

# 폐암종에서 Nuclear Retinoid Receptor 및 CREB의 면역조직화학적 발현 양상

중앙대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>, 원자력병원 내과<sup>3</sup>  
신종욱<sup>1</sup>, 기승석<sup>2</sup>, 백광현<sup>3</sup>, 최 원<sup>3</sup>, 박인원<sup>1</sup>, 김미경<sup>2</sup>

## Immunohistochemical Expression of Nuclear Retinoid Receptor and CREB(cAMP Response Element Binding Protein) in Lung Cancers

Jong Wook Shin, M.D.<sup>1</sup>, Kwang Hyun Paik, M.D.<sup>2</sup>, Won Choi, M.D.<sup>2</sup>, In Won Park, M.D.<sup>1</sup>, Mi Kyung Kim, M.D.<sup>3</sup>  
Department of Internal Medicine<sup>1</sup> and Pathology<sup>3</sup>, College of Medicine, Chung-Ang University,  
Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Background :** Transcriptional factors of the CREB(cAMP Response Element Binding Protein) are involved in the regulation of gene expression in response to a variety of signaling pathways. Proteins produced by the CREB genes play key roles in many physiological processes, including memory and long-term potentiation. The retinoic acid receptor (RAR) axis mediates epithelial cell differentiation and proliferation in many tissues including the lung.

**Material and method :** The RAR and CREB expression levels were examined in 60 adenocarcinomas and 60 squamous cell carcinomas of the lung using immunohistochemical staining.

**Results :** 1) RAR protein expression was found in 58.3%(35/60) of adenocarcinomas and 36.7%(22/60) of squamous cell carcinomas( $P<0.05$ ). 2) RAR protein expression was found in 80%(16/20) of well differentiated adenocarcinomas, 60%(12/20) of moderately differentiated adenocarcinomas, and 35%(7/20) of poorly differentiated adenocarcinomas ( $P<0.01$ ). 3) RAR protein expression was found in 45%(9/20) of well differentiated squamous cell carcinomas, 35%(7/20) of moderately differentiated squamous cell carcinomas, and 30%(6/20) of poorly differentiated squamous cell carcinomas ( $P>0.05$ ). 4) CREB expression was found in 61.7%(37/60) of adenocarcinomas and 40%(24/60) of squamous cell carcinomas( $P<0.05$ ). 5) CREB expression was found in 85%(17/20) of well differentiated adenocarcinomas, 60%(12/20) of moderately differentiated adenocarcinomas, and 40%(8/20) of poorly differentiated adenocarcinomas ( $P<0.01$ ). 6) CREB expression was found in 45%(9/20) of well differentiated squamous cell carcinomas, 35%(7/20) of moderately differentiated squamous cell carcinomas, and 35%(8/20) of poorly differentiated squamous cell carcinomas( $P>0.05$ ). 7) RAR and CREB expression was found in 68.5% of lung cancers, and there was a significant correlation between them( $P<0.05$ ).

**Conclusion :** RAR and CREB expression can be used to indirectly determine the malignant potentiality of a cell. (*Tuberc Respir Dis 2005; 59: 631-637*)

**Key words :** RAR, CREB, lung, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma

## 서 론

원발성 폐암은 최근에 다양한 치료방법의 개발에도 불구하고 아직도 암으로 인한 주요 사망원인으로도

알려져 있다. 폐암의 발생기전은 현재까지 정확히 밝혀져 있지 않지만 흡연 및 여러 환경적 발암물질 등이 분자생물학적 변화를 일으켜 폐암발생에 관여한다고 알려져 있다<sup>1,2</sup>. 인체 내 여러 조직에서 상피세포의 분화 및 증식에 중요한 역할을 담당한다고 알려져 있는 Retinoic acid(이하 RA)는 특히 폐조직의 morphogenesis(branching morphogenesis 와 alveolization)에 깊이 관여한다고 알려져 왔다<sup>3-5</sup>. RA 결핍쥐에서는 폐조직의 저형성 및 이형성이 관찰된다는 연구결과가 보고되고 있고 만성 비타민 A의 결핍으로 정상 폐기관지의 상피세포가 점액성분이 없는 편평세포로 화생화가 된 경우에도 이들 세포에 RA 처리

본 연구는 2004년 중앙대학교 교내 연구비의 지원으로 이루어진 것임.

Address for correspondence : **Mi Kyung Kim, M.D.**,  
Department of Pathology, Chung-Ang University  
medical Center 65-207, Hangang-Ro 3-ga, Yongsan-gu,  
Seoul, Korea  
Phone : 02-748-9670 Fax : 02-795-6122  
E-mail : ladymkk603@yahoo.co.kr  
Received : Sep. 13. 2005  
Accepted : Oct. 5. 2005

를 하면 다시 정상폐기관지의 상피세포로 형태가 변화한다는 연구결과는 RA가 폐기관지 상피세포의 분화에 중요한 역할을 한다는 사실을 시사하는 소견이라 하겠다<sup>6-8</sup>. 또한 RA와 암과의 상관관계에 관한 연구에 의하면 전암성 폐병변 및 폐암에서는 상피세포의 증식과 분화에 관여하는 nuclear retinoid receptor인 RAR과 RXR의 발현이 감소하는 것으로 보고되고 있다<sup>4-10</sup>. Cyclic adenosine monophosphate(이하 cAMP)는 여러 유전자들에서 전사조절에 관여하는 세포내 이차적 전령사 역할을 한다고 알려져 있고 c-fos proto-oncogene과 같은 성장조절유전자들을 활성화 시키는 것으로 보고되고 있다<sup>11</sup>. cAMP response-element binding protein(이하 CREB)은 여러 유전자들에서 전사조절인자로 잘 알려져 있고 성장조절유전자들의 활성화에 관여하며 세포증식, 분화 및 생존에 매우 중요한 세포내 인자이나 아직 암종에서의 연구는 미비한 상태이다.

RAR과 CREB 양자는 핵수용체(nuclear receptor)로서, RAR은 염색체의 RAR response element(RARE)를 활성화시켜고 CREB는 CREB-binding protein(CBP)과 결합하여 cAMP response element(CRE)를 활성화시켜 기본 전사인자 복합체의 작용을 개시하게 한다. 이 때 RAR, CREB과 CBP는 서로 공동활성인자(coactivator) 작용을 통해 밀접한 조절 관계에 있다<sup>22,23</sup>.

최근에는 이러한 핵수용체와 공동활성인자의 유전자 발현에 대해서 암세포를 대상으로 한 연구 결과가 나오고 있다. 유방상피세포<sup>24</sup> 또는 유방상피암<sup>25</sup> 그리고 침샘 선암<sup>26</sup>에서 이러한 인자들은 서로 밀접하게 전사조절에 관여함을 알 수 있었다. 그렇지만 임상적 의미는 밝혀져야 하는 단계이며, 폐암에 대하여서 뚜렷한 연구결과는 없는 실정이다. 폐암은 한국 남성에서는 위암, 간암에 이어 발생빈도가 높고 담배, 대기오염 등의 여러 가지 요소가 발암과정에 관여하는 것으로 알려져 왔고 최근에는 남성뿐만 아니라 여성에서도 발생빈도가 증가하고 있다. 이에 면역조직화학적 방법을 이용하여 폐암종 조직에서 nuclear retinoid receptor 및 CREB의 발현정도를 알아보고 조직학적 차이에 따른 발현도를 비교분석하여 발암과정에

서의 관여여부 및 역할을 알아보려고 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구재료

중앙대학교 의과대학 부속병원에서 최근 10년간 시행한 기관지내시경 및 흉부외과적 적출을 통해 얻어진 폐암종 조직중 파라핀 포매의 보관상태가 양호한 120예(선암종 60예, 편평세포암종 60예)를 연구대상으로 하였다. 이들을 세포의 분화상태에 따라 고분화(각각 20예), 중등도 분화(각각 20예), 저분화(각각 20예) 암종으로 분류하였다.

### 2. 면역조직화학적 염색

각 예의 파라핀 포매 조직에서 4-5 $\mu$ m 두께의 절편을 박절하고 탈파라핀하고, 무수 알코올, 90%, 75% 및 50% 알코올에서 차례대로 흡수과정을 거쳐서 증류수에 5분간 수세하였다. 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 0.5% 과산화수소에 10분간 처리 후 증류수로 수세하였다. 항원성 회복을 위하여 10 mM citrate(pH 6.0) 완충액에 담가 5분간 2 회 극초단파 처리 후 실온에서 냉각시키고 50mM Tris 완충용액(TBS, pH 7.5)으로 수세 하였다. 면역조직화학적 염색의 비특이성 반응을 제거하기 위해 30분간 염소혈청으로 처리하고, 여분의 용액을 제거한 다음 일차항체인 항-RAR 항체(Zymed Co, USA, mouse monoclonal, 1:500)와 항-CREB 항체(RB-1700-PO, Zymed Co, USA, mouse monoclonal, 1:500)를 실온에서 하룻밤 반응시킨 후 TBS로 5분간 3회 수세한 다음 biotin이 부착된 이차항체(Zymed Co. USA)에 20분간 작용 후, streptavidin과 결합한 과산화 효소 복합체를 가하여 20분간 반응 시킨 후 AEC chromogen(3-amino-9-ethylcarbazole) 용액으로 발색하고 Mayer hematoxylin으로 대조 염색을 실시하여 광학현미경으로 관찰하였다. 면역조직화학적 염색반응의 양성 대조군으로는 유방암 조직을, 음성 대조군으로는 폐 조직에서 일차 항체를 처리하지 않고 음성대조 시약으로 대

체하여 이용하였다.

### 3. 면역조직화학적 염색 판정 및 분석

RAR과 CREB에 대한 염색의 판정은 전체세포의 10%이상에서, 핵에 적갈색의 염색상을 보일 때 양성으로 판정하였고 양성율이 10-30%인 경우를 +(국소적), 30-70%인 경우를 ++(다발성), 70%이상인 경우를 +++(미만성)으로 판정하였다.

내시경을 통해 얻어진 작은 조직들이 연구대상에 포함된 것을 감안하여 다발성과 미만성 발현이 의미가 있는 것으로 판정하였다.

통계학적 유의성은 카이제곱검정으로 분석하여  $P < 0.05$ 일 때 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 정상 폐조직에서 RAR과 CREB의 발현

RAR과 CREB 모두 주변 정상 기관지 상피세포에서 강한 양성 반응을 보였고 특히 CREB는 기관지 상피세포뿐만 아니라 폐포의 상피세포에서도 양성반응이 관찰되었고 RAR에 비해 발현강도가 높았다.

### 2. 폐암종에서 RAR의 발현

RAR은 대부분 핵내에 적갈색으로 발현되었고 암종에서는 총 60예중 16예(26.7%)에서 국소적으로, 17예(28.3%)에서 다발성으로, 18예(30%)에서 미만성 발현을 나타내었고 이중 35예(58.3%)에서 의미있는

발현을 보였다. 조직학적 등급에 따른 발현도의 차이를 보면 총 20예의 고분화암종중 16예(80%)에서, 중등도 분화암종에서는 12예(60%), 저분화암종에서는 7예(35%)에서 의미있는 발현을 나타냈다. 따라서 선암종에서는 분화도가 좋을수록 RAR의 발현이 의의 있게 높았다(Table 1,  $P < 0.01$ ). 편평세포암종에서는 총 60예중 24예(40%)에서는 국소적으로, 14예(23.3%)는 다발성으로, 8예(13.3%)는 미만성 발현을 나타내었고 이중 22예(36.7%)에서만 의미있는 발현을 나타냈다. 조직학적인 분화도에 따른 발현의 차이는, 20예의 고분화암종중 9예(45%)에서, 중등도 분화암종에서는 7예(35%)에서, 저분화 암종에서는 6예(30%)에서 의미 있는 발현을 나타내어 분화도가 좋을수록 발현양상이 높게 나타나는 경향을 보였지만 RAR의 발현의 통계학적 의의는 없었다(Table 2, Figure 1,  $P > 0.05$ ).

### 3. 폐암종에서 CREB의 발현

CREB도 대부분 핵내에 적갈색으로 발현되었고 선암종에서는 총 60예중 19예(31.7%)에서 국소적으로, 19예(31.7%)에서 다발성으로, 18예(30%)에서 미만성 발현을 나타내었고 이중 37예(61.7%)에서 의미있는 발현을 보였다. 조직학적 등급에 따른 발현도의 차이를 보면 총 20예의 고분화암종중 17예(85%)에서, 중등도 분화암종에서는 12예(60%), 저분화암종에서는 8예(40%)에서 의미있는 발현을 나타냈다. 따라서 선암종에서는 분화도가 좋을수록 CREB의 발현이 의의 있게 높았다(Table 3,  $P < 0.01$ ). 편평세포암종에서는 총 60예중 22예(36.7%)에서는 국소적으로, 14예(23.3%)

Table 1. RAR expression according to histologic grade in adenocarcinomas of lung

Histologic grade	Numbers of cases	RAR(%)			
		(-)	(+)	(++)	(+++)
Well	20	1(5)	3(15)	7(35)	9(45)
Moderate	20	3(15)	5(25)	7(35)	5(25)
Poor	20	5(25)	8(40)	3(15)	4(20)

well : well differentiated  
 moderate : moderately differentiated  
 poor : poorly differentiated

Table 2. RAR expression according to histologic grade in squamous cell carcinomas of lung

Histologic grade	Numbers of cases	RAR(%)			
		(-)	(+)	(++)	(+++)
Well	20	4(20)	7(35)	5(25)	4(20)
Moderate	20	5(25)	8(40)	4(20)	3(15)
Poor	20	5(25)	9(45)	5(25)	1(5)

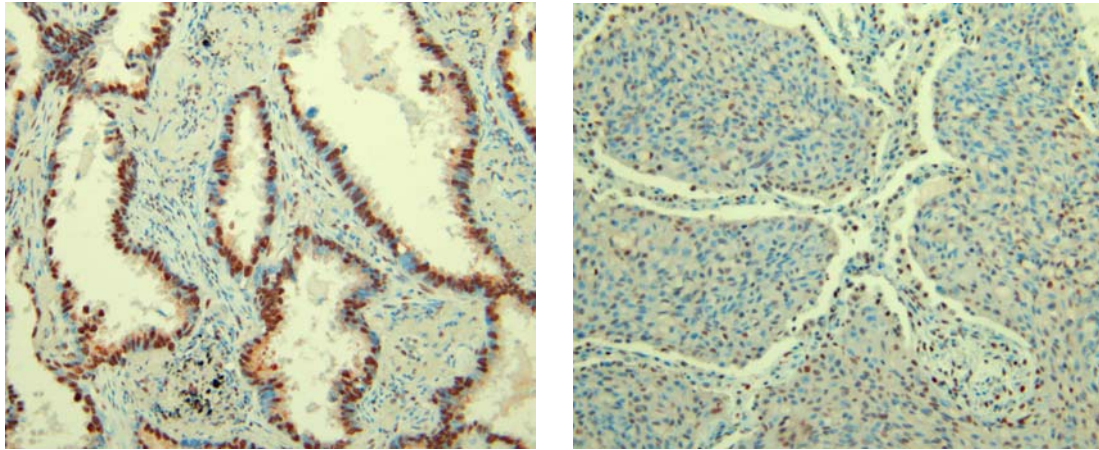


Figure 1. Immunostain for RAR shows diffuse, strong nuclear reaction in well differentiated adenocarcinoma(left) and focal nuclear reaction in poorly differentiated adenocarcinoma(right)(x200).

%는 다발성으로, 10예(16.7%)는 미만성 발현을 나타내었고 이중 24예(40%)에서만 의미있는 발현을 나타냈다. 조직학적인 분화도에 따른 발현의 차이는, 20예의 고분화암종중 9예(45%)에서, 중등도 분화암종

에서는 7예(35%)에서, 저분화 암종에서는 8예(35%)에서 의미 있는 발현을 나타내어 분화도가 좋을수록 발현양상이 높게 나타나는 경향을 보였지만 발현의 통계학적 의의는 없었다(Table 4, Figure 2,  $P>0.05$ ).

Table 3. CREB expression according to histologic grade in adenocarcinoma of lung

Histologic grade	Numbers of cases	CREB(%)			
		(-)	(+)	(++)	(+++)
well	20	0(0)	3(15)	6(30)	11(55)
moderate	20	1(5)	7(35)	7(35)	5(25)
poor	20	3(15)	9(45)	6(30)	2(10)

Table 4. CREB expression according to histologic grade in squamous cell carcinoma of lung

Histologic grade	Numbers of cases	CREB(%)			
		(-)	(+)	(++)	(+++)
Well	20	5(25)	6(30)	4(20)	5(25)
Moderate	20	5(25)	8(40)	4(20)	3(15)
Poor	20	4(25)	8(40)	6(30)	2(5)

Table 5. Comparison of expression between RAR and CREB in lung cancer

RAR \ CREB		RAR			
		(-)	(+)	(++)	(+++)
CREB	(-)	13(10.8)	0(0)	1(0.8)	4(3.3)
	(+)	2(1.7)	31(25.8)	2(1.7)	6(5)
	(++)	8(6.7)	2(1.7)	21(17.5)	2(1.7)
	(+++)	0(0)	7(5.8)	7(5.8)	14(11.7)

( ) : % of positive cells

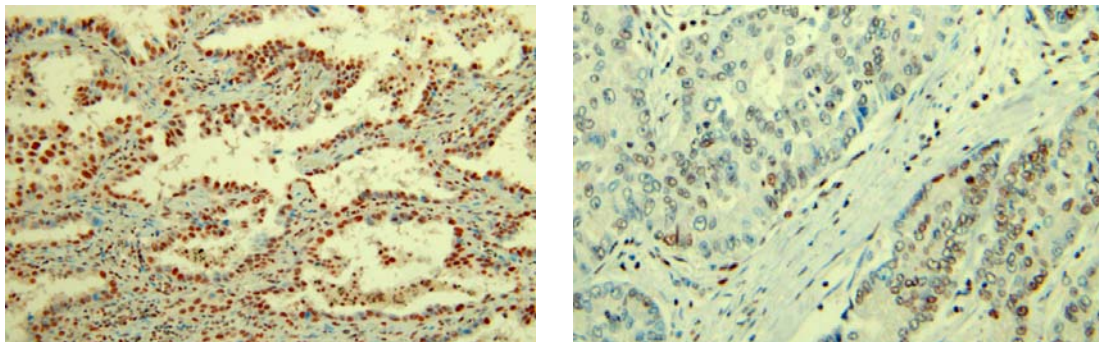


Figure 2. Immunostain for CREB shows diffuse, strong nuclear reaction in well differentiated adenocarcinoma(left) and focal, weak nuclear reaction in poorly differentiated adenocarcinoma(right) (x200)

#### 4. 폐암종에서 RAR 및 CREB의 동시발현율

총 120예의 폐암종조직에서 RAR과 CREB은 68.5%의 동시발현율을 나타냈다(Table 5,  $P < 0.05$ ).

### 고 찰

Retinoid acid(이하 RA)는 폐를 포함한 인체내 여러 조직에서 상피세포의 분화 및 증식에 중요한 역할을 담당한다고 알려져 왔으며 특히 폐조직의 발달, 성숙 및 기관지 상피세포의 구조유지에 중요하며 이중 폐조직의 형태학적 발달(branching morphogenesis와 alveolization)에 없어서는 안 될 필수요소로 주목 받아왔다<sup>3,8</sup>. 또한 태아의 폐장력 형성에 일익을 담당하는 surfactant protein B의 활성화에도 깊이 관여한다고 알려져 있다<sup>5,8,10-14</sup>. RA가 결핍된 쥐를 이용한 여러 실험결과 폐조직의 저형성 및 이형성이 관찰된다는 여러 보고들은 폐조직의 발달 및 분화에서의 RA의 역할을 잘 증명해 주고 있다. 만성 비타민 A 결핍으로 정상 폐기관지의 상피세포가 점액성분이 없

는 편평세포로 화생화가 된 경우에도 RA치료 후 다시 정상폐기관지세포로 형태가 변화한다는 연구결과는 RA가 점액세포의 분화에 중요한 역할을 한다는 사실을 뒷받침해 주는 소견이라 하겠다<sup>6,7,12</sup>. RA와 암과의 연관성에 대한 연구보고에 의하면 전암성 폐 병변 및 폐암에서는 nuclear retinoid receptor인 RAR과 RXR의 감소가 관찰되어 RA가 폐암의 발생과정에도 일부 역할을 수행할 것이라는 보고가 있다<sup>6,7</sup>. 본 연구에서는 RAR는 암종 주변의 정상 기관지 상피세포에서 국소적 발현양상을 나타냈고 암종에서는 편평세포암종 보다는 선암종에서 강한 발현을 나타냈으며 특히 선암종에서 조직학적 등급에 따른 발현양상의 차이를 보여 점액을 분비하는 상피세포의 분화 및 증식과의 관련성을 뒷받침하는 소견으로 생각되었고 앞으로 여러 분자병리학적인 연구가 병행되어야 할 것으로 사료되었다. 편평세포암종에서는 선암종에 비해 발현도도 떨어지고 세포분화에 따른 발현양상도 분화가 좋을수록 발현은 증가하나 통계학적 유의성을 나타내지는 않았다.

CREB은 DNA와 결합하는 여러 특이적 전사인자

들의 활성인자(transcriptional co-activator)로 DNA 복구, 세포증식 및 분화등의 세포내 활동에 관여한다<sup>11,15,16</sup>. 특히 이전 보고자들에 의하면 유방암등 암종및 전암성 병변에서 CREB이 높은 발현율을 보여 발암과정에서의 CREB의 역할을 시사하고 있다<sup>15,17,18,19,20,21</sup>. 본 연구에서 CREB은 RAR과 유사한 결과를 보였다. 편평세포암종(40%)에 비해 선암종(61.7%)에서 높게 발현되었고, 특히 선암종의 경우 세포의 분화도에 따른 CREB의 발현은 저분화암종(40%)보다는 중등도 분화(60%) 및 고분화 암종(85%)에서 높은 발현율을 보여 세포분화도와 CREB은 밀접한 관계가 있음을 나타냈다( $P<0.01$ ). 이는 RAR과 마찬가지로 폐암종 특히 선암종에서 CREB이 일부 역할을 수행하고 있음을 시사하는 소견이라 하겠다. 이를 뒷받침하기 위해서는 보다 세밀한 분자생물학적 연구가 필요하다 하겠다. 총 120예의 폐암병변중 RAR과 CREB은 65.8%의 동시발현율을 보여 발암과정에서의 이들 단백질 상호작용이 이루어짐을 시사하는 소견이라 하겠다. 이상의 결과로 RAR과 CREB은 폐조직에서 점액상피세포의 분화 및 증식과 상관관계가 있으며 편평세포암종보다는 선암종의 발암과정에서 일부 의미있는 역할을 수행하리라 생각되었다. 또한 RAR과 CREB의 발현부위도 통계적으로 의미있는 일치양상을 나타내어 이들은 서로 상호작용에 의해 발암과정중 일부 역할을 수행하리라 생각된다. 현재까지 RAR 이나 CREB의 경우 암종에서의 연구가 미비한 상태이고 몇몇 분자유전학적 실험자료는 있으나 인체조직을 이용한 연구는 드물다. 본 연구가 폐조직에서 병리조직학적 측면의 연구라는 점에서 앞으로 이를 토대로 보다 세밀한 분자생물학적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 요 약

#### 배 경 :

폐를 포함한 인체내 여러 조직에서 상피세포의 분화 및 증식에 중요한 역할을 담당한다고 알려진 Retinoid acid(RA)와 여러 유전자들에서 전사조절인자로 성장관여 유전자들의 활성화에 관여하며 세포증

식 및 분화에 매우 중요한 세포내 조절인자인 cAMP response-element binding protein(CREB)의 폐암종에서의 발현정도를 알아보고 조직학적 차이에 따른 발현도를 비교분석하여 발암과정에서의 관여여부와 역할을 파악하고자 하였다.

#### 방 법 :

중앙대학교 의과대학 부속병원에서 최근 10년간 시행한 기관지내시경 및 흉부외과적 적출을 통해 얻어진 폐암종 조직중 파라핀 포매의 보관상태가 양호한 120예(선암종 60예, 편평세포암종 60예)를 연구대상으로 면역조직화학적 염색을 시행하였다.

#### 결 과 :

RAR과 CREB 모두 편평세포암종에 비해 선암종에서 발현이 유의있게 높았고( $P<0.05$ ) 선암종에서는 조직학적으로 분화도가 좋을수록 높은 발현율을 보였다( $P<0.01$ ). 총 120예의 폐암종에서 RAR과 CREB의 발현을 비교하면 65.8%의 동시발현율을 나타냈다( $P<0.05$ )

#### 결 론 :

RAR과 CREB은 폐조직에서 점액상피세포의 분화와 상관관계가 있으며 편평세포암종보다는 선암종의 발암과정에서 일부 의미있는 역할을 수행하리라 생각되었다. 또한 RAR과 CREB의 발현부위도 통계적으로 의미 있는 일치양상을 나타내어 이들은 서로 상호작용에 의해 발암과정 중 일부 역할을 수행하리라 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Westra WH, Offerhaus JG, Goodman SN, Slebos RJ, Polak M, Baas IO, et al. Overexpression of p53 tumor suppressor gene product in lung adenocarcinoma is associated with cigaretted smoking. *Am J Surg Pathol* 1993;17:213-20.
2. Weiberg RA. Molecular biology of carcinogenesis:a multistep process. In: Broder S, editors. *Molecular foundation of oncology*. Baltimore: Williams; 1991. p. 27-39.
3. Bogue CW, Jacobs HC, Dynia DW, Wilson CM, Gross I. Retinoic acid increases surfactant protein mRAN in fetal rat lung in culture. *Am J Physiol* 1996;271:L 862-8.

4. Zou L, Lim L, Costa RH, Whitsett JA. Thyroid transcription factor-1, hepatocyte nuclear factor-3beta, surfactant protein B, C, and Clara cell secretory protein in developing mouse lung. *J Histochem Cytochem* 1996;44:1183-93.
5. Yan C, Ghaffari M, Whitsett JA, Zeng X, Sever Z, Lin S. Retinoic acid-receptors activation of SP-B gene transcription in respiratory epithelial cells. *Am J Physiol* 1998;275:L239-46.
6. Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1985;19:185-8.
7. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, Stahlman MT. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;111:269-77.
8. Metzler MD, Snyder JM. Retinoic acid differentially regulates expression of surfactant-associated proteins in human fetal lung. *Endocrinology* 1993;133:1990-8.
9. Mendelsohn C, Lohnes D, Decimo D, Lufkin T, Chambon P, Mark M. Function of the retinoic acid receptors(RARs) during development(II): multiple abnormalities at various stages of organogenesis in RAR double mutants. *Development* 1994;120:2749-71.
10. Naltner A, Ghaffari M, Whitsett JA, Yan C. Retinoic acid stimulation of surfactant-associated protein B promoter is thyroid transcription factor 1 site-dependent. *J Biol Chem* 2000;275:56-62.
11. 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 U S A* 1998;95:12202-7.
12. Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell* 1995;83:841-50.
13. George TN, Snyder JM. Regulation of surfactant protein gene expression by retinoic acid metabolites. *Pediatr Res* 1997;41:692-701.
14. George TN, Miakotina OL, Gross KL, Snyder JM. Mechanism of all trans-retinoic acid and glucocorticoid regulation of surfactant protein mRNA. *Am J Physiol* 1998;274:L560-6.
15. Atochina EN, Beers MF, Scanlon ST, Preston AM, Beck JM. P. carinii induces selective alterations in component expression and biophysical activity of lung surfactant. *Am J Physiol* 2000;278:L599-609.
16. Benbrook DM, Jones NC. Heterodimer formation between CREB and JUN proteins. *Oncogene* 1990;5:295-302.
17. Desdouets C, Matesic G, Molina CA, Foulkes NS, Sassone-Corsi P, Brechot C, Sobczak-Thépot. Cell cycle regulation of cyclin A gene expression by the cyclic AMP-responsive transcription factors CREB and CREM. *Mol Cell Biol* 1995;15:3301-9.
18. Hai T, Curran T. Cross-family dimerization of transcription factors Fos/Jun and AFT/CREB alters DNA binding specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:3720-4.
19. Montminy M. Transcriptional regulation by cyclic AMP. *Annu Rev Biochem* 1997;66:807-22.
20. Kari M, Smeal T. Control of transcription factors by signal transduction pathways: the beginning of the end. *Trends Biochem Sci* 1992;17:418-22.
21. Naltner A, Wert S, Whitsett JA, Yan C. Temporal/spatial expression of nuclear receptor coactivators in the mouse lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L1066-74.
22. Kruyt F, Folkers G, van den Brink CE, van den Saag PT. A cyclic AMP response element is involved in retinoic acid-dependent RAR $\beta$ 2 promoter activation. *Nucleic Acids Res* 1992;20:6393-9.
23. Naltner A, Ghaffari M, Whitsett JA, Yan C. Retinoid acid stimulation of the human surfactant protein B promoter is thyroid transcription factor 1 site-dependent. *J Biol Chem* 2000;275:56-62.
24. Dietze EC, Caldwell LE, Marcom K, Collins SJ, Yee L, Swisshelm K, et al. Retinoids and retinoic acid receptors regulate growth arrest and apoptosis in human mammary epithelial cells and modulate expression of CBF/p300. *Microsc Res Tech* 2002;59:23-40.
25. Viononen A, Miettinen S, Manninen T, Altucci L, Wilhelm E, Ylikomi T. Regulation of nuclear receptor and cofactor expression in breast cancer cell lines. *Eur J Endocrinol* 2003;148:469-79.
26. Kyakumoto S, Kito N, Sato N. Expression of cAMP response element binding protein (CREB)-binding protein (CBP) and the implication in retinoic acid-inducible transcription activation in human salivary gland adenocarcinoma cell line HSG. *Endocr Res* 2003;29:277-89.