

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2015.01.003

SOCS2 研究进展^{*}

崔安芳 黄延红 张向阳

(济宁医学院基础学院, 山东 济宁 272067)



崔安芳, 女, 汉族, 1984 年 11 月出生于济宁。2012 年 7 月毕业于北京协和医学院生物化学与分子生物学专业, 获得理学博士学位。2012 年 9 月到济宁医学院工作。主要研究领域包括糖脂代谢异常等代谢综合征以及糖尿病的发病机制。主要从事糖尿病相关基因的分子生物学研究。读博期间参与 973 计划、863 计划和国家自然科学基金等多项项目研究。

摘 要 细胞因子信号转导抑制因子 2(suppressor of cytokine signaling 2, SOCS2) 是 SOCS 家族中的一员, 参与调节包括个体生长、代谢、骨形成、肿瘤发生、机体免疫在内的许多生理和病理过程。本文主要从 SOCS2 的结构、自身活性的调节、在信号转导中的生物学功能以及临床研究等方面, 对近年来发表的 SOCS2 相关文献做一简要概述。

关键词 SOCS2; 生长激素; JAK/STAT 信号通路

中图分类号: R34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-9760(2015)02-014-05

Advances in studies on SOCS2

CUI Anfang, HUANG Yanhong, ZHANG Xiangyang

(Academy of Basic Medicine, Jining Medical University, 272067, China)

Abstract: As a member of the suppressor of cytokine signaling (SOCS) protein family, SOCS2 is a negative regulator of cytokine signal transduction which is involved in a variety of aspects of biological and cellular function including growth, metabolism, bone growth, tumorigenesis and immune function. In this article, we mainly review SOCS2 about its molecular structure, the regulation of its activity, biological function in the cytokine signal transduction and clinical research.

Keywords: SOCS2; Growth hormone; JAK/STAT signal pathway

细胞因子信号转导抑制因子(suppressors of cytokine signaling, SOCS)家族由一组蛋白构成, 可抑制细胞因子依赖的酪氨酸激酶 Janus 激酶(JAK)-信号转导及转录激活因子(STAT)信号通路^[1], 控制细胞对某些细胞因子和生长因子的应答。SOCS2 是 SOCS 蛋白家族成员之一, 调节生长激素(GH)/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)轴等信号转导, 参与调节机体代谢、骨生长、肿瘤发生和机体免疫等过程。本文将对 SOCS2 近年来的重要研

究成果作一综述。

1 SOCS2 的结构与功能

目前, 已经发现并且克隆了 8 种 SOCS 蛋白, 即细胞因子诱导的含有 SH2 蛋白(cytokine-inducible SH2 containing protein, CIS)、SOCS1 ~ SOCS7。SOCS2 的结构即为该家族成员的基本结构(见图 1), C 末端为 SOCS 盒, 此结构域在该家族中是高度保守的, 中间部分为 SH2 结构域, N 末端为可变区。SH2 结构域和 SOCS 盒可以结合相关的 JAK 或者细胞因子受体, 直接减弱信号转

^{*} [基金项目] 济宁医学院 2013 年度博士基金项目

导^[2],是 SOCS 蛋白发挥正常功能所必需的。有的家族成员,例如 SOCS1 和 SOCS3 的 N 端还有一个小的激酶抑制区(kinase inhibitory region, KIR)^[3-4]。



图 1 SOCS2 的结构

SOCS 蛋白家族由 JAK-STAT 通路激活,对该通路有负反馈调节作用,可以通过抑制 JAK 的激酶活性、封闭 STAT 结合位点,或者促进 JAK、STAT 蛋白的泛素化降解等机制来调节 JAK/STAT 信号通路^[1](见图 2)。SOCS2 是 SOCS 蛋白家族成员之一,可以调节 GH/IGF-1 轴等信号转导,参与调节机体代谢、骨生长、肿瘤发生和机体免疫等过程。

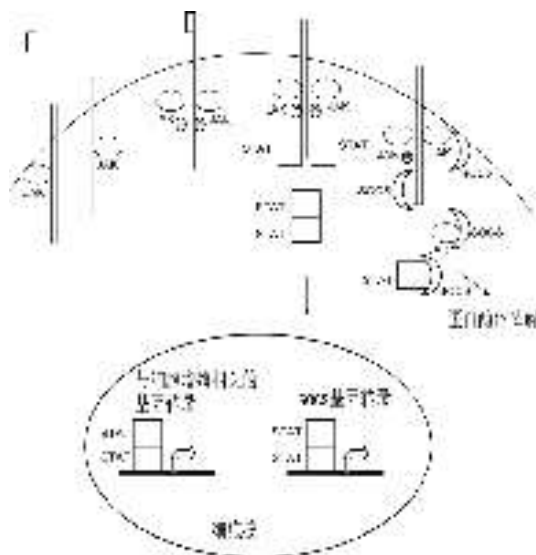


图 2 SOCS 家族对 JAK-STAT 通路的负反馈调节

2 SOCS2 活性的调节

在正常情况下,SOCS2 在机体组织中表达水平很低^[5],但是当受到细胞因子的刺激之后,其表达水平会迅速升高。例如,在肝细胞中 GH、IL-10 和雌激素会引起 SOCS2 表达水平的升高^[6-7]。在 T 细胞中,经 IL-2、IFN- α 的刺激,SOCS2 表达水平升高^[7-8]。在人单核细胞衍生的树突细胞中,TLR4 信号通路可以通过促进生成 I 型 IFN 来增加 SOCS2 的表达,而 IFN 受体信号通路又可以通过 STAT3 和 STAT5 激活 SOCS2^[9]。

3 SOCS2 与细胞因子信号转导的调节

3.1 GH/IGF-1 轴

GH 的作用是由生长激素受体(GHR)介导的,而 GHR 是细胞因子受体超家族中的一员,主要通过 JAK2/STAT5 信号通路发挥作用。SOCS2 是 GHR 敏感性的一个关键调节因子,由 GH 激活,STAT5b 调节其活性。SOCS2-/-小鼠的肝脏中 GHR 水平升高^[10]。目前 SOCS2 对 GHR 信号通路的负反馈调节的作用机制已经明确。SOCS2 通过直接将 GHR 泛素化,依赖蛋白酶体降解的方式来调节其在细胞内的水平。其中 SOCS 盒对 SOCS2 的功能是至关重要的。如果将 SOCS2 盒第 163 位的亮氨酸突变为脯氨酸,第 167 位的半胱氨酸突变为苯丙氨酸,或者将 SOCS 盒删除,则 SOCS2 不能与 ElonginB/c 相互作用,从而失去了将 GHR 泛素化降解的作用^[10]。近来,有研究表明在细胞中,雌激素和 GH 的水平可以互相影响。雌二醇本来对 STAT5 的磷酸化没有作用,但是在人成骨细胞中,与单独使用 GH 处理相比,在使用 GH 处理之前使用雌二醇处理,能够显著增加 GH 对 STAT5 的磷酸化水平。雌二醇这种有效增强 GH 信号通路的作用是由于 GH 对骨桥蛋白、骨涎蛋白和 IGF II 的 mRNA 水平升高大大增强所致。除此以外,雌二醇还能够降低 SOCS2 的蛋白水平而使其 mRNA 水平不受影响,这种作用呈剂量依赖性。将 SOCS2 基因敲低,能够抑制雌二醇对 GH 对 STAT5 磷酸化的增强作用以及 GH 升高骨涎蛋白和骨桥蛋白 mRNA 的作用。这些证据表明雌二醇是通过降低 SOCS2 的表达水平,从而起到了增强 GH 胞内信号通路的作用^[11]。在使用重组人生长激素(rhGH)长期治疗之后,SOCS2 的多态性对 Turner 综合征和 GH 缺乏症的儿童成年后的身高有影响。位于 GHR、IGFBP3 和 SOCS2 基因座的多态性决定了对 Turner 综合征和 GH 缺乏症的患者使用 rhGH 治疗的生长结果。这些基因标记物的使用可以在使用 rhGH 治疗的患者中确定那些由遗传因素决定的预后较差的患者^[12]。在 Caco-2 细胞中,SOCS2 可以直接结合 IGF-1R。在体内,SOCS2 可以抑制 IGF-1 诱导的肠生长,在肠表皮细胞中对 IGF-1R 酪氨酸激酶通路有抑制作用^[13]。

3.2 其他细胞因子

IL-2 和 IL-3 都可以使 SOCS2 表达水平升高,SOCS2 可以增强 IL-2 和 IL-3 引起的 STAT5 的磷酸化程度,并且使 IL-2 受体 β 链磷酸化水平升高^[14]。EPO 可以诱导 SOCS2 的表达,而 SOCS2

对 EPO 的作用形成负反馈^[15]。EGF 可以增强 SOCS2 的表达水平,使用 SOCS2^{-/-}小鼠以及野生型小鼠证明,在体内 SOCS2 能够抑制 EGF 诱导的肠生长。与野生型小鼠相比,EGF 处理使得 SOCS2^{-/-}小鼠的小肠和结肠的重量明显增加^[13]。

4 SOCS2 临床研究

4.1 SOCS2 与代谢

DiStefano 等利用 Illumina HumanOmniExpress BeadChip 技术对肥胖的个体进行分析,发现低度的脂肪累积和 SOCS2 上游的 rs10859525 有关。在正常肝和脂肪肝中,SOCS2 的表达模式不同^[17]。生长激素缺乏症的患者有一个显著的特点就是患有脂肪肝。SOCS2 可以通过抑制 JAK2-STAT5 信号转导途径而减弱肝脏中 GH 的信号转导。与野生型对照小鼠相比,SOCS2^{-/-}小鼠肝脏 TG 分泌增加了 77.6%。与高脂饮食饲喂的野生型小鼠相比,SOCS2^{-/-}小鼠肝脏 TG 水平比其低 49.3%,表明敲除 SOCS2 可以保护小鼠不受高脂饮食诱导的脂肪肝的损害。另外,在 SOCS2^{-/-}小鼠中,高脂饮食导致的系统性胰岛素敏感性降低更为明显。高脂饮食造成 SOCS2^{-/-}小鼠肝脏中的 NF- κ B 活性升高,炎性细胞因子 IFN- γ 和 IL-6 的基因表达水平升高。对 SOCS2^{-/-}小鼠和野生型小鼠的巨噬细胞进行分析也证明了 SOCS2 对 Toll 样受体 4 信号通路有抑制作用。这些都表明 SOCS2 在高脂饮食的作用条件下是肝脏脂代谢的一个重要的调节因子^[17]。在猪原代脂肪细胞中过表达 SOCS2 能够抑制 GH 诱导的脂解作用。将过表达 SOCS2 的腺病毒感染猪原代脂肪细胞,在 0.5 h 能够显著抑制脂肪酸合成酶、脂肪甘油三酯脂肪酶的 mRNA 和蛋白的表达水平,但是在 0.5 h 之后,该抑制作用不明显^[18]。用 1-hGH 处理高脂饮食诱导的小鼠,皮下脂肪组织中的 SOCS2、FAS、SREBP-1c 的表达水平明显增加^[19]。SOCS2 还与肌管的形成有关。Sun 等研究发现,SOCS2 可以抑制肌管的形成。过表达 SOCS2 可以抑制 C2C12 细胞的分化,降低 MyHC、MyoD 和 MyoG 的表达水平,并且使得线粒体膜电位下降, Cyt c mRNA 以及蛋白水平都下降,而干扰 SOCS2 则得到相反的结果^[20]。

糖尿病肾病是常见的糖尿病的并发症之一。目前研究发现,SOCS2 与糖尿病肾病发病机制相关。用重组的腺病毒在大鼠糖尿病模型肾中过表

达 SOCS2,能够减轻链脲佐菌素(STZ)造成的肾损伤,包括肾/肾小球肥大、肾小球超滤、异常的炎症反应和肾纤维化,并且使得大鼠糖尿病模型肾中的促炎蛋白(单核细胞化学吸引蛋白质 1、TNF- α 和 IL-6)和促纤维化蛋白(转化生长因子- β 、胶原 IV 和纤连蛋白)表达水平下降。此外,腺病毒介导的 SOCS2 过表达还能够显著抑制 STZ 诱导的 JAK2、STAT3、STAT5 以及 ERK1/2 的磷酸化。这些结果都证明 SOCS2 能够减轻大鼠糖尿病模型的肾损伤^[22]。

4.2 SOCS2 与骨

Yi 等^[22]使用二代测序技术对鸡的基因组进行了拷贝数变异(CNV)分析,发现高度重复的 SOCS2 可能导致更高的骨密度。在与 GH 相关的骨形成方面,对 SOCS2^{-/-}小鼠进行 GH 处理,发现其体重增加与骨皮质面积的增大是相关的。对 SOCS2^{-/-}幼鼠和成年小鼠进行了详细的骨分析,发现皮质和骨小梁的表型改变,这与已知的 GH 的促进骨生长的作用是一致的^[23]。与野生型小鼠相比,SOCS2^{-/-}小鼠的骨生长速率、生长板宽度和软骨细胞的增殖都增加^[24]。研究发现,在关节炎患者的软骨细胞中,SOCS2 表达下降。从晚期关节炎患者中分离得到的软骨细胞中,SOCS2 mRNA 下降 8 倍,用 IL-1 β 和联合抑瘤素(OSM)或 TNF- α 长期处理后 SOCS2 和 CIS-1 mRNA 下降 5 倍^[25]。

4.3 SOCS2 与肿瘤

SOCS2 作为 GH、IGF 和催乳素信号转导途径中的一个关键的调节因子,大量的研究表明它与肿瘤的发生有关。前列腺癌组织 SOCS2 的表达水平显著上调^[26]。而肝细胞癌组织 SOCS2 mRNA 和蛋白水平都显著下降。相关性分析表明 SOCS2 的蛋白水平下调与晚期的 TNM 分期呈正相关,并且 SOCS2 表达下降的肝细胞癌患者的无病生存期明显比较短^[27]。在幽门螺旋杆菌相关的胃癌组织和幽门螺旋杆菌阳性的组织中,SOCS2 高表达,其 mRNA 水平与 miR-101 的表达水平呈负相关。在幽门螺旋杆菌相关的胃癌组织中,miR-101 主要通过抑制 SOCS2 的表达而发挥抑制生长的功能^[28]。Letellier 等对结直肠癌患者的 SOCS 家族的表达模式进行了分析,发现结直肠癌组织 SOCS2 表达下降,并且它的启动甲基化模式与正常组织也不同。SOCS2 表达水平低的早期结直肠癌患者的无病生存期显著缩短。因此,SOCS2 可以作为一个

结直肠癌患者的诊断标记物^[29]。美国的一个课题组研究发现,在急性髓样白血病的小儿患者中,SOCS2 的 mRNA 水平升高 6000 倍以上。而 SOCS2 的高表达与总体生存率下降和无病生存期缩短是相关的^[30]。在费城染色体阴性的骨髓增殖性肿瘤的患者中,SOCS2 的甲基化极为稀有。在正常对照中,使用 SOCS2 MSP 引物在 3'端翻译的外显子序列中能够检测到有甲基化,但是在 5'非翻译区(5'UTR)的转录起始位点处却没有检测到甲基化^[31]。Hansen 等使用逆转录病毒 BCR/ABL1 诱导的慢性粒细胞性白血病小鼠模型证明,SOCS2 对该疾病的诱导及传播不是必需的,表明在 BCR/ABL1 诱导的慢性粒细胞性白血病中缺乏 SOCS2 介导的对 JAK/STAT 途径的反馈调节^[32]。FLT3 是一种酪氨酸激酶受体,在造血细胞的增殖、存活和分化中起重要作用,而在急性髓性白血病中,FLT3 经常发生突变。研究证明,SOCS2 与 FLT3 的活化有关,可以与 FLT3 共定位在细胞膜上,对 FLT3 信号途径起到抑制作用。SOCS2 促进了 FLT3 的泛素化,并且加速受体在蛋白酶体中的降解。SOCS2 通过阻断 Erk 1/2 和 STAT5 来调节 FLT3 的信号途径。此外,SOCS2 还能够减少 FLT3-ITD 介导的细胞增殖和集落形成^[33]。

4.4 SOCS2 与机体免疫

SOCS2 是 CD4⁺ T 细胞分化的一个重要的调节因子,近来已经发现 SOCS2 可以抑制 Th2 细胞的发育和变态免疫应答反应。转录组分析表明,SOCS2 优先在天然调节性 T 细胞(Treg)和诱导的 Treg(iTreg)中表达,但是 SOCS2 对天然 Treg 的发育或者功能没有影响,然而 SOCS2 在 iTreg 中高表达,并且是 Foxp3 在 iTreg 中稳定表达所必需的。在黏膜表面,Foxp3⁺ iTreg 是免疫应答的重要调节因子。缺乏 SOCS2 的 CD4⁺ T 细胞在 TGF- β 刺激后,Foxp3 上调,但是 Foxp3 不能稳定表达。此外,在体外,如果缺乏 SOCS2,则 iTreg 的生成受损,但是加入 IL-4 中和抗体可以补救。经 IL-4 刺激后,缺乏 SOCS2 的 Foxp3⁺ iTreg 分泌的 IFN- γ 和 IL-13 水平升高,并且 STAT6 的磷酸化增强。所以 SOCS2 对维持 iTreg 的抗炎功能是必需的。由于 SOCS2 在 Th2 和 Foxp3⁺ iTreg 中的双重作用,可以考虑将 SOCS2 作为 Th2 型偏移疾病的一个潜在的治疗靶点^[34]。模式识别受体(PRR)样 Toll 样受体(TLR)和 NOD 样受体

(NLR)是微生物产物的重要的传感器。虽然都是先天免疫受体,但是他们通过激活树突细胞而对适应性免疫应答也有重要的作用。NLR NOD1 和 NOD2 的相互作用以及他们与 TLR 信号通路对 DC 激活方面的作用的研究发现,使用 NOD1 和 NOD2 配体和 TLR7/8 激动剂 R848 处理有很强的协同作用。单核细胞衍生的 DC 刺激可以使 SOCS2 的水平显著升高。而敲低 SOCS2 则会增强 IL-23 的表达水平,表明 SOCS2 参与了 TLR/NOD 已联系的细胞因子分泌^[35]。

5 展望

综上所述,SOCS2 在调节 GH/IGF-1 信号通路、机体代谢过程、骨形成、肿瘤发生、机体免疫等方面都发挥着重要作用。但在今后的研究中,应拓宽研究思路,研究 SOCS2 在机体其他方面的作用,或者对已知的调节方面进行细化,例如之前对代谢方面的研究主要是针对脂代谢方面,在其他的代谢方向,例如糖代谢、能量代谢方面 SOCS2 是否也发挥着重要的调节作用,这也是我们课题组下一步的研究方向。在技术手段上,选择一些疾病动物模型作为研究工具,能更好地研究 SOCS2 在疾病中的积极意义,并且及时发现治疗中出现的副作用。

参考文献:

- [1] Uren R T, Turnley A M. Regulation of neurotrophin receptor (Trk) signaling: suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS2) is a new player[J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7: 39.
- [2] Wormald S, Hilton D J. Inhibitors of cytokine signal transduction[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(2): 821-824.
- [3] Fujimoto M, Naka T. Regulation of cytokine signaling by SOCS family molecules[J]. *Trends Immunol*, 2003, 24(12): 659-666.
- [4] Kershaw N J, Murphy J M, Liao N P, et al. SOCS3 binds specific receptor-JAK complexes to control cytokine signaling by direct kinase inhibition[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20(4): 469-476.
- [5] Metcalf D, Greenhalgh C J, Viney E, et al. Gigantism in mice lacking suppressor of cytokine signalling-2[J]. *Nature*, 2000, 405(6790): 1069-1073.
- [6] Rico-Bautista E, Negrin-Martinez C, Novoa-Mogollon J, et al. Downregulation of the growth hormone-induced Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 5 signaling pathway requires an intact actin cytoskeleton[J]. *Exp Cell Res*, 2004, 294(1): 269-280.
- [7] Shen X, Hong F, Nguyen V A, et al. IL-10 attenuates IFN- α -activated STAT1 in the liver; involvement of SOCS2 and

- SOCS3[J]. *FEBS Lett*, 2000, 480(2-3): 132-136.
- [8] Brender C, Nielsen M, Ropke C, et al. Interferon-alpha induces transient suppressors of cytokine signalling expression in human T cells[J]. *Exp Clin Immunogenet*, 2001, 18(2): 80-85.
- [9] Hu J, Lou D, Carow B, et al. LPS regulates SOCS2 transcription in a type I interferon dependent autocrine-paracrine loop[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30166.
- [10] Vesterlund M, Zadjali F, Persson T, et al. The SOCS2 ubiquitin ligase complex regulates growth hormone receptor levels[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25358.
- [11] Bolamperti S, Mrak E, Moro G, et al. 17beta-Estradiol positively modulates growth hormone signaling through the reduction of SOCS2 negative feedback in human osteoblasts[J]. *Bone*, 2013, 55(1): 84-92.
- [12] Braz A F, Costalonga E F, Trarbach E B, et al. Genetic predictors of long-term response to growth hormone(GH) therapy in children with GH deficiency and Turner syndrome; the influence of a SOCS2 polymorphism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9): E1808-E1813.
- [13] Michaylira C Z, Simmons J G, Ramocki N M, et al. Suppressor of cytokine signaling-2 limits intestinal growth and enterotrophic actions of IGF-I in vivo[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291(3): G472-G481.
- [14] Tannahill G M, Elliott J, Barry A C, et al. , SOCS2 can enhance interleukin-2(IL-2) and IL-3 signaling by accelerating SOCS3 degradation[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(20): 9115-9126.
- [15] Singh S, Dev A, Verma R, et al. Defining an EPOR-regulated transcriptome for primary progenitors, including Tnfr-sf13c as a novel mediator of EPO-dependent erythroblast formation[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e38530.
- [16] DiStefano J K, Kingsley C, Craig Wood G, et al. Genome-wide analysis of hepatic lipid content in extreme obesity[J]. *Acta Diabetol*, 2014, [Epub ahead of print].
- [17] Zadjali F, Santana-Farre R, Vesterlund M, et al. SOCS2 deletion protects against hepatic steatosis but worsens insulin resistance in high-fat-diet-fed mice[J]. *FASEB J*, 2012, 26(8): 3282-3291.
- [18] Yang H L, Yan J, Feng M, et al. Construction of suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS2) adenoviral overexpression vector and its impact on growth-hormone-induced lipolysis in swine primary adipocytes[J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(2): 1283-1293.
- [19] Yang H L, Feng M, Tan X, et al. The role of SOCS2 in recombinant human growth hormone (rhGH) regulating lipid metabolism in high-fat-diet-induced obesity mice[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(3): 2319-2326.
- [20] Gan L, Liu Z, Zhang Z, et al. SOCS2 inhibited mitochondria biogenesis via inhibiting p38 MAPK/ATF2 pathway in C2C12 cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(2): 627-637.
- [21] Zhou Y. Suppressor of cytokine signaling (SOCS) 2 attenuates renal lesions in rats with diabetic nephropathy[J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(5): 981-988.
- [22] Yi G, Lv C, Wu C, et al. Genome-wide patterns of copy number variation in the diversified chicken genomes using next-generation sequencing[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15(1): 962.
- [23] Dobie R, MacRae V E, Huesa C, et al. Direct stimulation of bone mass by increased GH signalling in the osteoblasts of SOCS2-/-mice[J]. *J Endocrinol*, 2014, 223(1): 93-106.
- [24] Pass C, MacRae V E, Huesa C, et al. SOCS2 is the critical regulator of GH action in murine growth plate chondrogenesis[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(5): 1055-1066.
- [25] 孙晓辉. 细胞因子信号抑制因子在骨关节炎患者软骨细胞的表达[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(2): 186-189.
- [26] Zhu J G, Dai Q S, Han Z D, et al. Expression of SOCSs in human prostate cancer and their association in prognosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 381(1-2): 51-59.
- [27] Qiu X, Zheng J, Guo X, et al. Reduced expression of SOCS2 and SOCS6 in hepatocellular carcinoma correlates with aggressive tumor progression and poor prognosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 378(1-2): 99-106.
- [28] Zhou X, Xia Y, Li L, et al. MiR-101 inhibits cell growth and tumorigenesis of helicobacter pylori related gastric cancer by repression of SOCS2[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(1): 160-169.
- [29] Letellier E, Schmitz M, Baig K, et al. Identification of SOCS2 and SOCS6 as biomarkers in human colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4): 726-735.
- [30] Laszlo G S, Ries R E, Gudgeon C J, et al. High expression of suppressor of cytokine signaling-2 predicts poor outcome in pediatric acute myeloid leukemia; a report from the Children's Oncology Group[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(12): 2817-2821.
- [31] Zhang M Y, Fung T K, Chen F Y, et al. Methylation profiling of SOCS1, SOCS2, SOCS3, CISH and SHP1 in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(10): 1282-1290.
- [32] Hansen N, Agerstam H, Wahlestedt M, et al. SOCS2 is dispensable for BCR/ABL1-induced chronic myeloid leukemia-like disease and for normal hematopoietic stem cell function[J]. *Leukemia*, 2013, 27(1): 130-135.
- [33] Kazi J U, Ronnstrand L. Suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS2) associates with FLT3 and negatively regulates downstream signaling[J]. *Mol Oncol*, 2013, 7(3): 693-703.
- [34] Knosp C A, Schiering C, Spence S, et al. Regulation of Foxp3⁺ inducible regulatory T cell stability by SOCS2[J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3235-3245.
- [35] Schwarz H, Posselt G, Wurm P, et al. TLR8 and NOD signaling synergistically induce the production of IL-1beta and IL-23 in monocyte-derived DCs and enhance the expression of the feedback inhibitor SOCS2[J]. *Immunobiology*, 2013, 218(4): 533-542.