胃癌^[34]和胶质瘤^[35]中均有发现miRNA与CREB的表达呈负相关,并且

miRNAs能通过结合到CREB的3'-UTR上调控其表达从而参与肿瘤的发生进程。Pigazzi等^[33]发现,急性白血病细胞系中miR-34b的表达量显著减少的同时伴随CREB蛋白表达量的增高。他们发现,CREB的3'-UTR上有miR-34b的互补区域,外源增加细胞内miR-34b的水平,抑制了CREB蛋白的表达、细胞生长变慢、细胞周期阻滞在G₁期并且体外成瘤能力显著降低。进一步的研究发现,siCREB下调细胞

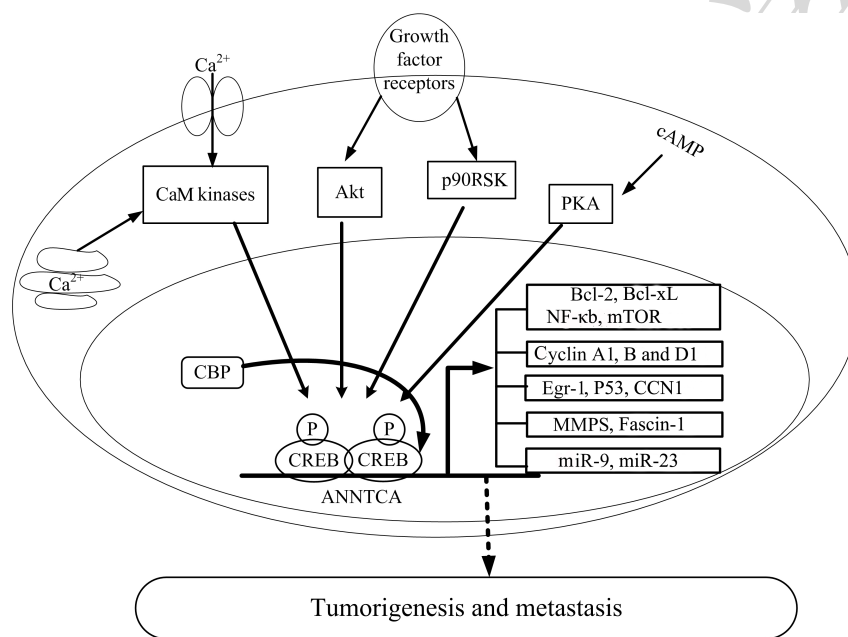


图1 CREB在肿瘤发生中的作用

Fig.1 Effects of CREB on tumorigenesis

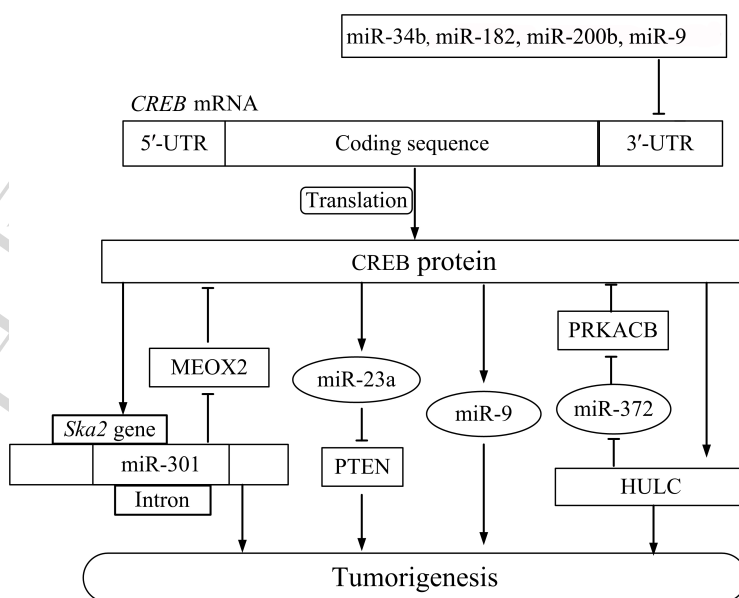


图2 CREB和miRNAs在肿瘤发生中的作用

Fig.2 Effects of CREB and miRNAs on tumorigenesis

内 CREB 表达后, 也显著抑制了细胞增殖和成瘤能力。结合临床病例, 78 例急性白血病人 miR-34b 的表达量低于正常对照, 并且高表达 CREB 的病人伴随着 miR-34b 的低表达。综上所述, CREB 是 miR-34b 直接靶基因并且受其负调控, 二者联合作用影响肿瘤细胞的生长与增殖。Kong 等^[34]研究也表明, 胃癌中 miR-182 与 CREB 表达也呈负相关, 并且扮演了抑癌基因的角色, 参与肿瘤发展进程。同样地, 在胶质瘤中, Peng 等^[35]发现了 miR-200b 负调控 CREB 的表达, 并且 miR-200b 起到抑癌基因的角色而 CREB 则为原癌基因。上述结果表明, 肿瘤发生过程中涉及到 miRNA 与 CREB 之间的联合作用, 为明确肿瘤发病机制提供了新思路。

在此基础上, Zhang 等^[36]发现, 星型细胞瘤中 miR-200b 和 CREB 的表达水平不仅与肿瘤发生相关, 并且影响到病人的预后。他们检测了 122 例星型细胞瘤和 30 例正常脑组织样本中 miR-200b 和 CREB 的表达量。结果发现, miR-200b 在星型细胞瘤中的表达量显著低于其在正常脑组织中的表达量, 同时 CREB 的表达量显著性高于脑组织, 并且低表达的 miR-200b 和评分呈负相关, 高表达的 CREB 和肿瘤大小呈正相关。通过 Kaplan-Meier 分析发现, 星形细胞瘤 III 和 IV 级病人中存在同时低表达 miR-200b 和高表达 CREB 的病人, 预后效果显著差于只低表达 miR-200b 或单单高表达 CREB 的病人。Multivariate 分析也证实了 miR-200b 低表达并伴随 CREB 高表达的星形细胞瘤病人预后不良。基于上述结果, 他们提出 miR-200b 和 CREB 的偶联效果可以作为评估星形细胞瘤的预后指标。这一发现丰富了临床上对肿瘤恶性程度及预后效果的评价参考值。

2.3 CREB 调控 miRNAs 的表达, 参与肿瘤的发生发展

CREB 作为细胞内重要的转录因子, 其表达不仅受到 miRNAs 的调控, 并且能调控下游 miRNAs 的表达。目前研究发现, 胶质瘤细胞内 miR-23a^[37]和 miR-9^[38]的表达受到 CREB 的调节, 在肿瘤的发生与迁移过程中起到关键性作用。Tan 等^[37]发现, 在胶质瘤组织和细胞系中 CREB 的表达都显著高于正常对照, 并且其表达水平与胶质瘤细胞的生长和存活成正相关。进一步研究发现, CREB 通过调控 miR-23a 表达降低抑癌基因 *PTEN* 的表达后促进肿瘤生长。有趣的是, miR-9 作为 CREB 的另一个下游 miRNA,

却能抑制胶质瘤细胞系 T98G 的增殖。敲除 miR-9 的表达后, 肿瘤细胞的生长、增殖和成瘤能力都有所提高, 反之则显著抑制肿瘤细胞的迁移能力。生物信息学软件分析显示, CREB 3'-UTR 上有 miR-9 的结合位点, 并且敲除 miR-9 后, CREB 的表达量明显上调。由此可见, CREB 主要调控肿瘤细胞的生长增殖, 而 miR-9 主要调控肿瘤细胞的迁移, 并且 miR-9 和 CREB 间存在负反馈现象。综上所述, 他们认为, miR-9 和 CREB 形成的负反馈环路, 可能参与调控胶质瘤细胞生长和迁移的平衡^[38]。

上述结论能很好地说明, miRNAs 作为 CREB 的下游调控基因, 与 CREB 联合作用在胶质瘤细胞增殖及迁移中都有重要作用。但是在其他肿瘤中, miRNA 和 CREB 之间形成的负反馈环路及其在肿瘤细胞生长迁移之间的关系还尚未报道。明确 CREB 下游的 miRNAs, 能帮助我们更好地了解肿瘤发生的复杂过程。

2.4 miRNAs 信号通路调控 CREB 的表达

miRNAs 除了直接影响 CREB 的表达, 参与调控细胞的生命活动外, 还可调控 CREB 信号通路, 干扰基因的表达。miR-301 位于 *Ska2* 基因第一内含子内, 最近的报道提示, miR-301 可能在介导 *Ska2* 的转录调控方面也起着一定的作用, 而此过程中涉及到转录因子 CREB 的表达^[39]。Cao 等^[39]发现, 在肺癌细胞系 A549 中, miR-301 能通过调控 CREB 信号通路来调节 *Ska2* 的表达, 进而参与细胞的分裂和增殖。深入研究其机制时发现, miR-301 抑制剂能显著降低 *Ska2* 基因的启动子活性和 mRNA 表达量。分析发现, miR-301 通过直接靶向调控 MEK2 (mesenchyme homeobox 2) 的表达而影响 ERK1 (extracellular signal-regulated kinase 1)/CREB 通路, CREB 则可直接调控 *Ska2* 的表达。抑制 *Ska2* 和 miR-301 的表达均会增加细胞有丝分裂指数和减弱软琼脂成瘤能力。上述结果表明, miR-301 通过 CREB 信号通路促进 *Ska2* 的表达后影响细胞周期的进展, 进而参与肺癌的形成。

Wang 等^[40]在研究肝癌内高表达的长链非编码 RNA (highly up-regulated in liver cancer, HULC) 促进肝癌发生的机制时发现, HULC 能抑制一系列 miRNAs (包括 miR-372) 的表达, 并且 HULC 的近端启动子区域有 CREB 的结合位点。进一步研究发现, miR-372 的表达会抑制其靶基因 cAMP 依赖的蛋白激酶催化亚基 β (cAMP-dependent protein kinase

catalytic subunit beta, *PRKACB*)的表达, 而*PRKACB*是CREB的上游调控因子, 能促进CREB磷酸化。抑制肝癌细胞系中miR-372表达后, 将通过促进*PRKACB*的表达, 进而活化CREB的磷酸化, 从而促进了HULC的表达。反之, 高表达miR-372, CREB的磷酸化受到抑制的同时伴随着P300的解离, 最终降低了CREB和HULC近端启动子之间的紧密连接程度, 抑制HULC的表达。这些结果表明, HULC通过抑制miR-372的表达后, 促进PKA介导的CREB磷酸化, 诱导HULC基因表达的升高。由此可见, CREB和miR-372形成的自动调节环路, 参与肝癌的发生发展^[40]。

3 展望

越来越多的研究表明, CREB及其关联的miRNAs在肿瘤发生发展过程中起到关键的作用。外界因素刺激诱导正常细胞向肿瘤细胞转变之初, 细胞内原癌基因的活化及抑癌基因的失活都影响了miRNAs及CREB的表达进而影响细胞癌变。二者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。但是, 由于CREB在不同肿瘤细胞中的作用机制存在差异, 同时CREB及miRNA调控的信号通路和其他信号通路间的串扰研究较多且复杂, 因此二者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)CREB作为原癌基因在肿瘤治疗中的潜在作用; (2)CREB及其相关miRNAs的联合效应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CREB及miRNAs在白血病、胃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。对这些问题的研究必将进一步拓展我们对于CREB及miRNAs的认识, 并丰富现有的分子肿瘤学和基因表达调控理论。

参考文献 (References)

- 1 Molnar P, Perrault R, Louis S, Zahradka P. The cyclic AMP response element-binding protein (CREB) mediates smooth muscle cell proliferation in response to angiotensin II. *J Cell Commun Signal* 2014; 8(1): 29-37.
- 2 Du Y, Teng X, Wang N, Zhang X, Chen J, Ding P, *et al*. NF-kappaB and enhancer-binding CREB protein scaffolded by CREB-binding protein (CBP)/p300 proteins regulate CD59 protein expression to protect cells from complement attack. *J Biol Chem* 2014; 289(5): 2711-24.
- 3 Tan X, Wang S, Yang B, Zhu L, Yin B, Chao T, *et al*. The CREB-

- miR-9 negative feedback minicircuitry coordinates the migration and proliferation of glioma cells. *PLoS One* 2012; 7(11): e49570.
- 4 Kinjo K, Sandoval S, Sakamoto KM, Shankar DB. The role of CREB as a proto-oncogene in hematopoiesis. *Cell Cycle* 2005; 4(9): 1134-5.
- 5 Cho EC, Mitton B, Sakamoto KM. CREB and leukemogenesis. *Crit Rev Oncog* 2011; 16(1/2): 37-46.
- 6 Erikstein BS, McCormack E, Tronstad KJ, Schwede F, Berge R, Gjertsen BT. Protein kinase A activators and the pan-PPAR agonist tetradecylthioacetic acid elicit synergistic anti-leukaemic effects in AML through CREB. *Leuk Res* 2010; 34(1): 77-84.
- 7 Shankar DB, Cheng JC, Kinjo K, Federman N, Moore TB, Gill A, *et al*. The role of CREB as a proto-oncogene in hematopoiesis and in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2005; 7(4): 351-62.
- 8 Crans-Vargas HN, Landaw EM, Bhatia S, Sandusky G, Moore TB, Sakamoto KM. Expression of cyclic adenosine monophosphate response-element binding protein in acute leukemia. *Blood* 2002; 99(7): 2617-9.
- 9 Seo HS, Liu DD, Bekele BN, Kim MK, Pisters K, Lippman SM, *et al*. Cyclic AMP response element-binding protein overexpression: A feature associated with negative prognosis in never smokers with non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2008; 68(15): 6065-73.
- 10 Aggarwal S, Kim SW, Ryu SH, Chung WC, Koo JS. Growth suppression of lung cancer cells by targeting cyclic AMP response element-binding protein. *Cancer Res* 2008; 68(4): 981-8.
- 11 Wong JC, Bathina M, Fiscus RR. Cyclic GMP/protein kinase G type-Ialpha (PKG-Ialpha) signaling pathway promotes CREB phosphorylation and maintains higher c-IAP1, livin, survivin, and Mcl-1 expression and the inhibition of PKG-Ialpha kinase activity synergizes with cisplatin in non-small cell lung cancer cells. *J Cell Biochem* 2012; 113(11): 3587-98.
- 12 Chiang AC, Massague J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med* 2008; 359(26): 2814-23.
- 13 Xie S, Price JE, Luca M, Jean D, Ronai Z, Bar-Eli M. Dominant-negative CREB inhibits tumor growth and metastasis of human melanoma cells. *Oncogene* 1997; 15(17): 2069-75.
- 14 Dobroff AS, Wang H, Melnikova VO, Villares GJ, Zigler M, Huang L, *et al*. Silencing cAMP-response element-binding protein (CREB) identifies CYR61 as a tumor suppressor gene in melanoma. *J Biol Chem* 2009; 284(38): 26194-206.
- 15 Son J, Lee JH, Kim HN, Ha H, Lee ZH. cAMP-response-element-binding protein positively regulates breast cancer metastasis and subsequent bone destruction. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398(2): 309-14.
- 16 Hashimoto Y, Loftis DW, Adams JC. Fascin-1 promoter activity is regulated by CREB and the aryl hydrocarbon receptor in human carcinoma cells. *PLoS One* 2009; 4(4): e5130.
- 17 Ahmed BY, Husnain O, Stafford R, Howard M, Gujar AS, Moradiya V, *et al*. Hyperphosphorylation of CREB in human dopaminergic neurons: A kinetic study of cellular distribution of total CREB and phospho-CREB following oxidative stress. *Neuroreport* 2013; 24(13): 757-62.
- 18 Wang P, Xu J, Zhang C. CREB, a possible upstream regulator of Bcl-2 in trichosanthin-induced HeLa cell apoptosis. *Mol Biol Rep* 2010; 37(4): 1891-6.

- 19 Wang P, Yan H, Li JC. CREB-mediated Bcl-2 expression in trichosanthin-induced Hela cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363(1): 101-5.
- 20 Wang P, Huang S, Wang F, Ren Y, Hehir M, Wang X, *et al.* Cyclic AMP-response element regulated cell cycle arrests in cancer cells. *PLoS One* 2013; 8(6): e65661.
- 21 Takahashi RU, Miyazaki H, Ochiya T. The role of microRNAs in the regulation of cancer stem cells. *Front Genet* 2014; 4: 295.
- 22 Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116(2): 281-97.
- 23 Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, *et al.* A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(7): 2257-61.
- 24 Sekar TV, Mohanram RK, Foygel K, Paulmurugan R. Therapeutic evaluation of microRNAs by molecular imaging. *Theranostics* 2013; 3(12): 964-85.
- 25 Liu X, Zou L, Zhu L, Zhang H, Du C, Li Z, *et al.* miRNA mediated up-regulation of cochaperone p23 acts as an anti-apoptotic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2012; 36(9): 1098-104.
- 26 Babar IA, Czochor J, Steinmetz A, Weidhaas JB, Glazer PM, Slack FJ. Inhibition of hypoxia-induced miR-155 radiosensitizes hypoxic lung cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2011; 12(10): 908-14.
- 27 Shibuya H, Iinuma H, Shimada R, Horiuchi A, Watanabe T. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer. *Oncology* 2010; 79(3/4): 313-20.
- 28 Mattiske S, Suetani RJ, Neilsen PM, Callen DF. The oncogenic role of miR-155 in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(8): 1236-43.
- 29 Wang J, Wu J. Role of miR-155 in breast cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2012; 17: 2350-5.
- 30 He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, *et al.* A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature* 2005; 435(7043): 828-33.
- 31 Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2005; 65(14): 6029-33.
- 32 Venkataraman S, Birks DK, Balakrishnan I, Alimova I, Harris PS, Patel PR, *et al.* MicroRNA 218 acts as a tumor suppressor by targeting multiple cancer phenotype-associated genes in medulloblastoma. *J Biol Chem* 2013; 288(3): 1918-28.
- 33 Pigazzi M, Manara E, Baron E, Basso G. miR-34b targets cyclic AMP-responsive element binding protein in acute myeloid leukemia. *Cancer Res* 2009; 69(6): 2471-8.
- 34 Kong WQ, Bai R, Liu T, Cai CL, Liu M, Li X, *et al.* MicroRNA-182 targets cAMP-responsive element-binding protein 1 and suppresses cell growth in human gastric adenocarcinoma. *FEBS J* 2012; 279(7): 1252-60.
- 35 Peng B, Hu S, Jun Q, Luo D, Zhang X, Zhao H, *et al.* MicroRNA-200b targets CREB1 and suppresses cell growth in human malignant glioma. *Mol Cell Biochem* 2013; 379(1/2): 51-8.
- 36 Zhang JQ, Yao QH, Kuang YQ, Ma Y, Yang LB, Huang HD, *et al.* Prognostic value of coexistence of abnormal expression of micro-RNA-200b and cyclic adenosine monophosphate-responsive element-binding protein 1 in human astrocytoma. *Hum Pathol* 2014; 45(10): 2154-61.
- 37 Tan X, Wang S, Zhu L, Wu C, Yin B, Zhao J, *et al.* cAMP response element-binding protein promotes gliomagenesis by modulating the expression of oncogenic microRNA-23a. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(39): 15805-10.
- 38 Tan X, Wang S, Yang B, Zhu L, Yin B, Chao T, *et al.* The CREB-miR-9 negative feedback minicircuitry coordinates the migration and proliferation of glioma cells. *PLoS One* 2012; 7(11): e49570.
- 39 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.
- 40 Wang J, Liu X, Wu H, Ni P, Gu Z, Qiao Y, *et al.* CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer. *Nucleic Acids Res* 2010; 38(16): 5366-83.