

**REGULACJA RÓŻNICOWANIA I PROLIFERACJI
KOMÓREK IMMUNOKOMPETENTNYCH,
WYDZIELANIA CYTOKIN I CZYNNIKÓW WZROSTU
W PRZEBIEGU CHOROBY NOWOTWOROWEJ ORAZ
HAMOWANIA KARCYNogenezy I WZROSTU GUZA
W MECHANIZMIE AKTYWACJI RODZINY
CZĄSTECZEK SOCS/CIS**

REGULATION OF DIFFERENTIATION AND PROLIFERATION
IN IMMUNOCOMPETENT CELLS, CYTOKINES AND GROWTH
FACTORS SECRETION IN NEOPLASM DISEASE AND ROLE
SUPPRESSION OF CARCINOGENESIS AND TUMOR GROWTH
IN MECHANISM OF SOCS/CIS FAMILY ACTIVATION

Katarzyna STARSKA, Marek ŁUKOMSKI

Katedra Otolaryngologii i Klinika Laryngologii i Onkologii Laryngologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie: Białka regulatorowe SOCS 1–7 (*suppressors of cytokine signaling*), CIS (*cytokine-inducible SH₂ protein*) oraz inne cząsteczki wewnątrzkomórkowe, tj. JAKs kinazy tyrozynowe (*Janus kinases*), rodzina czynników transkrypcyjnych STATs (*signal transducers and activators of transcription*), biorące udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej, mogą wpływać na różnicowanie i proliferację komórek, zjawisko apoptozy, cykl komórkowy oraz wydzielanie cytokin i czynników wzrostu za pośrednictwem regulacji transkrypcji genów, determinujących przebieg tych procesów zarówno w komórkach nowotworowych, jak i komórkach krwi krążącej. Celem pracy jest przedstawienie najnowszej wiedzy dotyczącej znaczenia rodziny cząsteczek SOCS/CIS w regulacji tych zjawisk. W pracy przedstawiono charakterystykę rodziny białek regulatorowych SOCS/CIS oraz ich rolę w kaskadzie zjawisk prowadzących do aktywacji komórek immunokompetentnych, ich różnicowania, proliferacji, wydzielania cytokin oraz najważniejsze mechanizmy regulacji karcynogenezy i progresji procesu nowotworowego, jak również interakcje SOCS1–7 i CIS z białkami uczestniczącymi w regulacji aktywacji i proliferacji limfocytów T (ZAP70, Gfi-1, p27^{kip1}) oraz onkogenezie (JAKs, STATs, p65, FAK, c-kit i IRS1/2). Wiedza na temat mechanizmów regulacyjnych, w których uczestniczy rodzina białek SOCS/CIS zarówno w komórkach nowotworowych, jak i komórkach krwi krążącej, może stanowić krok do pełniejszego zrozumienia interakcji wewnątrzkomórkowych z udziałem tych cząsteczek, poznanie procesów dominujących w przebiegu choroby nowotworowej oraz w przyszłości wprowadzenie nowych metod leczniczych (immunoterapia, nowe kryteria zakresu postępowania operacyjnego).

Słowa kluczowe: komórki immunokompetentne, tj. czynne immunologicznie, komórki nowotworowe, karcynogeneza, wzrost guza, białka SOCS/CIS.

Summary: Regulatory proteins SOCS 1-7 (suppressors of cytokine signaling), CIS (cytokine-inducible SH₂ protein) and other intracellular molecules such as JAKs (Janus tyrosine kinases), STATs family (signal transducers and activators of transcription), which participate in immunological response, could influence differentiation and proliferation, cell apoptosis, cell-cycle progression, cytokines and growth factors secretion by regulation of proper genes which determine these process in neoplasm cells and blood cells. The aim of this study was to introduce the latest knowledge of the SOCS/CIS family function in regulation of these processes. In this study the characterization of SOCS/CIS proteins and role in immunocompetent cells activation, their differentiation, proliferation, cytokines secretion and regulatory mechanisms of carcinogenesis and neoplasm progression as well as interactions between SOCS1-7, CIS and proteins which determine regulation of lymphocytes T activity (ZAP70, Gfi-1, p27^{kip1}) and oncogenesis (JAKs, STATs, p65, FAK, c-kit i IRS1/2) were introduced. Knowledge of mechanisms of activation by SOCS/CIS family, both in neoplasm cells and immunocompetent cells, could allow to understand intracellular interactions between these molecules, learn dominate processes in cancer disease and use new therapeutic methods (immunotherapy, new criterions for operations).

Key words: immunocompetent cells, neoplasm cells, carcinogenesis, tumor growth, SOCS/CIS proteins.

W przebiegu choroby nowotworowej komórki immunokompetentne (limfocyty Th i Tc, limfocyty B, komórki NK, komórki prezentujące antygen APC) za pośrednictwem różnych mechanizmów, mogą regulować i wpływać na aktywność innych komórek nadzoru immunologicznego, jak również modulować funkcję komórek nowotworowych różnego pochodzenia. Jednym z ciekawych spostrzeżeń, opisywanych w pracach badawczych, dotyczących regulacji zjawisk immunologicznych zachodzących w utkaniu guza nowotworowego, jego otoczeniu i krwi krążącej, jest rola rodziny białek SOCS/CIS (*suppressors of cytokine signaling*) w onkogenezie i progresji guza. Niestety, w dostępnym piśmiennictwie można znaleźć tylko nieliczne prace przedstawiające w wyczerpujący sposób różne aspekty wzajemnych interakcji i wpływu komórek guza na aktywność komórek immunokompetentnych, modulowania ich funkcji oraz regulację przeciwnowotworową odpowiedzi immunologicznej w mechanizmie aktywacji białek rodziny SOCS 1-7 i CIS (*cytokine-inducible SH₂ protein*). Przedstawienie najnowszej wiedzy dotyczącej ważniejszych mechanizmów immunologicznych z udziałem rodziny białek regulatorowych SOCS oraz ich roli w kaskadzie zjawisk prowadzących do aktywacji komórek układu immunologicznego, ich różnicowania, proliferacji, wydzielania cytokin, jak również interakcji SOCS1-7 i CIS z białkami uczestniczącymi w regulacji aktywacji i proliferacji limfocytów T (ZAP70, Gfi-1, p27^{kip1}) oraz onkogenezie i progresji procesu nowotworowego (JAKs, STATs, p65, FAK, c-kit i IRS1/2) pozwoli na pełniejsze zrozumienie zjawisk wewnątrzkomórkowych i interakcji zachodzących między komórkami z udziałem tych cząsteczek, poznanie procesów dominujących w przebiegu choroby nowotworowej oraz wprowadzenia w przyszłości nowych metod leczniczych (immunoterapia, nowe kryteria zakresu postępowania operacyjnego).

I. CHARAKTERYSTYKA RODZINY BIAŁEK SOCS/CIS

a. Budowa cząsteczek białek SOCS/CIS – domena SH₂ i koniec SOCS *box*

Białka SOCS i CIS, podobnie jak SHP-1 (*including SH₂-containing phosphatase*), PTP1B (*protein tyrosine phosphatase*), TCPTP (*CD45 and T cell protein tyrosine phosphatase*) i PIAS (*protein inhibitors of activated STATs*), stanowią rodzinę wewnątrzkomórkowych regulatorów (inhibitorów) mechanizmów immunologicznych, zachodzących w komórkach immunokompetentnych za pośrednictwem cząsteczek JAKs/STATs (*Janus tyrosine kinases/signal transducers and activators of transcription*) i związanych z aktywnością cytokin, interferonów i czynników wzrostu [24,43,47,59,78]. Aktywność cząsteczek SOCS (zasada sprzężenia zwrotnego), polega na oddziaływaniu na receptory cytokin oraz białka cytoplazmatyczne JAKs, które pośredniczą w przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych, w ten sposób blokując przyłączenie się cząsteczek STATs do kompleksów białkowych [1,5,7,13,15,68,74]. Opisywanych jest ośmiu przedstawicieli rodziny białek SOCS/CIS: CIS, SOCS1, SOCS2, SOCS3, SOCS4, SOCS5, SOCS6 i SOCS7, z których najlepiej poznanymi są SOCS1 i SOCS3 [34,37,78]. Regulacja odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem SOCS/CIS wynika z występowania w budowie ich cząsteczek charakterystycznych funkcjonalnie domen: domeny centralnej SH₂ (*Src homology 2 protein*), N-końca o różnej długości i sekwencji aminokwasów oraz C-domeny zbudowanej z 40 AA, określanych jako SOCS *box* [1,78]. Domena SH₂ ma zdolność łączenia się z ufosforylowaną tyrozyną w cząsteczce aktywnych (ufosforylowanych) receptorów dla cytokin, SOCS *box* stanowi punkt zaczepienia dla ligaz odpowiedzialnych za ubikwitynację cząsteczek [1,37]. Przyłączenie białek SOCS/CIS do receptorów cytokinowych stanowi podstawę mechanizmu kompetycji antygenowej lub zmian przestrzennych miejsca wiązania ligandów, tj. aktywatorów transkrypcji STATs [5,7,30,68,82]. Cząsteczka SOCS1 przyłącza się do receptora cytokinowego swą domeną SH₂ za pośrednictwem białek JAKs, podczas gdy SOCS3 w sposób bezpośredni [7,78]. Zarówno SOCS1, jak i SOCS3 mogą hamować aktywność JAK kinazy tyrozynowej. Hamowanie aktywności JAKs przez SOCS1 i SOCS3 związane jest z obecnością w ich cząsteczkach regionu KIR (*kinase inhibitory region*) w N-końcu łańcucha aminokwasów, który stanowi pseudosubstrat dla tych białek [22,82]. Również C-koniec cząsteczek SOCS/CIS stanowi istotną funkcjonalnie część jego budowy. SOCS *box* oddziałuje m.in. z cząsteczkami Cullin-2 i -5, Rb-1 oraz E2 [34]. Białka rodziny SOCS/CIS pełnią funkcję E3 ligaz, odpowiedzialnych za ubikwitynację i w ten sposób pośredniczą w proteosomalnej degradacji białek związanych z N-domeną w ich cząsteczce [2,78]. Przykładem znaczenia N-końca SOCS/CIS w regulacji mechanizmów wewnątrz- i międzykomórkowych może być działanie SOCS *box* w cząsteczce SOCS1, który uczestniczy w hamowaniu aktywności TEL i transformacji nowotworowej poprzez indukcję proteolizy kompleksu TEL-JAK2 w komórkach hematopoetycznych oraz udział w degradacji onkoproteiny E7 wirusów brodawczaków, jak również IRS-1 (*insulin receptor substrate*) i IRS-2 [23,33,63,69,71]. Istotną

cechą działania SOCS *box* jest wpływ nie tylko na stabilizację cząsteczek SOCS1, SOCS3, ale również proces degradacji tych białek. Kompleks receptor-SOCS/CIS ulega proteolizie w mechanizmie ubiquitynacji [78].

b. Charakterystyka przedstawicieli rodziny SOCS/CIS

Białka SOCS1 i SOCS3

Cząsteczka SOCS1, mająca w swej strukturze fragmenty KIR i łącząca się z receptorami cytokinowymi poprzez białka JAKs, jest inhibitorem mechanizmów immunologicznych zachodzących w komórkach za pośrednictwem IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, GH, prolaktyny, erytropoetyny, IFN γ , TNF α i LPS [14,22,57,74,78,79,84]. Kluczowe znaczenie białka SOCS1 dla regulacji mechanizmów immunologicznych wykazały badania przeprowadzone na myszach pozbawionych genu SOCS1. Badacze przedstawili biologiczny model zjawisk immunologicznych zachodzących w warunkach braku ekspresji SOCS1. Populacja myszy SOCS1^{-/-} charakteryzowała się zwiększoną aktywacją obwodowych limfocytów T, nasiloną aktywnością STAT1 i nadmierną ekspresją genu IFN γ lub genu receptora dla IFN γ . U myszy SOCS1^{-/-} Tg, u których „wyłączono” działanie genów SOCS1 w limfocytach T i B, w ciągu 6 miesięcy obserwacji dochodziło do rozwoju raka jelita grubego, jako następstwo akumulacji β -kateniny i mutacji p53. Co istotne, u myszy o fenotypie IFN γ ^{-/-}/SOCS1^{-/-} oraz SOCS1^{-/-} Tg, po zastosowaniu terapii przeciwciałami anti-IFN γ nie występowało zjawisko karcynogenezy [25].

Białko SOCS3, mające w swej strukturze domeny KIR z receptorami dla cytokin oddziałuje bezpośrednio przyłączając się do nich poprzez SH₂ fragmenty łańcucha AA. SOCS3 jest inhibitorem reakcji immunologicznych zachodzących w komórkach za pośrednictwem szeregu białek, m.in. IL-2, IL-3, IL-6, IL-10, IL-11, IFN γ , GH, leptyny, erytropoetyny i LPS [14,84]. Domena SH₂ ma zdolność wiązania się z Tyr 757 receptora dla IL-6 (gp130) oraz G-CSF, w ten sposób pełni rolę w negatywnej regulacji mechanizmów związanych z aktywacją STAT3 w neutrofilach [11,38,42,76]. SOCS3 pełni również ważną rolę w funkcjonowaniu układu endokrynologicznego, tj. regulacji sygnałów wewnątrzkomórkowych z udziałem leptyny w neuronach tkanki mózgowej, odgrywającej rolę w regulacji pobierania pokarmu i gospodarki energetycznej organizmu [52]. Adipocyty myszy o genotypie SOCS3^{-/-} charakteryzowały się zredukowaną proteosomalną degradacją białek IRS indukowanych przez TNF α , co wskazuje na istotną rolę SOCS3 w zjawisku insulinooporności w przebiegu cukrzycy [62].

Inne białka rodziny SOCS i CIS

SOCS2 jest cząsteczką, która specyficznie reguluje interakcję GH-STAT5b i może być również pośrednio aktywowana przez IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) [24,70].

SOCS5 ulega ekspresji głównie w limfocytach Th1 i jest bezpośrednio związany z funkcją receptora dla IL-4. Interakcja SOCS5 i IL-4R powoduje zmniejszoną ekspresję STAT6 oraz powoduje polaryzację komórek immunokompetentnych w kierunku Th2 wpływając na funkcję limfocytów [8]. Wyniki badań wskazują również

na znaczenie SOCS5 w regulacji kaskady sygnałów wewnątrzkomórkowych z udziałem JAK/STAT oraz EGFR (*epidermal growth factor receptor*) [31,35,58].

Białka SOCS6 i SOCS7 mają zdolność wiązania się z kompleksem IRS2, IRS4 oraz cząsteczką p85, podjednostką PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*), ale nie ma dowodów na udział SOCS6 w degradacji białek [45,72]. Największa ekspresja cząsteczki SOCS7 występuje w mózgu, gdzie pełni istotną rolę w funkcjonowaniu neuronów [41].

CIS jest indukowany przez cytokiny IL-2, IL-3, erytropoetynę, trombopoetynę, prolaktynę i GH, które uczestniczą w aktywacji STAT5 [19,70,78].

II. ROLA RODZINY BIAŁEK SOCS/CIS W REGULACJI ZJAWISK PROWADZĄCYCH DO AKTYWACJI KOMÓREK IMMUNOKOMPETENTNYCH

a. Udział białek SOCS/CIS w regulacji proliferacji i aktywacji limfocytów T oraz innych komórek immunokompetentnych

Rodzina białek SOCS/CIS pełni kluczową rolę w fizjologicznej regulacji mechanizmów immunologicznych zależnych od cytokin i czynników wzrostu zarówno wrodzonej, jak i nabytej odporności. Cząsteczki SOCS pozytywnie i negatywnie regulują aktywność makrofagów i komórek dendrytycznych (DCs) oraz wpływają na zjawiska proliferacji i aktywacji limfocytów T [13,46,64,77,79]. Badania naukowe ostatnich lat wskazują jednak, że cząsteczki SOCS mogą współdziałać lub oddziaływać na białka, mające kluczową rolę aktywacji komórek T, tj. ZAP70 (*70-kDa zeta-associated protein*), Gfi-1 (*growth factor independence-1*) i kalcyneurynę [80].

Największe znaczenie w regulacji mechanizmów proliferacji i aktywacji limfocytów T mają SOCS1, SOCS2, SOCS3 i CIS, których geny ulegają istotnej ekspresji (najsilniej SOCS3) w naiwnych komórkach Th [79,80]. Zróżnicowanie naiwnych komórek T w kierunku fenotypowo dojrzałych limfocytów Th1/Th2, związane jest z aktywnością SOCS1 lub SOCS3 [16,79,80]. Stymulacja antygenowa tych komórek (na przykład aktywacja limfocytów CD4+ albuminą lub albuminą z przeciwciałami anti-CD28) lub obecność APC powoduje spadek ekspresji SOCS3 oraz zmniejszoną produkcję IL-2, jak również wzrastającą ekspresję białek SOCS1, SOCS2 i CIS [16,50,79,80]. W badaniach potwierdzono negatywną korelację poziomu SOCS3 mRNA ze stężeniem IL-2, wydzielanej przez różnicujące się komórki T, oraz aktywnością proliferacyjną różnicujących się komórek T [16]. Wzmożona ekspresja SOCS3 powoduje hamowanie mechanizmów proliferacji limfocytów T, podczas gdy niedobór SOCS3 związany jest ze zwiększonym pobudzeniem TCR oraz proliferacją indukowaną przez cytokiny [80]. Wiązanie się antygeny z receptorem TCR, powoduje aktywację rodziny kinaz Scr, a następnie kolejnych białek, tj. ZAP70, MAPK (*mitogen-activated protein kinase*). Stopień zahamowania funkcji białka SOCS3 zależy, z jednej strony od intensywności pobudzenia antygenowego i obecności w środowisku cytokin Th1/Th2, z drugiej związany jest z aktywnością Gfi-1, pozytywnego regulatora proliferacji komórek T i czynnika supresorowego dla SOCS3

[32,36,79,80]. Blokowanie aktywności SOCS3 wiąże się z obniżeniem ekspresji $p27^{kip1}$, inhibitora cyklinozależnych kinaz oraz wzrostem aktywności Gfi-1 [80]. W promotorze genu SOCS3 znajdują się miejsca wiążące dla Gfi-1, który po połączeniu z cząsteczką SOCS3 hamuje transkrypcję genu SOCS3 [32]. Obecność cytokin Th1/Th2 powoduje wzrost ekspresji zarówno SOCS1, SOCS2, CIS, jak i SOCS3 [79]. Ekspresja SOCS3 najsilniej zaznaczona jest w limfocytach Th2, które charakteryzują się zmniejszoną sekrecją IL-2, podczas gdy w limfocytach Th1 ekspresja SOCS3 jest niska, a wydzielanie IL-2 wysokie [16]. Innym regulatorem ekspresji białek SOCS jest czynnik transkrypcyjny STAT1, który pełni istotną rolę w indukcji cząsteczek SOCS w limfocytach Th1 i Th2, pod wpływem cytokin, tj. IL-4, IL-12, IFN γ . Jednak aktywność STAT1 jest indukowana przez IL-4 tylko w komórkach Th2. W komórkach Th2 STAT1 $^{-/-}$ ekspresja SOCS3, jak również SOCS1 ulega zahamowaniu. Hiperekspresja SOCS1 w limfocytach Th2 związana jest z zahamowaniem białka STAT6 i proliferacji indukowanej przez IL-4 [79].

b. Rola SOCS1 w mechanizmach odporności wrodzonej i nabytej

Komórkami immunokompetentnymi, które mają znaczenie w mechanizmach immunologicznych z udziałem białka SOCS1, są przede wszystkim limfocyty T, komórki NK oraz komórki prezentujące antygen APC. Znaczenie w rozwoju „*SOCS1 $^{-/-}$ syndrome*”, mają jednak głównie komórki dendrytyczne oraz makrofagi [9,10,61,67,78]. Dowodem na to są badania przeprowadzone u myszy SOCS1 KO (*knock out*), u których brak genu w komórkach T i NK nie wiązał się z rozwojem chorób immunologicznych [10].

SOCS1 jest związany z hamowaniem odpowiedzi immunologicznej indukowanej przez cytokiny m.in. IFN γ , po ekspozycji makrofagów na bakteryjny LPS (*bacterial lipopolysaccharide*). Makrofagi u myszy SOCS1 $^{-/-}$ charakteryzowały się hiperaktywnością, charakteryzującą się zwiększoną reakcją na LPS i wzrostem wydzielania cytokin prozapalnych, tj. TNF α , IL-12, jak również tlenku azotu (NO) [39,67,78]. Jednym z mechanizmów wyjaśniających zjawiska indukowane w makrofagach przez SOCS1 jest hamowanie sygnałów związanych z pobudzeniem IFN β , aktywowanego pod wpływem LPS. Dochodzi tu do blokowania sygnałów od pobudzonych receptorów dla IFN γ , które za pośrednictwem białek TRIF (*TIR-containing adaptor-inducing interferon β*)/IRF3, powodują szybką aktywację cząsteczek JAK/STAT1 oraz Ras/MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) [39,67,78]. Drugim, bezpośrednim efektem działania SOCS1 w mechanizmie regulacji aktywności makrofagów i komórek dendrytycznych jest blokowanie sygnałów szlaku TLRs (*Toll-like receptors*) $\rightarrow$ NF κ B [3,6,78]. LPS aktywując TLR4/MD2, powoduje aktywację sygnałów, w których pośredniczą Myd88 (*Myeloid differentiation primary response gene 88*), TRIF (*TIR-containing adaptor-inducing interferon β*), IRAK (*Interleukin-1 receptor-associated kinase*), TRAF (*TNF receptor-associated factor 6*), które pobudzają NF κ B oraz JNK (*c-Jun N-terminal kinases*)/p38, prowadząc do indukcji wydzielania cytokin prozapalnych oraz iNOS (*inducible NO synthase*) [78]. SOCS1 ma zdolność wiązania się z podjednostką p65 jądrowego czynnika NF κ B,

co prowadzi do jej proteolitycznej degradacji [78]. Innym mechanizmem w regulacji sygnałów prowadzących do aktywacji NF κ B w komórkach immunokompetentnych, jest udział cząsteczki Mal (*adaptor protein Mal*), która pełni istotną rolę w przekazywaniu sygnałów od receptorów TLRs, poprzez ufosforylowanie podjednostki p65NF κ B i wzmożoną reakcję zapalną [48,49]. Działanie białka SOCS1 polega na przyłączeniu się do ufosforylowanej przez kinazę Btk (*Bruton's tyrosine kinase*) cząsteczki Mal, jej ubikwitynację prowadzącą do proteolitycznej degradacji. Jednocześnie SOCS1 jest aktywowane w mechanizmie pozytywnego sprzężenia zwrotnego przez STAT1 oraz NF κ B [78].

Również u myszy z komórkami dendrytycznymi SOCS1^{-/-}, występuje nadreaktywność komórek DCs oraz ich kumulacja w grasicy i śledzionie, co powoduje ekspansję limfocytów B i T, produkcję autoprzeciwciał i supresję układu immunologicznego [26]. Aktywowane w mechanizmie utraty genu SOCS1 limfocyty T stanowią bardzo liczną populację komórek, głównie Th1 i charakteryzują się wzmożoną produkcją cytokin, tj. IFN γ i TNF α [27].

c. Rola SOCS3 w mechanizmach odporności wrodzonej i nabytej

Białko SOCS3 jest kluczowym regulatorem wydzielania i funkcji prozapalnej cytokiny IL-6 oraz antyzapalnej interleukiny IL-10 w makrofagach [78]. Komórki tuczne pozbawione genu SOCS3 lub mające zmutowany gen dla miejsca wiązania SOCS3 w cząsteczce błonowej gp130 charakteryzowały się zmniejszoną produkcją cytokiny prozapalnej TNF α , której wydzielanie jest indukowane przez LPS, IL-6 i IL-10 [76]. SOCS3 ma zdolność selektywnego hamowania sygnałów wewnątrzkomórkowych, aktywowanych za pośrednictwem IL-6, prowadzących do aktywacji czynnika transkrypcyjnego STAT3. Następuje to na skutek blokowania cząsteczki receptorowej gp130 przez SOCS3 w miejscu wiązania się tych dwóch białek. SOCS3 staje się w ten sposób aktywnym inhibitorem transkrypcji cytokin prozapalnych. Białko SOCS3, nie mając jednak zdolności wiązania się z cząsteczką IL-10R, nie hamuje sygnałów indukowanych przez IL-10 w mechanizmie blokowania receptorowego [76]. Mechanizm regulacji transkrypcji białek m.in. NF κ B, związanych z przekazywaniem sygnałów z cząsteczek błonowych, tj. gp130, TLRs i IL-10R nie jest do końca poznany. Aktywator transkrypcji STAT3 powstający po indukcji IL-10R, ma zdolność hamowania aktywności czynnika jądrowego NF κ B. Cząsteczka

TABELA I. Wybrane cząsteczki związane z aktywacją i hamowaniem rodziny SOCS/CS

Cząsteczki związane z aktywacją rodziny SOCS/CIS	
Czynnik jądrowy-kappaB (Nuclear factor-kappaB) Czynnik transdukcji i aktywacji transkrypcji-1 (Signal transducers and activators of transcription-1) Cytokiny (np. IL-4, IL-12, IFN γ) [aktywacja SOCS1]	NF- κ B STAT1
Cząsteczki związane z hamowaniem aktywności SOCS/CIS	
Insulino-podobny czynnik wzrostu (Insulin-like growth factor-1) Cytokiny (np. IFN γ) [hamowanie SOCS3]	IGF-1

TABELA II. Wybrane cząsteczki hamowane przez białka rodziny SOCS/CIS

Receptory Toll-podobne (Toll-like receptors)	TLRs
Gen różnicowania 88 (Myeloid differentiation primary response gene 88)	MyD88
Cząsteczka adaptorowa indukująca interferon β (TIR-containing adaptor-inducing interferon β)	TRIF
Kinazy 1-4 receptora dla interleukiny-1 (Interleukin-1 receptor-associated kinase 1-4)	IRAK 1,2,3,4
Cząsteczka 6 związana z receptorem dla TNF (TNF receptor-associated factor 6)	TRAF6
Kinaza MAP (Mitogen-activated protein kinase)	MAPK
Czynnik jądrowy kappaB (Nuclear factor-kappaB)	NF- κ B
Receptory insulinowe (Insuline receptor substrate)	IRS1,2,3,4
Kinazy tyrozynowe Janus (Janus tyrosine kinases)	JAK1,2,3, TYK2
Czynnik transdukcji i aktywacji transkrypcji (Signal transducers and activators of transcription)	STATs
Cząsteczka adaptoru związana z TRIF (TRIF-related adaptor molecule)	TRAM
Kinaza fosfatydylinozytolowa 3' (Phosphatidylinositol 3'-kinase)	PI ₃ K
Receptor dla czynnika wzrostu (Epidermal growth factor receptor)	EGFR, ErbB1
Kinazy c-Jun N-końcowe (c-Jun N-terminal kinases)	JNK
Kinazy regulujące sygnały zewnątrzkomórkowe (Extracellular signal-regulated kinases)	ERK

SOCS3 hamując przekazywanie sygnałów z gp130, jest jednocześnie aktywowana na zasadzie sprzężenia zwrotnego przez NF κ B [78]. Pobudzenie receptorów TLR2, TLR3, TLR4 i TLR9 indukuje produkcję IFN β , odpowiedzialnego za nasilenie sygnałów auto- i parakrynnych, prowadzących do aktywacji transkrypcji genów białek, tj. IP-10 (*interferon-gamma-inducible protein 10*), czynnika chemo-taktycznego dla komórek NK i aktywnych limfocytów T [3]. Indukcja SOCS3 i CIS oraz w większym stopniu SOCS1, po połączeniu liganda do receptora TLRs, prowadzi do hamowania sygnałów związanych z ich pobudzeniem (hamowanie sygnałów związanych z pobudzeniem IFN I typu), jednocześnie pozostając bez bezpośredniego wpływu na aktywność MAPK i NF κ B [3]. Inne badania wskazują również na udział białka STAT1 w regulacji ekspresji interferonów w komórkach SOCS3^{-/-} makrofagów, który ulega aktywacji pod wpływem IL-6 [42,76]. Jednocześnie obecność wzmożonej ekspresji białek SOCS może hamować indukcję tyrozynowej fosforylacji cząsteczki STAT1, która następuje po pobudzeniu receptorów TLRs [3]. Badania wykazują, że przewaga aktywności SOCS3 lub STATs determinuje efekty wewnątrzkomórkowe [78].

III. UDZIAŁ RODZINY BIAŁEK SOCS/CIS W MECHANIZMACH REGULACJI KARCINOGENEZY I PROGRESJI PROCESU NOWOTWOROWEGO

Wiele badań wskazuje na istotny udział białek rodziny SOCS/CIS w regulacji karcynogenezy i progresji procesu nowotworowego. Znaczenie SOCS/CIS, szczególnie SOCS1, jak i SOCS3, w hamowaniu mechanizmów prowadzących do nasilenia karcynogenezy i wzrostu guza, polega na blokowaniu wewnątrzkomórkowych sygnałów prowadzących do aktywacji cząsteczek JAKs/STATs w komórkach guza, induk-

wanych przez cytokiny (m.in. IL-6, IL-4, IFN γ) i czynniki wzrostu (EGFR) [7,40,44,53, 56,65,66,73,81]. Hiperaktywność SOCS1 i SOCS2 wiąże się ze zmniejszoną transformacją nowotworową komórek oraz spadkiem częstości przerzutów [53,65]. Białka rodziny SOCS pełnią również istotną rolę w regulacji immunologicznej odpowiedzi na antygeny nowotworowe, poprzez bezpośredni wpływ na mechanizmy przebiegające w komórkach immunokompetentnych. Najnowsze badania wykazały, że komórki DCs SOCS1^{-/-} mogą nasilać aktywność limfocytów Th i Tc. Wzmoczona sekrecja IL-6 i TNF α przez pobudzone limfocyty Th1 po prezentacji antygenowej przez DCs SOCS1^{-/-}, wzmoczona proliferacja i aktywność limfocytów Tc oraz nasilona fosforylacja STAT1, I κ B jak i JNK (*c-Jun N-terminal kinases*) prowadzi w rezultacie do antygenowo swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej [78]. Inną cechą białek rodziny SOCS jest zdolność do interakcji z różnymi białkami, pełniącymi istotną rolę w zachowaniu komórkowej homeostazy m.in. cząsteczką p65, białkiem FAK (*focal adhesion kinase*), które jest aktywowane przez beta-podjednostkę integryn w komórkach prawidłowych, jak i ulegających transformacji nowotworowej, proto-onkogenem c-kit, który zawiera informację dla KIT receptora kinazy tyrozynowej, IRS1/2 oraz onkogenem Vav [4,55,60].

W przebiegu procesu nowotworowego często dochodzi do zahamowania aktywności białek SOCS/CIS, na skutek metylacji regionu CpG w loci promotora genu SOCS [24,44,78]. Przyłączenie reszty metylowej w regionie CpG SOCS1 w przebiegu procesu nowotworowego może sięgać nawet 63–65% [44,78]. Metylacja DNA białek SOCS/CIS może dotyczyć komórek guzów litych, jak i pochodzenia hematologicznego, m.in. raka wątroby, płuc, jajnika, piersi, żołądka, jelita grubego, dróg żółciowych, nowotworów regionu głowy i szyi, szpiczaka mnogiego oraz AML [40,44,56,65,66,73]. Brak prawidłowej funkcji anty-onkogenów SOCS/CIS, głównie SOCS1 i SOCS3 w komórkach guzów powoduje wzrost aktywności sygnałów IL-6/JAKs $\rightarrow$ STAT3, indukcję wzrostu guza oraz zahamowanie zjawiska apoptozy w utkaniu nowotworowym [24,78]. Niektórzy badacze podkreślają również występowanie innych mechanizmów hamowania aktywności białek SOCS [17]. W badaniach *in vitro* na liniach komórkowych raka piersi, wykazano, że funkcja białka SOCS3 może ulec zablokowaniu pod wpływem INF γ i/lub promieniowania jonizującego, bez związku z procesem metylacji CpG. Jednocześnie w doświadczeniu nie wykazano takiego wpływu na cząsteczki SOCS1, których ekspresja pod wpływem tych czynników znacznie wzrastała, wskazując na rolę SOCS1 jako białka funkcjonalnego w komórkach guza [17].

W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest jednak prac wskazujących jednoznacznie na związek ekspresji i/lub nasilenia metylacji regionu promotorowego SOCS/CIS z cechami kliniczno-morfologicznymi nowotworów [18,24,28,29,51,54]. Według większości badaczy, istnieje ścisły związek zarówno ekspresji SOCS1, SOCS2, SOCS3 i CIS ze stopniem proliferacji komórek i nasileniem wzrostu guza, co determinuje przebieg kliniczny choroby nowotworowej [18,24,28,29,54]. Haffner i wsp. [24] wykazali znaczenie białka SOCS2 w komórkach raka piersi jako markera zróżnicowania guza oraz pozytywnego wskaźnika prognostycznego procesu nowotworowego. Autorzy, w badaniach dotyczących roli białek rodziny SOCS/CIS w progresji

guza, zanotowali występowanie istotnych korelacji ekspresji SOCS2 zarówno z czasem przeżycia chorych, jak występowaniem przerzutów węzłowych. Interesujące, że badacze nie potwierdzili tych zależności dla białek SOCS1, SOCS3 i CIS. Inni autorzy także wskazują na związek ekspresji cząsteczki SOCS2 z występowaniem mniej złośliwego fenotypu nowotworowego [18,29,75]. Farabegoli i wsp. [18] potwierdzili związek wysokiej ekspresji białka SOCS2 ze stopniem zróżnicowania histopatologicznego (G1,G2) i niskim stopniem proliferacji komórek w raku piersi. Podobnie Hendriksen i wsp. [29] zanotowali istotną korelację niskiej ekspresji białka SOCS2 ze wzrastającą częstością przerzutów nowotworowych w raku prostaty. Yamashita i wsp. [75] wykazali występowanie lepszej odpowiedzi na zastosowaną terapię hormonalną w raku sutka i jej związek z ekspresją cząsteczki STAT5, której wysoka ekspresja wiązała się z wysoką aktywnością SOCS2. Również w badaniach, dotyczących wpływu stopnia zahamowania aktywności anty-onkogenów SOCS/CIS poprzez przyłączenie grupy metylowej w regionie CpG, nie uzyskano jednoznacznie prognostycznych wyników [28,65]. Sutherland i wsp. [65] nie stwierdzili występowania zależności między stopniem metylacji regionów CpG w raku jajnika i sutka a stopniem ekspresji SOCS2. He i wsp. [28] wykazali, że metylacja regionu promotorowego i zablokowanie aktywności białka SOCS3 w raku płuca pozostaje w związku z progresją choroby nowotworowej. Również Friedrich i wsp. [20] potwierdzili zależność występowania wznów miejscowych od metylacji w regionie promotora genu SOCS1 w raku wątroby. Fujitake i wsp. [21] wskazują na znaczenia stopnia metylacji SOCS1 jako wskaźnika i markera wczesnych zmian nowotworowych w raku jelita grubego.

Wiedza na temat mechanizmów regulacyjnych, w których uczestniczy rodzina białek SOCS/CIS zarówno w komórkach nowotworowych, jak i komórkach krwi krążącej, może stanowić krok do pełniejszego zrozumienia interakcji wewnątrzkomórkowych z udziałem tych cząsteczek, poznanie procesów dominujących w przebiegu choroby nowotworowej oraz w przyszłości wprowadzenie nowych metod leczniczych (immunoterapia, nowe kryteria zakresu postępowania operacyjnego).

PIŚMIENNICTWO

- [1] ALEXANDER WS, HILTON DJ. The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune response. *Annu Rev Immunol* 2004; **22**: 503–529.
- [2] BABON JJ, SABO JK, SOETOPO A, YAO S, BAILEY MF, ZHANG JG, NICOLA NA, NORTON RS. The SOCS box domain of SOCS3: structure and interaction with the elonginBC-cullin5 ubiquitin ligase. *J Mol Biol* 2008; **381**(4): 928–940.
- [3] BAETZ A, FREY M, HEEG K, DALPKE AH. Suppressor of cytokine signaling (SOCS) proteins indirectly regulate toll-like receptor signaling in innate immune cells. *J Biol Chem* 2004; **279**(52): 54708–54715.
- [4] BALASUBRAMANYAM M, SAMPATHKUMAR R, MOHAN V. Is insulin signaling molecules misguided in diabetes for ubiquitin-proteasome mediated degradation? *Mol Cell Biochem* 2005; **275**(1–2): 117–125.
- [5] BALTAYIANNIS G, BALTAYIANNIS N, TSIANOS EV. Suppressors of cytokine signaling as tumor repressors. Silencing of SOCS3 facilitates tumor formation and growth in lung and liver. *J BUON* 2008; **13**(2): 263–265.
- [6] BARTZ H, AVALOS NM, BAETZ A, HEEG K, DALPKE AH. Involvement of suppressors of cytokine signaling in toll-like receptor-mediated block of dendritic cell differentiation. *Blood* 2006; **108**(13): 4102–4108.

- [7] BORGÈS S, MOUDILOU E, VOUYOVITCH C, CHIESA J, LOBIE P, MERTANI H, RACCURT M. Involvement of a JAK/STAT pathway inhibitor: cytokine inducible SH₂ containing protein in breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 2008; **617**: 321–329.
- [8] BRENDER C, COLUMBUS R, METCALF D, HANDMAN E, STARR R, HUNTINGTON N, TARLINTON D, CDUM N, NICHOLSON SE, NICOLA NA, HILTON DJ, ALEXANDER WS. SOCS5 is expressed in primary B and T lymphoid cells but is dispensable for lymphocyte production and function. *Mol Cell Biol* 2004; **24**(13): 6094–6103.
- [9] CHONG MM, CORNISH AL, DARWICHE R, STANLEY EG, PURTON JF, GODFREY DI, HILTON DJ, STARR R, ALEXANDER WS, KAY TW. Suppressor of cytokine signaling-1 is a critical regulator of interleukin-7-dependent CD8⁺ T cell differentiation. *Immunity* 2003; **18**(4): 475–487.
- [10] CORNISH AL, CHONG MM, DAVEY GM, DARWICHE R, NICOLA NA, HILTON DJ, KAY TW, STARR R, ALEXANDER WS. Suppressor of cytokine signaling-1 regulates signaling in response to interleukin-2 and other gamma c-dependent cytokines in peripheral T cells. *J Biol Chem* 2003; **278**(25): 22755–22761.
- [11] CROKER BA, METCALF D, ROBB L, WEI W, MIFSUD S, DIRAGO L, CLUSE LA, SUTHERLAND KD, HARTLEY L, WILLIAMS E, ZHANG JG, HILTON DJ, NICOLA NA, ALEXANDER WS, ROBERTS AW. SOCS3 is a critical physiological negative regulator of G-CSF signaling and emergency granulopoiesis. *Immunity* 2004; **20**(2): 153–165.
- [12] CROKER BA, MIELKE LA, WORMALD S, METCALF D, KIU H, ALEXANDER WS, HILTON DJ, ROBERTS AW. Socs3 maintains the specificity of biological responses to cytokine signals during granulocyte and macrophage differentiation. *Exp Hematol* 2008; **36**(7): 786–798.
- [13] DALPKE A, HEEG K, BARTZ H, BAETZ A. Regulation of innate immunity by suppressor of cytokine signaling (SOCS) proteins. *Immunobiology* 2008; **213**(3–4): 225–235.
- [14] DICKENSHEETS H, VAZQUEZ N, SHEIKH F, GINGRAS S, MURRAY PJ, RYAN JJ, DONNELLY RP. Suppressor of cytokine signaling-1 is an IL-4-inducible gene in macrophages and feedback inhibits IL-4 signaling. *Genes Immun* 2007; **8**(1): 21–27.
- [15] EGAN PJ, LAWLOR KE, ALEXANDER WS, WICKS IP. Suppressor of cytokine signaling-1 regulates acute inflammatory arthritis and T cell activation. *J Clin Invest* 2003; **111**(6): 915–924.
- [16] EGWUAGU CE, YU CR, ZHANG M, MAHDI RM, KIM SJ, GERY I. Suppressors of cytokine signaling proteins are differentially expressed in Th1 and Th2 cells: implications for Th cell lineage commitment and maintenance. *J Immunol* 2002; **168**(7): 3181–3187.
- [17] EVANS MK, YU CR, LOHANIA A, MAHDI RM, LIU X, TRZECIAK AR, EGWUAGU CE. Expression of SOCS1 and SOCS3 genes is differentially regulated in breast cancer cells in response to proinflammatory cytokine and growth factor signals. *Oncogene* 2007; **26**(13): 1941–1948.
- [18] FARABEGOLI F, CECCARELLI C, SANTINI D, TAFFURELLI M. Suppressor of cytokine signalling 2 (SOCS-2) expression in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2005; **58**(10): 1046–1050.
- [19] FLEENOR D, ARUMUGAM R, FREEMARK M. Growth hormone and prolactin receptors in adipogenesis: STAT-5 activation, suppressors of cytokine signaling, and regulation of insulin-like growth factor I. *Horm Res* 2006; **66**(3): 101–110.
- [20] FRIEDRICH MG, CHANDRASOMA S, SIEGMUND KD, WEISENBERGER DJ, CHENG JC, TOMA MI, HULAND H, JONES PA, LIANG G. Prognostic relevance of methylation markers in patients with non-muscle invasive bladder carcinoma. *Eur J Cancer* 2005; **41**(17): 2769–2778.
- [21] FUJITAKE S, HIBI K, OKOCHI O, KODERA Y, ITO K, AKIYAMAS, NAKAO A. Aberrant methylation of SOCS-1 was observed in younger colorectal cancer patients. *J Gastroenterol* 2004; **39**(2): 120–124.
- [22] GIORDANETTO F, KROEMER RT. A three-dimensional model of Suppressor Of Cytokine Signalling 1 (SOCS-1). *Protein Eng* 2003; **16**(2): 115–124.
- [23] GUAL P, LE MARCHAND-BRUSTEL Y, TANTI JF. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie* 2005; **87**(1): 99–109.
- [24] HAFFNER MC, PETRIDOUB, PEYRAT JP, RÉVILLION F, MÜLLER-HOLZNERE, DAXENBICHLER G, MARITH C, DOPPLER W. Favorable prognostic value of SOCS2 and IGF-I in breast cancer. *BMC Cancer* 2007; **7**: 136.
- [25] HANADA T, KOBAYASHI T, CHINEN T, SAEKI K, TAKAKI H, KOGA K, MINODA Y, SANADA T, YOSHIOKA T, MIMATA H, KATO S, YOSHIMURA A. IFN γ -dependent, spontaneous development of colorectal carcinomas in SOCS1-deficient mice. *J Exp Med* 2006; **203**(6): 1391–1397.
- [26] HANADA T, YOSHIDA H, KATO S, TANAKA K, MASUTANI K, TSUKADA J, NOMURA Y, MIMATA H, KUBO M, YOSHIMURA A. Suppressor of cytokine signaling-1 is essential for suppressing dendritic cell activation and systemic autoimmunity. *Immunity* 2003; **19**(3): 437–450.

- [27] HANADAT T, TANAKA K, MATSUMURA Y, YAMAUCHI M, NISHINAKAMURA H, ABURATANI H, MASHIMA R, KUBO M, KOBAYASHI T, YOSHIMURA A. Induction of hyper Th1 cell-type immune responses by dendritic cells lacking the suppressor of cytokine signaling-1 gene. *J Immunol* 2005; **174**(7): 4325–4332.
- [28] HE B, YOU L, UEMATSU K, ZANG K, XU Z, LEE AY, COSTELLO JF, MCCORMICK F, JABLONS DM. SOCS-3 is frequently silenced by hypermethylation and suppresses cell growth in human lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**(24): 14133–14138.
- [29] HENDRIKSEN PJ, DITS NF, KOKAME K, VELDHOVEN A, VAN WEERDEN WM, BANGMA CH, TRAPMAN J, JENSTER G. Evolution of the androgen receptor pathway during progression of prostate cancer. *Cancer Res* 2006; **66**(10): 5012–5020.
- [30] HENNIGHAUSEN L, ROBINSON GW. Interpretation of cytokine signaling through the transcription factors STAT5A and STAT5B. *Genes Dev* 2008; **22**(6): 711–721.
- [31] HWANG MN, KIM KS, CHOI YW, JOU I, YOON S. PMA activates Stat3 in the Jak/Stat pathway and induces SOCS5 in rat brain astrocytes. *Mol Cells* 2007; **23**(1): 94–99.
- [32] JEGALIAN AG, WU H. Regulation of Socs gene expression by the proto-oncoprotein GFI-1B: two routes for STAT5 target gene induction by erythropoietin. *J Biol Chem* 2002; **277**(3): 2345–2352.
- [33] KAMIO M, YOSHIDA T, OGATA H, DOUCHI T, NAGATA Y, INOUE M, HASEGAWA M, YONEMITSU Y, YOSHIMURA A. SOCS1 inhibits HPV-E7-mediated transformation by inducing degradation of E7 protein. *Oncogene* 2004; **23**(17): 3107–3115.
- [34] KAMURA T, MAENAKA K, KOTOSHIBA S, MATSUMOTO M, KOHDA D, CONAWAY RC, CONAWAY JW, NAKAYAMA KI. VHL-box and SOCS-box domains determine binding specificity for Cul2-Rbx1 and Cul5-Rbx2 modules of ubiquitin ligases. *Genes Dev* 2004; **18**(24): 3055–3065.
- [35] KARIO E, MARMOR MD, ADAMSKY K, CITRIA A, AMIT I, AMARIGLIO N, RECHAVI G, YARDEN Y. Suppressors of cytokine signaling 4 and 5 regulate epidermal growth factor receptor signaling. *J Biol Chem* 2005; **280**(8): 7038–7048.
- [36] KARSUNKY H, MENDE I, SCHMIDT T, MÖRÖY T. High levels of the onco-protein Gfi-1 accelerate T-cell proliferation and inhibit activation induced T-cell death in Jurkat T-cells. *Oncogene* 2002; **21**(10): 1571–1579.
- [37] KILE BT, SCHULMAN BA, ALEXANDER WS, NICOLA NA, MARTIN HM, HILTON DJ. The SOCS box: a tale of destruction and degradation. *Trends Biochem Sci* 2002; **27**(5): 235–241.
- [38] KIMURAA, KINJO I, MATSUMURA Y, MORI H, MASHIMA R, HARADA M, CHIEN KR, YASUKAWA H, YOSHIMURA A. SOCS3 is a physiological negative regulator for granulopoiesis and granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling. *J Biol Chem* 2004; **279**(8): 6905–6910.
- [39] KINJO I, HANADAT, INAGAKI-OHARAK, MORI H, AKID, OHISHI M, YOSHIDA H, KUBO M, YOSHIMURA A. SOCS1/JAB is a negative regulator of LPS-induced macrophage activation. *Immunity* 2002; **17**(5): 583–591.
- [40] KOMAZAKI T, NAGAI H, EMI M, TERADA Y, YABE A, JIN E, KAWANAMI O, KONISHI N, MORIYAMA Y, NAKA T, KISHIMOTO T. Hypermethylation-associated inactivation of the SOCS-1 gene, a JAK/STAT inhibitor, in human pancreatic cancers. *Jpn J Clin Oncol* 2004; **34**(4): 191–194.
- [41] KREBS DL, METCALF D, MERSON TD, VOSS AK, THOMAS T, ZHANG JG, RAKAR S, O'BRYAN MK, WILLSON TA, VINEY EM, MIELKE LA, NICOLANA, HILTON DJ, ALEXANDER WS. Development of hydrocephalus in mice lacking SOCS7. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**(43): 15446–15451.
- [42] LANG R, PAULEAU AL, PARGANAS E, TAKAHASHI Y, MAGES J, IHLE JN, RUTSCHMAN R, MURRAY PJ. SOCS3 regulates the plasticity of gp130 signaling. *Nat Immunol* 2003; **4**(6): 546–550.
- [43] LEUNG KC. Regulation of cytokine receptor signaling by nuclear hormone receptors: a new paradigm for receptor interaction. *DNA Cell Biol* 2004; **23**(8): 463–474.
- [44] LEE TL, YE H J, VAN WAES C, CHEN Z. Epigenetic modification of SOCS-1 differentially regulates STAT3 activation in response to interleukin-6 receptor and epidermal growth factor receptor signaling through JAK and/or MEK in head and neck squamous cell carcinomas. *Mol Cancer Ther* 2006; **5**(1): 8–19.
- [45] LI L, GRØNNING LM, ANDERSON PO, LI S, EDVARDSEN K, JOHNSTON J, KIOUSSIS D, SHEPHERD PR, WANG P. Insulin induces SOCS-6 expression and its binding to the p85 monomer of phosphoinositide 3-kinase, resulting in improvement in glucose metabolism. *J Biol Chem* 2004; **279**(33): 34107–34114.
- [46] LI Y, CHU N, ROSTAMI A, ZHANG GX. Dendritic cells transduced with SOCS-3 exhibit a tolerogenic/DC2 phenotype that directs type 2 Th cell differentiation *in vitro* and *in vivo*. *J Immunol* 2006; **177**(3): 1679–1688.
- [47] LIU B, MINK S, WONG KA, STEIN N, GETMAN C, DEMPSEY PW, WU H, SHUAI K. PIAS1 selectively inhibits interferon-inducible genes and is important in innate immunity. *Nat Immunol* 2004; **5**(9): 891–898.
- [48] MANSELL A, BRINT E, GOULD JA, O'NEILL LA, HERTZOG PJ. Mal interacts with tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF)-6 to mediate NF-kappaB activation by toll-like receptor (TLR)-2 and TLR4. *J Biol Chem* 2004; **279**(36): 37227–37230.

- [49] MANSELL A, SMITH R, DOYLE SL, GRAY P, FENNER JE, CRACK PJ, NICHOLSON SE, HILTON DJ, O'NEILL LA, HERTZOG PJ. Suppressor of cytokine signaling 1 negatively regulates Toll-like receptor signaling by mediating Mal degradation. *Nat Immunol* 2006; **7**(2): 148–155.
- [50] MATSUMOTO A, SEKI Y, WATANABE R, HAYASHI K, JOHNSTON JA, HARADA Y, ABE R, YOSHIMURA A, KUBO M. A role of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3/CIS3/SSI3) in CD28-mediated interleukin 2 production. *J Exp Med* 2003; **197**(4): 425–436.
- [51] MICHAYLIRACZ, RAMOCKI NM, SIMMONS JG, TANNER CK, MCNAUGHTON KK, WOOSLEY JT, GREENHALGH CJ, LUND PK. Haplotype insufficiency for suppressor of cytokine signaling-2 enhances intestinal growth and promotes polyp formation in growth hormone-transgenic mice. *Endocrinology* 2006; **147**(4): 1632–1641.
- [52] MORI H, HANADA R, HANADA T, AKI D, MASHIMA R, NISHINAKAMURA H, TORISU T, CHIEN KR, YASUKAWA H, YOSHIMURA A. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nat Med* 2004; **10**(7): 739–743.
- [53] NAKAGAWA T, IIDA S, OSANAI T, UETAKE H, ARUGA T, TORIYA Y, TAKAGI Y, KAWACHI H, SUGIHARA K. Decreased expression of SOCS-3 mRNA in breast cancer with lymph node metastasis. *Oncol Rep* 2008; **19**(1): 33–39.
- [54] NEVALAINEN MT, XIE J, TORHORST J, BUBENDORF L, HAAS P, KONONEN J, SAUTER G, RUI H. Signal transducer and activator of transcription-5 activation and breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2004; **22**(11): 2053–2060.
- [55] NIWA Y, KANDA H, SHIKAUCHI Y, SAIURA A, MATSUBARA K, KITAGAWA T, YAMAMOTO J, KUBO T, YOSHIKAWA H. Methylation silencing of SOCS-3 promotes cell growth and migration by enhancing JAK/STAT and FAK signalings in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2005; **24**(42): 6406–6417.
- [56] OSHIMO Y, KURAOKA K, NAKAYAMA H, KITADAI Y, YOSHIDA K, CHAYAMA K, YASUI W. Epigenetic inactivation of SOCS-1 by CpG island hypermethylation in human gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2004; **112**(6): 1003–1009.
- [57] PRESNELL SR, ZHANG L, RAMILO CA, CHAN HW, LUTZ CT. Functional redundancy of transcription factor-binding sites in the killer cell Ig-like receptor (KIR) gene promoter. *Int Immunol* 2006; **18**(8): 1221–1232.
- [58] RAWLINGS JS, RENNEBECK G, HARRISON SM, XI R, HARRISON DA. Two *Drosophila* suppressors of cytokine signaling (SOCS) differentially regulate JAK and EGFR pathway activities. *BMC Cell Biol* 2004; **5**(1): 38.
- [59] RICO-BAUTISTA E, FLORES-MORALES A, FERNÁNDEZ-PÉREZ L. Suppressor of cytokine signaling (SOCS) 2, a protein with multiple functions. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; **17**(6): 431–439.
- [60] RYO A, SUIZU F, YOSHIDA Y, PERREM K, LIOU YC, WULF G, ROTTAPPEL R, YAMAOKA S, LU KP. Regulation of NF-kappaB signaling by Pin1-dependent prolyl isomerization and ubiquitin-mediated proteolysis of p65/RelA. *Mol Cell* 2003; **12**(6): 1413–1426.
- [61] SHEN L, EVEL-KABLER K, STRUBE R, CHEN SY. Silencing of SOCS1 enhances antigen presentation by dendritic cells and antigen-specific anti-tumor immunity. *Nat Biotechnol* 2004; **22**(12): 1546–1553.
- [62] SHI H, TZAMELI I, BJØRBAEK C, FLIER JS. Suppressor of cytokine signaling 3 is a physiological regulator of adipocyte insulin signaling. *J Biol Chem* 2004; **279**(33): 34733–34740.
- [63] SONG H, SONDAK VK, BARBER DL, REID TJ, LIN J. Modulation of Janus kinase 2 by cisplatin in cancer cells. *Int J Oncol* 2004; **24**(4): 1017–1026.
- [64] STRENGELL M, LEHTONEN A, MATIKAINEN S, JULKUNEN I. IL-21 enhances SOCS gene expression and inhibits LPS-induced cytokine production in human monocyte-derived dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2006; **79**(6): 1279–1285.
- [65] SUTHERLAND KD, LINDEMAN GJ, CHOONG DY, WITTLIN S, BRENTZELL L, PHILLIPS W, CAMPBELL IG, VISVADER JE. Differential hypermethylation of SOCS genes in ovarian and breast carcinomas. *Oncogene* 2004; **23**(46): 7726–7733.
- [66] TAKAHASHI T, SHIGEMATSU H, SHIVAPURKAR N, REDDY J, ZHENG Y, FENG Z, SUZUKI M, NOMURA M, AUGUSTUS M, YIN J, MELTZER SJ, GAZDAR AF. Aberrant promoter methylation of multiple genes during multistep pathogenesis of colorectal cancers. *Int J Cancer* 2006; **118**(4): 924–931.
- [67] TASSIULAS I, PARK-MIN KH, HU Y, KELLERMAN L, MEVORACH D, IVASHKIV LB. Apoptotic cells inhibit LPS-induced cytokine and chemokine production and IFN responses in macrophages. *Hum Immunol* 2007; **68**(3): 156–164.

- [68] TEOFILI L, MARTINI M, CENCI T, GUIDI F, TORTI L, GIONA F, FOA R, LEONE G, LAROCCA LM. Epigenetic alteration of SOCS family members is a possible pathogenetic mechanism in JAK2 wild type myeloproliferative diseases. *Int J Cancer* 2008; **123**(7): 1586–1592.
- [69] UEKI K, KONDO T, KAHN CR. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol* 2004; **24**(12): 5434–5446.
- [70] UYTENDAELE I, LEMMENS I, VERHEE A, DE SMET AS, VANDEKERCKHOVE J, LAVENS D, PEELMAN F, TAVERNIER J. Mammalian protein-protein interaction trap (MAPPIT) analysis of STAT5, CIS, and SOCS2 interactions with the growth hormone receptor. *Mol Endocrinol* 2007; **21**(11): 2821–2831.
- [71] VALENTINO L, PIERRE J. JAK/STAT signal transduction: regulators and implication in hematological malignancies. *Biochem Pharmacol* 2006; **71**(6): 713–721.
- [72] WAUMAN J, DE SMET AS, CATTEEUW D, BELSHAM D, TAVERNIER J. Insulin receptor substrate 4 couples the leptin receptor to multiple signaling pathways. *Mol Endocrinol* 2008; **22**(4): 965–977.
- [73] WEBER A, HENGGE UR, BARDENHEUER W, TISCHOFF I, SOMMERER F, MARKWARTH A, DIETZ A, WITTEKIND C, TANNAPFEL A. SOCS-3 is frequently methylated in head and neck squamous cell carcinoma and its precursor lesions and causes growth inhibition. *Oncogene* 2005; **24**(44): 6699–6708.
- [74] WORMALD S, ZHANG JG, KREBS DL, MIELKE LA, SILVER J, ALEXANDER WS, SPEED TP, NICOLA NA, HILTON DJ. The comparative roles of suppressor of cytokine signaling-1 and -3 in the inhibition and desensitization of cytokine signaling. *J Biol Chem* 2006; **281**(16): 11135–11143.
- [75] YAMASHITA H, NISHIO M, ANDO Y, ZHANG Z, HAMAGUCHI M, MITA K, KOBAYASHI S, FUJII Y, IWASE H. Stat5 expression predicts response to endocrine therapy and improves survival in estrogen receptor-positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; **13**(3): 885–893.
- [76] YASUKAWA H, OHISHI M, MORI H, MURAKAMI M, CHINEN T, AKI D, HANADA T, TAKEDA K, AKIRA S, HOSHIIJIMA M, HIRANO T, CHIEN KR, YOSHIMURA A. IL-6 induces an anti-inflammatory response in the absence of SOCS3 in macrophages. *Nat Immunol* 2003; **4**(6): 551–556.
- [77] YOSHIMURAA, NAKAT, KUBO M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *Nat Rev Immunol* 2007; **7**(6): 454–465.
- [78] YOSHIMURAA, NISHINAKAMURA H, MATSUMURA Y, HANADA T. Negative regulation of cytokine signaling and immune responses by SOCS proteins. *Arthritis Res Ther* 2005; **7**(3):100–110.
- [79] YU CR, MAHDI RM, EBONG S, VISTICA BP, CHEN J, GUO Y, GERY I, EGWUAGU CE. Cell proliferation and STAT6 pathways are negatively regulated in T cells by STAT1 and suppressors of cytokine signaling. *J Immunol* 2004; **173**(2):737–746.
- [80] YU CR, MAHDI RM, EBONG S, VISTICA BP, GERY I, EGWUAGU CE. Suppressor of cytokine signaling 3 regulates proliferation and activation of T-helper cells. *J Biol Chem* 2003; **278**(32): 29752–29759.
- [81] ZENG B, LI H, LIU Y, ZHANG Z, ZHANG Y, YANG R. Tumor-induced suppressor of cytokine signaling 3 inhibits toll-like receptor 3 signaling in dendritic cells via binding to tyrosine kinase 2. *Cancer Res* 2008; **68**(13): 5397–5404.
- [82] ZHANG S, GUO D, JIANG L, ZHANG Q, QIU X, WANG E. SOCS3 inhibiting migration of A549 cells correlates with PYK2 signaling *in vitro*. *BMC Cancer* 2008; **8**: 150.
- [83] ZHU BM, ISHIDA Y, ROBINSON GW, PACHER-ZAVISIN M, YOSHIMURAA, MURPHY PM, HENNINGHAUSEN L. SOCS3 negatively regulates the gp130-STAT3 pathway in mouse skin wound healing. *J Invest Dermatol* 2008; **128**(7): 1821–1829.

Redaktor prowadzący – Jerzy Kawiak

Otrzymano: 22.08. 2008 r.

Przyjęto: 17.09. 2008 r.

Dr n. med. Katarzyna Starska

Klinika Laryngologii i Onkologii Laryngologicznej

Uniwersytetu Medycznego

ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

email: katarzyna.starska@op.pl