

·综述·

SOCS3 分子——治疗人类多种疾病的潜在靶标

许文频, 李卫东*

(北京大学医学部基础医学院药理学系, 北京 100191)

摘要: 业已发现, 多种细胞因子和炎症因子可诱导 SOCS3 的表达, 表明 SOCS3 在细胞信号转导通路中发挥重要调控作用。经 10 多年研究, SOCS3 分子在人体多种组织的生理功能维持和病理变化进展中的作用已日益明确。本文从近年来研究 SOCS3 较多的疾病 (炎症、病毒感染、肥胖及肿瘤) 出发, 综述该分子在疾病的发生、发展、诊断和治疗中的作用。在人类多种疾病发生发展中, SOCS3 均表现出水平异常或功能发挥异常, 提示 SOCS3 可作为一些疾病诊断及预测预后的生物分子指标, 以及特定疾病的治疗靶标。

关键词: SOCS3; 炎症; 病毒感染; 肥胖; 肿瘤; 潜在治疗靶标

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 07-0747-06

SOCS3: a potential therapeutic target for many human diseases

XU Wen-pin, LI Wei-dong*

(Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

Abstract: SOCS3 has significant regulation effects in cell signal transduction pathways, which can be induced by many kinds of cytokines and proinflammatory factors. After being studied for years, the effect of SOCS3 has become clear in maintaining physiological functions and affecting histopathologic changes in human tissues. This review presents the role of SOCS3 in the occurrence, development, diagnosis and treatment of human diseases, such as inflammation, virus infection, obesity and tumor. As abnormal levels or impaired function of SOCS3 were reported in the onset and development of disease, SOCS3 can be considered as a bio-marker to diagnose and predict prognosis of some disorders, and as a therapeutic target for certain diseases.

Key words: SOCS3; inflammation; virus infection; obesity; tumor; potential therapeutic target

细胞信号转导是细胞生长、分化和对细胞因子、损伤等刺激反应的内在机制。细胞因子信号转导抑制分子 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 家族是以 SH2 结构域为核心结构, C 端具有保守的 40 个氨基酸模块——SOCS 盒的胞浆蛋白分子家族。该家族可在多种细胞内表达或诱导表达。目前发现该家族有 CIS (the cytokine-inducible SH2 domain-containing protein)、SOCS1-7 等 8 个成员分子^[1,2]。其中 SOCS1 和 SOCS3 在 N 端具有激酶抑制区 (kinase inhibitory

region, KIR), 结构如图 1。该家族主要功能的发挥是通过蛋白中 SH2 结构与 JAK 蛋白或细胞因子受体中磷酸化的酪氨酸相结合, 抑制细胞信号转导的级联反应^[3,4]。SOCS 盒与 elongins B 和 C 一起组成复合体, 发挥泛素连接酶 E3 的功能^[5], 即与目标底物结合, 促进底物降解。具有 KIR 结构的成员分子, 可将 KIR 作为假底物, 竞争 JAK 的催化位点, 从而抑制 JAK 信号转导通路^[5]。

SOCS3 作为 SOCS 家族的重要分子, 目前已有大量研究表明其可被多种炎症因子和抗炎因子诱导表达 (如 IL-6、IL-10、IFN- γ 、LPS 等), 并抑制多种免疫分子的信号传导。另外, SOCS3 抑制 NF- κ B 通路、拮抗 cAMP 介导的信号传导等^[2]。SOCS3 在炎

收稿日期: 2011-01-04.

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (7102100).

*通讯作者 Tel: 86-10-82802798, Fax: 86-10-82801686,

E-mail: lwdpharma@126.com

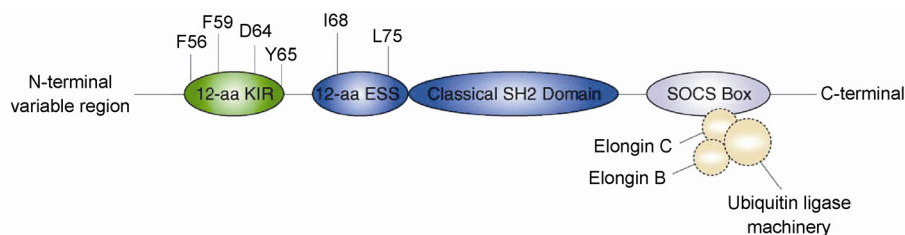


Figure 1 Domain structure of SOCS1 and SOCS3^[2]

症性疾病、病毒感染、肥胖及肿瘤等疾病的发生发展中发挥重要作用,提示 SOCS3 可作为一些疾病诊断及预测预后的生物分子指标,以及特定疾病治疗的分子靶标。

1 SOCS3 分子与炎症性疾病

由于 SOCS3 抑制 LPS、I 型和 II 型 IFN、IL-2、IL-12、IL-6 等免疫相关分子的信号传导,对机体天然免疫应答和适应性免疫应答有重要影响,与炎症性疾病的发生发展关系密切。神经递质去甲肾上腺素诱发抗炎作用,在中枢神经系统炎症性病理变化中发挥神经保护作用,与诱导 STAT3 磷酸化和 SOCS3 mRNA 的表达相关^[6]。对于溃疡性结肠炎、Crohn's 病及左旋糖苷诱导的实验性鼠结肠炎,STAT3 过度激活是疾病病程进展的重要特征^[7],作为负调节 STAT3 信号的 SOCS3 可能为治疗该类疾病的靶点。

发现类风湿性关节炎 (RA) 患者关节滑液中, STAT3 高度磷酸化,而通过阻断 IL-6-gp130-JAK-STAT3 信号转导途径有利于 RA 的治疗。用携带 SOCS3 DNA 的重组腺病毒注射入胶原性关节炎模型鼠关节中,注射组关节肿胀程度可明显降低^[8]。还有研究^[9]发现,造血和内皮细胞区 SOCS3 缺失的 *Socs3*^{-Δ^{avav}} 基因敲除小鼠关节炎模型中,炎症明显加强,炎症局部破骨细胞增生和骨质破坏明显增加,滑膜、骨髓、外周血和脾中中性粒细胞数量增加。阻断 IL-1 和 TNF,抑制其介导的炎症反应,是现代 RA 治疗的思路之一,但有大量患者对此治疗反应低下,而内分泌负调节细胞因子信号通路可以抑制多种细胞因子,故其可能成为更有效的治疗途径。

在慢性炎症过程中,SOCS3 分子发挥重要的保护作用,但在急性炎症时,机体内环境 SOCS3 水平不足以阻止炎症介质的促炎作用,如果外源性补充 SOCS3 就可能阻断炎症介质的作用,从而保护机体免受炎症损伤。Jo 等^[10]研究了鼠重组细胞渗透性 SOCS3 (cp-SOCS3) 对 SEB (staphylococcal enterotoxin B)、LPS、ConA 等诱导的急性肝脏炎症损伤模型的治疗作用。他们研制的 cp-SOCS3 在 2 h 内多器官分

布,在白细胞和淋巴细胞中有效浓度可维持 8 h 以上。通过减少炎症细胞因子的产生和减少肝细胞凋亡、出血性坏死, cp-SOCS3 拮抗 SEB 和 LPS 导致动物死亡。cp-SOCS3 也减少了 ConA 诱导的肝细胞凋亡。提示用 cp-SOCS3 补充细胞内的 SOCS3 可有效抑制急性炎症的致死性作用。

然而,SOCS3 在炎症损伤性疾病中并非均为保护作用,也具有影响损伤后修复的负面作用。神经损伤后神经轴突不能再生从而导致永久性功能丧失,在视神经损伤动物模型中,视神经节细胞 SOCS3 敲除个体轴突再生明显加快^[11]。慢性神经系统损伤性疾病中,反应性星型胶质细胞会以物理和化学屏障的形式阻碍神经轴突的生长,但是在神经急性损伤中,它可以迅速移行,阻断 CD45⁺ 白细胞的浸润,从而降低进一步的损伤。这个作用与星型细胞表达的 STAT3 和 SOCS3 密切相关,STAT3 是促进细胞移行的重要分子,而 SOCS3 抑制细胞的移行^[12]。

在 CD4⁺ T 细胞,SOCS3 表现出与细胞因子传导途径不同的促进 Th 细胞发育作用。内生性 SOCS3 可选择性抑制 IL-12 表达,但对 IL-4 无抑制作用,所以 IL-4 诱导的 SOCS3 表达加剧了 Th 细胞向 Th2 细胞的分化^[13]。显著的负向突变 SOCS3 转基因小鼠和杂合 SOCS3 基因敲除小鼠的 Th2 发育降低;SOCS3 转基因小鼠的气道高反应性模型表现出 Th2 细胞反应性增高和多重病理变化特征增加^[14]。SOCS3 表达导致外周 Th2 细胞累积增加,增加 Th2 介导的 I 型过敏性疾病风险。特异性 IgE 型抗体是哮喘、过敏性皮炎等过敏性疾病的重要致病因素,而血清 IgE 水平与 SOCS3 密切相关^[14]。过敏性皮炎患者 SOCS3 mRNA 表达和 SOCS3 蛋白表达比正常人显著增高,该病与 SOCS3 基因有遗传联系,SOCS3 基因可能为过敏性皮炎的易感基因^[15]。这些研究表明,SOCS3 分子可能是开发抗过敏药物的新靶点。

2 SOCS3 分子与病毒感染性疾病

考虑到治疗费用和副作用,预测治疗病毒性肝炎药物的治疗效果是十分重要的。Koeberlein 等^[16]

发现慢性乙型肝炎患者肝样本中 SOCS3 蛋白表达增加, 并与肝脏炎症程度相关。用 AdHBV 感染 HuH-7 细胞时, 在感染 96 h 内, 细胞内 SOCS3 的表达呈时间依赖性增加。SOCS3 表达干扰细胞表达病毒蛋白和治疗病毒性肝炎药物的治疗效果。

在细胞培养中发现, HCV 核心蛋白过度表达诱导 SOCS3 表达, 高水平 SOCS3 表达的 HCV 复制子细胞抵抗 IFN 治疗, 而在 IFN 抵抗的细胞中去除 SOCS3, 可恢复细胞对 IFN 的敏感性^[17]。Bode 等^[18]用 STAT1-YFP 融合蛋白技术发现, HCV 核心蛋白可以抑制 STAT 核转录。抑制 STAT1 酪氨酸磷酸化会伴随 SOCS3 mRNA 的表达。提示 HCV 核心蛋白通过诱导 SOCS3 表达来损伤 IFN- α 诱导的信号传导。Vlotides 等^[19]通过对比携带 SOCS1/3 的 cDNA 质粒转染 HepG2 细胞和空质粒转染 HepG2 细胞对 IFN- α 刺激的反应, 发现后者 STAT1/3 磷酸化程度是前者的 4 倍, 并且 2', 5'-OAS (2', 5'-oligoadenylate synthetase) 和 MxA (myxovirus resistance A) 抗病毒蛋白表达明显下降。提示 SOCS 蛋白介导抗病毒治疗中 IFN 抵抗作用。但也有文献报道治疗前肝细胞 SOCS3 mRNA 表达水平有效组比无效组高, 但无显著差异^[20]。这可能与 SOCS3 的基因多态性影响 SOCS3 表达有关^[21]。

Kim 等^[22]在分析了用聚乙二醇化干扰素/三唑核苷治疗感染 HCV 的 49 位患者和感染 HCV/HIV 的 25 位患者后发现, 肝细胞 SOCS3 水平比病毒基因型能更加有效地预测治疗效果, 对抗病毒治疗反应弱可能是因为肝组织高表达 SOCS3。Persico 等^[23]认为 HCV I 型较 II 型促进 SOCS3 表达的作用强, 但他们也支持 SOCS3 水平反映 HCV 肝炎治疗效果的观点。

机体天然免疫应答中 gp130-STAT3 信号通路在病毒感染的初期也发挥重要作用。Yajima 等^[24]研究 IFN 受体缺乏时肠病毒感染性心肌炎的天然免疫作用, 发现柯萨奇病毒 B3 感染心肌细胞的情况并无明显变化, 而在新生心室肌细胞中, gp130 介导的细胞因子刺激可增强心肌自我保护功能, 此效应可被 gp130 信号通路抑制物 SOCS3 所抑制。

3 SOCS3 分子与肥胖

肥胖是人类多种疾病如心脑血管性疾病、代谢性疾病等的重要诱因。影响身体能量存储的肥胖相关性激素 (如瘦素、胰岛素) 的作用与中枢神经系统息息相关。下丘脑是中枢神经系统调节身体能量平衡的关键部位, 尤其是弓状核, 这里瘦素和胰岛素刺激激活神经元, 使其表达分解代谢神经肽前体——阿黑皮素原 (POMC), 并抑制神经元产生合成代谢介

质——神经肽 Y (NPY)^[25]。

瘦素缺陷导致生物体极度肥胖, 给予外源性瘦素可控制肥胖发生发展, 然而普通肥胖者多伴有瘦素水平升高和反应性下降, 所以瘦素抵抗是肥胖的重要原因。年龄依赖性和饮食依赖性肥胖都表现出瘦素抵抗, 这很大程度上归咎于瘦素应答时下丘脑 STAT 激活减弱以及显著 SOCS3 表达水平升高^[26]。下丘脑 SOCS3 在高脂饮食早期阶段表达上升^[27], 老年啮齿类动物也表现出下丘脑 SOCS3 表达增高^[28]。SOCS3 与瘦素受体和 Janus 激酶 Tyr985 结合, 抑制瘦素诱导 STAT3 信号传导。另一证据表明, 脑完全或 POMC 神经元 SOCS3 敲除鼠不出现饮食诱导的肥胖^[29]。上调 POMC 神经元 SOCS3 导致哺乳动物 mTOR-S6K-S6 信号通路受损, 随之瘦素抵抗、肥胖以及糖耐量降低^[30]。SOCS3 作为瘦素信号传导通路的负调节因子和介导瘦素抵抗的重要介质^[31], 将是逆转瘦素抵抗, 治疗肥胖和能量代谢失衡性疾病的重要靶点。

肥胖者体内白色脂肪产生的大量炎症因子是诱发胰岛素抵抗继而发生 2 型糖尿病的重要因素, 代谢性炎症中和了神经系统调节作用, 加剧了营养过剩疾病。SOCS3 对肝胰岛素抵抗表现出双重作用^[32, 33]: 抑制胰岛素信号转导和抑制炎症因子而解除炎症因子对胰岛素信号通路的抑制。缺乏 SOCS3 的肝组织可模拟慢性炎症引起胰岛素抵抗^[32], 胰岛素受体激活可诱导 SOCS3 表达, 而 SOCS3 有反馈抑制胰岛素信号传导的作用^[33]。在研究逆转胰岛素抵抗实验中发现, 肝 X 受体激动剂克服 IL-6 引起的胰岛素抵抗是通过下调 SOCS3 和 ptp1b 基因表达完成的^[34]。PPAR β/δ 激动剂 GW501516 抑制 LPS 诱导的细胞因子释放时, SOCS3 表达升高^[35], 说明 SOCS3 在此通路也发挥作用。

4 SOCS3 分子与肿瘤

炎症损伤及化学损伤诱导的细胞癌变中, SOCS3 可发挥积极的抑制作用。SOCS3 可抑制炎症和损伤诱导的结肠癌变^[36]。SOCS3 作为肿瘤抑制物还可调节肝细胞的癌变增生过程^[37], 通过 IL-6 等信号通路抑制肝细胞再生早期阶段的细胞因子激活。SOCS3 调节多种基因分化, 缺乏时肝细胞增生加强, 并且 N-亚硝基二甲胺诱导肝细胞癌变中发现 SOCS3 敲除鼠肝癌变速度明显加快^[38]。SOCS3 在所有的肝肿瘤细胞系中表达下降^[39], 以携带 SOCS3 或 SOCS3 与细胞渗透肽融合蛋白的溶瘤腺病毒 (AdCN305-SOCS3/

AdCN305-cpp-SOCS3) 转染肝肿瘤细胞, 几乎完全抑制 STAT3 的磷酸化和下调 cyclin D1 和 Bcl-x1, 明显抑制肿瘤生长^[39]。此外 SOCS3 还可促进骨髓细胞 (BMCs) 分化为 CD8⁺ T 细胞^[40], 增强机体抗肿瘤能力。

I、II 型干扰素是人体免疫监视功能正常发挥的重要细胞因子, 而 SOCS3 可能使癌变细胞逃脱机体的免疫监视。用 siRNA 阻断人黑色素瘤细胞系 HT144、Hs294T、SK-MEL-5 和 A375 的 SOCS1/3 的表达后, 细胞对 IFN- α 、IFN- γ 的反应显著增加^[41]。并且促肿瘤因子上调 SOCS3 的表达水平, 致使肿瘤微环境中树突状细胞代谢水平改变, DC 提呈肿瘤抗原功能下降^[42]。

在 Jurkat T 细胞系中过度表达 SOCS3, 抑制 IFN- α 诱导的 STAT1 的磷酸化和 IFN 刺激的基因转录^[43]。鼠免疫器官中 SOCS3 缺失可增加 IFN 诱导的 STAT1 磷酸化、IFN 刺激的基因转录和抗肿瘤活性^[43]。抵抗 IFN- α 作用的慢性粒细胞性白血病细胞中组成性表达 SOCS3, 本来对 IFN- α 敏感的 KT-1/A3 细胞系, 如果强制表达 SOCS3 后也产生 IFN- α 的抵抗。慢性粒细胞白血病急性病变过程中通常 IFN- α 治疗无效, 此类细胞也组成性表达 SOCS3^[44]。另外 SOCS3 与 CD33 磷酸化的 ITIMs (immune receptor tyrosine-based inhibitory motif) 和 ITSM (immunoreceptor tyrosine-based switch-like motif) 结合, 加速蛋白酶体介导的 CD33 降解, 从而 SOCS3 阻断 CD33 介导的细胞因子诱导的细胞增生抑制^[45], 影响 α -CD33 的慢性粒细胞白血病治疗效果。

5 结语

SOCS3 除了与上述疾病密切相关外, 还与贫血^[46]、原发性骨髓纤维化^[47]、骨质疏松^[48]等多种疾病相关。它对疾病的发生发展有着截然相反的作用, 但都表现为影响疾病进程的重要作用。在一些疾病中还可作为疾病诊断指标, 具有预测疾病预后的指示功能。目前影响细胞内 SOCS3 水平或模拟 SOCS3 功能的小分子化学药物还没有研制成功, 但是利用生物技术所研制的活性 SOCS3 分子可以产生很好的抑制急性炎症的疗效, 并且利用转基因技术提高或降低细胞内 SOCS3 水平表现出良好的疾病治疗作用。SOCS3 是调节细胞信号转导网络的关键蛋白, 针对其进行药物设计, 与基于细胞信号动态网络的药物发现策略^[49]不谋而合。我们有理由相信, 关于 SOCS3 的研究会为改善人类特定疾病的治疗带来曙光。

References

- [1] Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7: 454-465.
- [2] Baker BJ, Akhtar LN, Benveniste EN. SOCS1 and SOCS3 in the control of CNS immunity [J]. *Trends Immunol*, 2009, 30: 392-400.
- [3] Babon JJ, Sabo JK, Soetopo A, et al. The SOCS box domain of SOCS3: structure and interaction with the elonginBC-cullin5 ubiquitin ligase [J]. *J Mol Biol*, 2008, 381: 928-940.
- [4] Croker BA, Kiu H, Nicholson SE. SOCS regulation of the JAK/STAT signalling pathway [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19: 414-422.
- [5] Lang R, Pauleau AL, Parganas E, et al. SOCS3 regulates the plasticity of gp130 signaling [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4: 546-550.
- [6] McNamee EN, Ryan KM, Griffin EW, et al. Noradrenaline acting at central beta-adrenoceptors induces interleukin-10 and suppressor of cytokine signaling-3 expression in rat brain: implications for neurodegeneration [J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24: 660-671.
- [7] Suzuki A, Hanada T, Mitsuyama K, et al. CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation [J]. *J Exp Med*, 2001, 193: 471-481.
- [8] Shouda T, Yoshida T, Hanada T, et al. Induction of the cytokine signal regulator SOCS3/CIS3 as a therapeutic strategy for treating inflammatory arthritis [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108: 1781-1788.
- [9] Wong PK, Egan PJ, Croker BA, et al. SOCS-3 negatively regulates innate and adaptive immune mechanisms in acute IL-1-dependent inflammatory arthritis [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116: 1571-1581.
- [10] Jo D, Liu D, Yao S, et al. Intracellular protein therapy with SOCS3 inhibits inflammation and apoptosis [J]. *Nat Med*, 2005, 11: 892-898.
- [11] Smith PD, Sun F, Park KK, et al. SOCS3 deletion promotes optic nerve regeneration *in vivo* [J]. *Neuron*, 2009, 64: 617-623.
- [12] Okada S, Nakamura M, Katoh H, et al. Conditional ablation of Stat3 or Socs3 discloses a dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury [J]. *Nat Med*, 2006, 12: 829-834.
- [13] Egwuagu CE, Yu CR, Zhang M, et al. Suppressors of cytokine signaling proteins are differentially expressed in Th1 and Th2 cells: implications for Th cell lineage commitment and maintenance [J]. *J Immunol*, 2002, 168: 3181-3187.
- [14] Seki Y, Inoue H, Nagata N, et al. SOCS-3 regulates onset and

- maintenance of T(H)2-mediated allergic responses [J]. *Nat Med*, 2003, 9: 1047–1054.
- [15] Ekelund E, Saaf A, Tengvall-Linder M, et al. Elevated expression and genetic association links the SOCS3 gene to atopic dermatitis [J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 78: 1060–1065.
- [16] Koeberlein B, zur HA, Bektas N, et al. Hepatitis B virus overexpresses suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3) thereby contributing to severity of inflammation in the liver [J]. *Virus Res*, 2010, 148: 51–59.
- [17] Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, et al. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1 [J]. *Gut*, 2006, 55: 529–535.
- [18] Bode JG, Ludwig S, Ehrhardt C, et al. IFN-alpha antagonistic activity of HCV core protein involves induction of suppressor of cytokine signaling-3 [J]. *FASEB J*, 2003, 17: 488–490.
- [19] Vlotides G, Sorensen AS, Kopp F, et al. SOCS-1 and SOCS-3 inhibit IFN-alpha-induced expression of the antiviral proteins 2, 5-OAS and MxA [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320: 1007–1014.
- [20] Huang Y, Feld JJ, Sapp RK, et al. Defective hepatic response to interferon and activation of suppressor of cytokine signaling 3 in chronic hepatitis C [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 733–744.
- [21] Persico M, Capasso M, Russo R, et al. Elevated expression and polymorphisms of SOCS3 influence patient response to antiviral therapy in chronic hepatitis C [J]. *Gut*, 2008, 57: 507–515.
- [22] Kim KA, Lin W, Tai AW, et al. Hepatic SOCS3 expression is strongly associated with non-response to therapy and race in HCV and HCV/HIV infection [J]. *J Hepatol*, 2009, 50: 705–711.
- [23] Persico M, Capasso M, Persico E, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: insulin resistance and response to antiviral therapy [J]. *Hepatology*, 2007, 46: 1009–1015.
- [24] Yajima T, Yasukawa H, Jeon ES, et al. Innate defense mechanism against virus infection within the cardiac myocyte requiring gp130-STAT3 signaling [J]. *Circulation*, 2006, 114: 2364–2373.
- [25] Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al. Central nervous system control of food intake and body weight [J]. *Nature*, 2006, 443: 289–295.
- [26] You J, Yu Y, Jiang L, et al. Signaling through Tyr985 of leptin receptor as an age/diet-dependent switch in the regulation of energy balance [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30: 1650–1659.
- [27] Munzberg H, Flier JS, Bjorbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice [J]. *Endocrinology*, 2004, 145: 4880–4889.
- [28] Peralta S, Carrascosa JM, Gallardo N, et al. Ageing increases SOCS-3 expression in rat hypothalamus: effects of food restriction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 296: 425–428.
- [29] Mori H, Hanada R, Hanada T, et al. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity [J]. *Nat Med*, 2004, 10: 739–743.
- [30] Reed AS, Unger EK, Olofsson LE, et al. Functional role of suppressor of cytokine signaling 3 upregulation in hypothalamic leptin resistance and long-term energy homeostasis [J]. *Diabetes*, 2010, 59: 894–906.
- [31] Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, et al. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3 [J]. *Nat Med*, 2004, 10: 734–738.
- [32] Torisu T, Sato N, Yoshiga D, et al. The dual function of hepatic SOCS3 in insulin resistance *in vivo* [J]. *Genes Cells*, 2007, 12: 143–154.
- [33] Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, et al. SOCS-3 is an insulin-induced negative regulator of insulin signaling [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 15985–15991.
- [34] Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, de Alvaro C, et al. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle [J]. *Diabetes*, 2008, 57: 3211–3221.
- [35] Rodriguez-Calvo R, Serrano L, Coll T, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine production in adipocytes by lowering nuclear factor-kappaB activity via extracellular signal-related kinase 1/2 [J]. *Diabetes*, 2008, 57: 2149–2157.
- [36] Rigby RJ, Simmons JG, Greenhalgh CJ, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) limits damage-induced crypt hyper-proliferation and inflammation-associated tumorigenesis in the colon [J]. *Oncogene*, 2007, 26: 4833–4841.
- [37] Campbell JS, Prichard L, Schaper F, et al. Expression of suppressors of cytokine signaling during liver regeneration [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107: 1285–1292.
- [38] Riehle KJ, Campbell JS, McMahan RS, et al. Regulation of liver regeneration and hepatocarcinogenesis by suppressor of cytokine signaling 3 [J]. *J Exp Med*, 2008, 205: 91–103.
- [39] Cui Q, Jiang W, Wang Y, et al. Transfer of suppressor of cytokine signaling 3 by an oncolytic adenovirus induces potential antitumor activities in hepatocellular carcinoma [J].

- Hepatology, 2008, 47: 105-112.
- [40] Zhang Z, Zeng B, Zhang Z, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 promotes bone marrow cells to differentiate into CD8⁺ T lymphocytes in lung tissue via up-regulating Notch1 expression [J]. Cancer Res, 2009, 69: 1578-1586.
- [41] Lesinski GB, Zimmerer JM, Kreiner M, et al. Modulation of SOCS protein expression influences the interferon responsiveness of human melanoma cells [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 142.
- [42] Zhang Z, Liu Q, Che Y, et al. Antigen presentation by dendritic cells in tumors is disrupted by altered metabolism that involves pyruvate kinase M2 and its interaction with SOCS3 [J]. Cancer Res, 2010, 70: 89-98.
- [43] Zimmerer JM, Lesinski GB, Kondadasula SV, et al. IFN- α -induced signal transduction, gene expression, and antitumor activity of immune effector cells are negatively regulated by suppressor of cytokine signaling proteins [J]. J Immunol, 2007, 178: 4832-4845.
- [44] Sakai I, Takeuchi K, Yamauchi H, et al. Constitutive expression of SOCS3 confers resistance to IFN- α in chronic myelogenous leukemia cells [J]. Blood, 2002, 100: 2926-2931.
- [45] Orr SJ, Morgan NM, Elliott J, et al. CD33 responses are blocked by SOCS3 through accelerated proteasomal-mediated turnover [J]. Blood, 2007, 109: 1061-1068.
- [46] Kamezaki K, Shimoda K, Numata A, et al. Roles of Stat3 and ERK in G-CSF signaling [J]. Stem Cells, 2005, 23: 252-263.
- [47] Chaligne R, Tonetti C, Besancenot R, et al. SOCS3 inhibits TPO-stimulated, but not spontaneous, megakaryocytic growth in primary myelofibrosis [J]. Leukemia, 2009, 23: 1186-1190.
- [48] Ruan M, Pederson L, Bradley EW, et al. Transforming growth factor- β coordinately induces suppressor of cytokine signaling 3 and leukemia inhibitory factor to suppress osteoclast apoptosis [J]. Endocrinology, 2010, 151: 1713-1722.
- [49] Wang J, Li XJ. Drug targets discovery based on dynamic signal transduction networks [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2010, 45: 1-8.