细胞因子信号转导抑制物与糖尿病的研究进展

刘 芬 万春燕 杨志秋 傅正伟*
(浙江工业大学生物与环境工程学院, 杭州 310014)

摘要 糖尿病的发病机制十分复杂, 研究表明糖尿病的发生与胰岛细胞因子信号转导密切相关。最近, 细胞因子信号转导抑制物(suppressors of cytokine signaling, SOCSs)对胰岛细胞因子信号转导的调节作用是该领域的一个研究热点, 并在1型糖尿病(type 1 diabetes mellitum, T1DM)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitum, T2DM)的病变中具有重要作用。现就SOCSs对糖尿病的作用机制的最新研究进展作一简要的论述。

关键词 糖尿病; 细胞因子信号转导抑制物; 胰岛素抵抗; 瘦素抵抗

1型糖尿病(type 1 diabetes mellitum, T1DM)的病理机制尚未十分清楚, 但普遍认为T1DM是一种免疫调节性疾病, 它是由免疫失调诱发胰岛产生炎症引起的。巨噬细胞浸润胰岛细胞, 释放促炎症细胞因子, 如: 白介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)和肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)等对β细胞会产生毒害作用; 活化的T细胞也会产生促炎症细胞因子, 如: TNF-α和干扰素-γ (interferon-γ, IFN-γ), 并表达诱导细胞凋亡蛋白如: Fas-L (Fas ligand)损害胰岛细胞。此外, $CD8^+$ T细胞通过穿孔素-颗粒酶途径可诱导细胞死亡。研究表明, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitum, T2DM)中, 细胞因子与胰岛素抵抗及瘦素抵抗有关, 并与β细胞功能障碍有关[1,2]。其中, 细胞因子信号转导抑制物(suppressors of cytokine signaling, SOCSs)能够影响细胞因子信号转导, 并在T1DM和T2DM的发病过程中起重要作用。本文就SOCSs在T1DM和T2DM的病变中的重要作用做一简要论述。

1 SOCSs结构及其作用机制

1.1 SOCSs结构

SOCSs是具有抑制Janus激酶信号转导子与转录激活子(Janus kinase signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT)信号转导的一类蛋白质家族, 随着科学研究的深入, 其结构与功能日趋明了[3]。至今为止, 已确定SOCSs家族的8个成员, 即SOCS-1~SOCS-7和细胞因子诱导的含SH2结构域蛋白(cytokine-inducible SH2-containing protein, CIS)。其蛋白质结构(图1)均由N区、位于中央的SH2结构域和C端的SOCSs盒区组成。N区氨基酸序列和

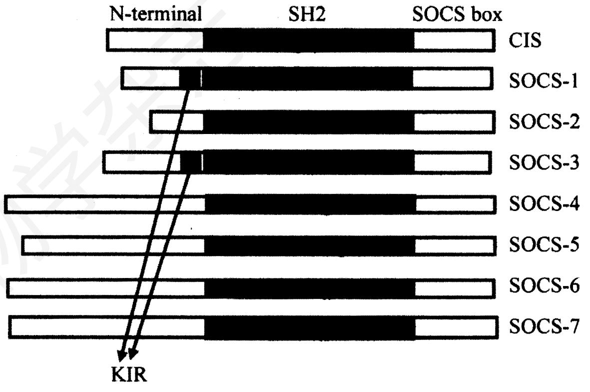

Fig.1 Schematic structure of the SOCSs [4]

长度变异较大, 其范围可从50~380个氨基酸残基不等。其中CIS、SOCS-1~SOCS-3的N末端相对较短, 约50~80个氨基酸残基, 而SOCS-4~SOCS-7的N末端长度则较长, 最长可达380个氨基酸残基, 序列也有所不同。SH2区含有SH2结构域,能与其他信号蛋白的磷酸化酪氨酸残基结合。另外, 在SOCS-1和SOCS-3的N端发现含有由12个氨基酸残基组成的激酶抑制区(kinase inhibitory region, KIR)。SOCS盒区C端的保守性极高, 由大约40个氨基酸残基组成, 即SOCS盒区,亦可以称为CH结构域(CIS homology domain)或SC结构(SSI C-terminal motif)。

1.2 SOCSs的作用机制

SOCSs在细胞内的表达水平较低, 但在IL-1β、IFN-γ和TNF-α等细胞因子的诱导作用下, 无论体内还是体外, 都可以瞬时的高效表达。细胞因子诱导

收稿日期: 2008-07-24 接受日期: 2008-10-06
浙江省科技厅重点项目(No.2004C14003)
*通讯作者。Tel: 0571-88320599, Fax: 0571-88320599, E-mail: azwfu2003@yahoo.com.cn

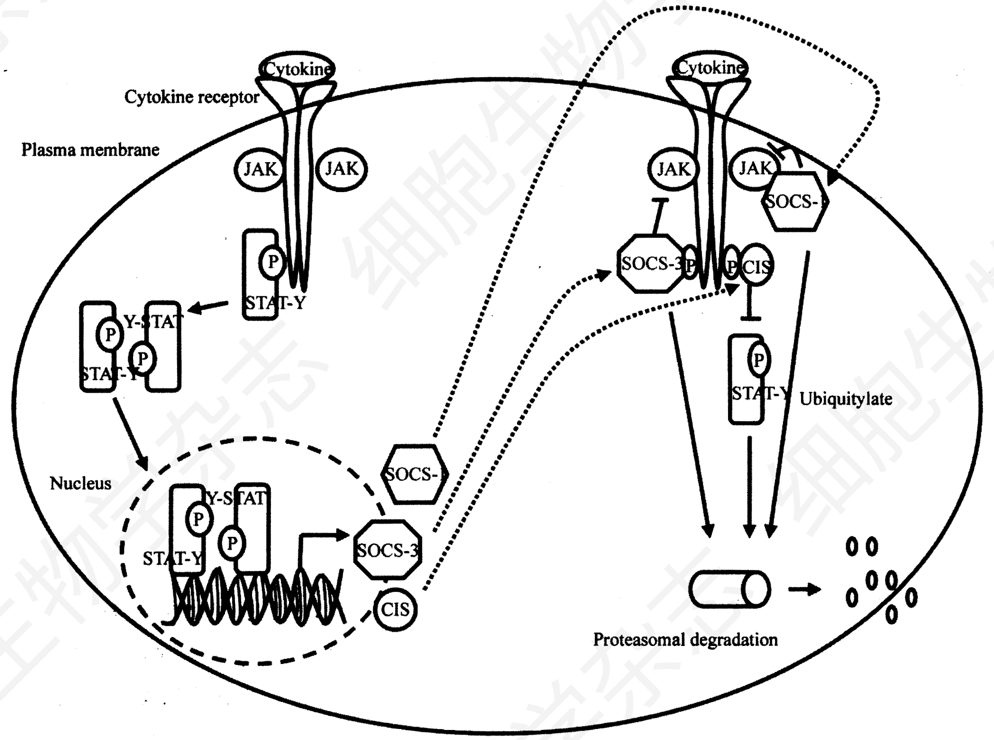

Fig.2 Cytokine-induced activation of the JAK-STAT pathway results in expression of the various SOCSs, and the SOCSs downregulate cytokine signaling in different ways [4]

SOCSs表达是通过激活STAT来调节的(图2), 因为CIS、SOCS-1和SOCS-3启动子存在于与STAT结合的片段, 当STAT显性失活时, 会阻断SOCSs的表达。SOCSs对细胞因子信号转导负反馈机制不尽相同: 如SOCS-1通过SH2区域直接与JAKs (JAK1~JAK3、TYK2)的JH1区结合, 来抑制其激酶活性, 从而抑制JAK/STAT通路的信号转导; SOCS-3通过SH2区和磷酸化的受体结合, 来抑制JAK活性, 但抑制作用较弱; 而CIS通过磷酸化的酪氨酸残基结合在细胞因子受体上, 从而阻断信号转导因子如STAT的结合位点, 来抑制细胞因子信号转导。SOCSs羧基末端的SOCSs可以介导SOCSs盒区与延伸蛋白Elogin BC复合物的结合, 后者又与cullin2(一种E3泛有素连接酶)结合, 而SOCSs可以通过SH2结构域与其他活化的信号蛋白结合。因此, SOCSs可能作为一种接头蛋白(adapter)使信号蛋白和cullin2相互靠近, 进而使信号蛋白发生泛素化, 并进一步被蛋白酶体降解, 在此过程中SOCSs本身也被降解[5]。

2 SOCSs与糖尿病的关系

2.1 SOCS-1/SOCS-3保护细胞因子介导的β细胞损伤

在SOCSs家族中, SOCS-1和SOCS-3与糖尿病的关系最密切。SOCS-1能抑制细胞因子在β细胞中的信号转导, 阻止细胞因子引起的胰岛β细胞破坏及免疫损伤, 从而达到保护 细胞, 预防糖尿病的作用, 这一点在Dudek等[6]的体内体外实验中都得到证实。IFNs是MHC-I类抗原的潜在诱导剂, 而SOCS-1可阻止IFN-γ的信号转导, 抑制IFN-γ诱导的MHC-I类抗原分子上调及IL-15的表达, 避免β细胞成为CD8⁺ T细胞的靶标。研究报道, IFN-γ促进β细胞分泌一些趋化因子趋化自身反应性T细胞, 提高免疫识别能力, 而SOCS-1可抑制这些趋化因子的产生[7]。

但SOCS-1过量表达可能会导致其他病理病变。IFNs是重要的抗病毒细胞因子, Flodstrom等[8]用SOCS-1转基因鼠阻断细胞对IFNs的反应, 当小鼠感染柯萨奇病毒3或感染巨细胞病毒后, 胰腺炎发病率增加, 并易发展为糖尿病。这表明SOCS-1过量表达提高了病毒所致糖尿病的敏感性。此外, SOCS-1过量表达还会引起胰岛素抵抗以及瘦素抵抗, 后文中将作详述。

研究发现, SOCS-3能够保护胰腺β细胞免受炎症细胞因子以及自由基的破坏[9]。此外, SOCS-3还会抑制β细胞中IL-1β、核转录因子-κB (nuclear

factor-κB, NF-κB)及促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等的信号转导[10,11]。IL-1β能激活细胞保护/损害机制, IL-1β诱导依赖NF-κB的促凋亡基因的表达, 同时又诱导依赖NF-κB的抗凋亡基因的表达, 但其诱导依赖NF-κB的促凋亡基因的表达作用超过诱导依赖NF-κB的抗凋亡基因的表达, 从而导致对β细胞损害作用超过保护作用, 最终导致β细胞凋亡。SOCS-3能够抑制IL-1β诱导的NF-κB DNA结合物和依赖NF-κB的基因的转录活性, 从而达到保护β细胞的作用。SOCS-3抑制IL-1β信号转导是在转化生长因子β激酶(transforming growth factor-β-activated kinase, TAK-1)水平上进行的, TAK-1是MAPK和IL-1β诱导NF-κB信号途径的主要成分。SOCS-3会通过干扰TAK-1和TRAF-6反应, 来抑制JNK和p38活性, 从而抑制IL-1β信号转导瀑布级联效应。IL-1β与IL-1R1结合, 使细胞内形成含MyD-88、IRAK-4、Tollip和IRAK-1的蛋白质复合物。其中IRAK-4磷酸化IRAK-1, 使IRAK-1和TRAF-6结合, 形成含有TRAF-6、TAB1、TAB2、TAK-1、泛素连接酶Ube13和Uev1A的复合物, 泛素化的TRAF-6使TAK-1产生激酶活性, 从而介导NF-κB和MAPK (ERK/p38/JNK)途径发生基因转录。

研究表明[12], SOCS-3可以抑制IL-1β和IFN-γ介导的β细胞凋亡。基因表达矩阵分析(array analysis)表明SOCS-3具有抑制IL-1β诱导的基因活性, 这种活性参与免疫和炎症反应, 如细胞内黏附分子、蛋白酶体、补体成分和趋化因子以及细胞凋亡基因, 如致癌基因c-myc (oncogene c-myc)的表达, 可引起RIP-II/c-myc转基因小鼠β细胞凋亡[12,13]。在β细胞中, SOCS-3除了抑制炎症细胞因子诱导的细胞毒性作用外, 还能抑制生长激素和胰岛素信号转导, 生长激素诱导β细胞增殖, 也诱导胰岛素基因表达[14,15]。但胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)或血清诱导的β细胞增殖不受SOCS-3影响。在RIP-SOCS-3-Tg小鼠中, β细胞过量表达SOCS-3对雌性小鼠β细胞有损害作用, 但由于β细胞胰岛素分泌量增加, SOCS-3过量表达不会影响葡萄糖代谢[16]。此外, 与SOCS-1类似, SOCS-3过量表达也可能会引起胰岛素抵抗以及瘦素抵抗, 这在后文中将作详解。

2.2 SOCSs和胰岛素抵抗

胰岛素受体是属于酪氨酸激酶家族的胞内受体, 具有自身磷酸化活性。胰岛素结合在胰岛素受体上会抑制胰岛素受体的自身磷酸化, 胰岛素受体与胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)结合, 使之磷酸化, 并激活细胞内蛋白如磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)引起细胞反应[17]。细胞因子诱导的SOCS-1和SOCS-3与磷酸化的胰岛素受体反应, 使胰岛素受体与IRS的结合受到阻止, 从而抑制胰岛素信号转导, 产生胰岛素抵抗。此外, SOCSs还可以泛素化IRS, 使蛋白酶体复合物降解, 从而调节胰岛素信号转导[18]。因此, 当SOCS-1的保守SOCSs盒区突变时, 它与延伸蛋白Elongin BC泛素连接酶复合物的相互作用消失, 对IRS-1和IRS-2阻断作用降低。

Youngren[19]研究表明, 小鼠肝SOCS-1过量表达, 使IRS-1和IRS-2减少, 而导致小鼠的糖耐量受损。相反, 当SOCS-1的SOCSs盒区被删除, IRS水平不会变化, 并且动物的糖耐量正常, 进一步说明SOCS-1与胰岛素抵抗密切相关。Ueki等[20,21]通过研究C57BL/6小鼠肝脏的SOCS-3和SOCS-1对胰岛素信号转导的作用, 进一步确定SOCSs参与胰岛素抵抗。胰岛素抵抗db/db小鼠用抗SOCS-1和SOCS-3反义寡核苷酸治疗后, 被抑制的IRS-1和IRS-2的恢复磷酸化, 特别是在肝的SOCS-3表达降低时, 胰岛素敏感性显著提高。

胰岛素抵抗与细胞因子(如IL-6、生长激素、TNF-α、IFN-γ、IL-1β、瘦素)的表达水平相关[22]。在T2DM和T1DM动物模型上都观察到IRS酪氨酸磷酸化水平降低。另外, TNF-α能增加IRS-1丝氨酸磷酸化, 导致其构象改变, 从而降低IRS-1活性[23]。炎症细胞因子与SOCSs高表达和胰岛素抵抗的关系已有报道。T2DM患者, IL-6可诱导骨骼肌的SOCS-3表达, 从而抑制人胰岛素信号转导, T1DM患者的骨骼肌SOCS-3表达水平没有提高, 说明高血糖不一定会导致SOCSs的高表达[24]。但是, T2DM患者肌肉细胞在高葡萄糖浓度下培养, 在IL-6诱导作用下, SOCS-3 mRNA表达水平提高, 这说明T2DM患者SOCS-3表达提高是高血糖和IL-6协同作用的结果, 尽管不能排除T2DM患者的肌肉中SOCS-3高表达有可能是与其他细胞因子或激素相互作用的结果。

Krebs等[25]在体外实验中发现, SOCS-6与IRS-2和IRS-4具有亲和力, 并能与PI3-K的p85亚单位结合, 这提示SOCS-6也可能具有调节胰岛素信号转导的作用, 表明SOCS-6与胰岛素受体底物具有一定的相关性。但体内实验表明, 基因剔除的SOCS-6$^{-/-}$小鼠较野生型小鼠体重减轻约10%, 但并没有出现葡

萄糖代谢平衡异常。此外, Liu 等[26]研究发现 SOCS-6 可以增强视网膜神经细胞的糖代谢, 但 SOCS-6 与胰岛素受体底物的相关性仍需进一步研究。SOCS-7 在多种组织中均有表达, 主要在大脑和睾丸组织中表达。研究发现[25], SOCS-7 与 SOCS-6 具有高度同源性, SOCS-7 与 IRS-2 和 IRS-4 也具有一定的亲和力, 这也表明 SOCS-7 与 SOCS-6 可能协同调节胰岛素信号转导。

2.3 SOCSs 和瘦素抵抗

瘦素是脂肪细胞分化的细胞因子, 具有降低食物摄取和提高能量消耗的功能。瘦素对胰岛素敏感性有重要作用, 在脂肪营养不良条件下, 瘦素合成减少, 会出现胰岛素抵抗。但当机体瘦素得到补充时, 胰岛素敏感性也得到恢复。如大多数细胞因子, 瘦素是通过经典的 JAK-STAT 信号途径转导。它与瘦素长受体相结合, 在 JAK-2 的作用下激活瘦素受体, 使瘦素受体的 Tyr985 和 Tyr1138 位点发生磷酸化[27]。磷酸化的 Tyr985 位点结合在 SH2 区, 激活 SH2 区的酪氨酸磷酸酶, 磷酸化的 Tyr1138 可激活 STAT-3, 从而调节细胞瘦素作用。

在肥胖患者和啮齿动物肥胖模型中, 瘦素抵抗普遍存在, 即血液中瘦素高循环水平, 但不能发挥正常的调节作用, 从而导致体重增加[27]。目前瘦素抵抗具体机制还不清楚, 但细胞瘦素信号转导缺陷可能是其机制之一, SOCSs 能通过 JAK-STAT 途径来抑制瘦素信号转导, 从而导致瘦素抵抗。在 RNA 干扰实验中, 当 SOCS-3 基因被剔除后, 瘦素信号转导提高[28], 这说明 SOCS-3 可抑制瘦素信号转导。SOCS-3 抑制瘦素信号转导的机制包括: SOCS-3 与激活的 JAK-2 以及与磷酸化的瘦素受体酪氨酸残基结合, 阻止下游信号因子的转导, 从而产生瘦素抵抗。此外, 瘦素可通过诱导 STAT-3 来调节瘦素敏感组织(如下丘脑)的 SOCS-3 的表达, 使 SOCS-3 增多, 从而发挥负反馈调节作用[28]。

体内实验[29]表明 SOCS-3 与肥胖症和 T2DM 的瘦素抵抗有关。在瘦素抵抗的肥胖动物模型(A^y/a 小鼠)中, 肥胖可导致下丘脑瘦素敏感位点的 SOCS-3 表达增加, 高表达的 SOCS-3 会抑制瘦素信号转导, 从而产生瘦素抵抗。在食物诱导的肥胖症小鼠实验[30]中, 通过 STAT-3 磷酸化水平测定, 结果显示瘦素抵抗与下丘脑的 SOCS-3 表达相关。SOCS-3 haplo 缺陷小鼠的 SOCS-3 显著下降, 注射瘦素后, 野生型与对照组相比瘦素敏感性增加, 体重增加幅度降低。在高脂饲料喂养小鼠实验中, 野生型小鼠产生胰岛素抵抗, 但 SOCS-3 haplo 缺陷小鼠没有产生胰岛素抵抗。SOCS-3 haplo 缺陷小鼠的食物消耗量和体重与野生型相比, 无论它们正常饮食或高脂饮食, 食物消耗量少, 体重增加减少[31]。这表明高表达的 SOCS-3 会产生瘦素抵抗, 从而导致胰岛素抵抗, 增加糖尿病患病机率。

3 小结和展望

SOCSs 对许多细胞因子的信号转导具有重要的负调控作用。大量研究表明 SOCS-1 和 SOCS-3 的表达与糖尿病的发展密切相关。两者都能够通过抑制一些炎症细胞因子信号转导, 阻止细胞因子引起的胰岛 β 细胞破坏及胰岛 β 细胞免疫损伤, 从而达到保护 β 细胞, 预防糖尿病的作用。但另一方面, SOCS-1 和 SOCS-3 的过量表达也可能促进糖尿病的发展, 主要原因是 SOCS-1 和 SOCS-3 过量表达可能会引起胰岛素抵抗以及瘦素抵抗作用, 从而加速糖尿病的发展。但这也为人们预防和治疗糖尿病提供了新的思路, SOCS-1 和 SOCS-3 的过量表达是 T2DM 瘦素和胰岛素抵抗的机制之一, 表明以 SOCS-1 和 SOCS-3 为靶点, 用针对 SOCS-1 和 SOCS-3 的抑制剂治疗糖尿病成为可能, 这为预防和治疗糖尿病提供了新视野。

SOCSs 其他家族成员中, SOCS-2 与糖尿病关系也比较密切, 而目前对 SOCS-4~SOCS-7 和 CIS 与糖尿病关系研究的比较少, 仍待进一步探讨研究。

参考文献(References)

[1] Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance, *Mol Med*, 2008, 14(3-4): 222-231

[2] Münzberg H, Myers MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance, *Nat Neurosci*, 2005, 8(5): 566-570

[3] Starr R, Willson TA, Viney EM, *et al.* A family of cytokine-inducible inhibitors of signaling, *Nature*, 1997, 387(6636): 917-921

[4] Rønn SG, Billestrup N, Mandrup-Poulsen T. Diabetes and suppressors of cytokine signaling proteins, *Diabetes*, 2007, 56 (2): 541-548

[5] O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, *et al.* Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease, *Mol Immunol*, 2007, 44(10): 2497-2506

[6] Dudek NL, Thomas HE, Mariana L, *et al.* Cytotoxic T-cells from T-cell receptor transgenic NOD8.3 mice destroy β-cells via the perforin and Fas pathways, *Diabetes*, 2006, 55(9): 2412-2418

[7] Chong MM, Chen Y, Darwiche R, *et al.* Suppressor of cytokine signaling-1 overexpression protects pancreatic β cells from

CD8+ T-cell-mediated autoimmune destruction, *J Immunol*, 2004, 172(9): 5714-5721

[8] Flodström M, Tsai D, Fine C, *et al*. Diabetogenic potential of human pathogens uncovered in experimentally permissive β-cells, *Diabetes*, 2003, 52(8): 2025-2034

[9] Mori H, Shichita T, Yu Q, *et al*. Suppression of SOCS3 expression in the pancreatic β-cell leads to resistance to type 1 diabetes, *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359(4): 952-958

[10] Krebs DL, Hilton DJ. A new role for SOCS in insulin action: suppressor of cytokine signaling, *Sci STKE*, 2003, 2003(169): PE6

[11] Frobøse H, Rønn SG, Heding PE, *et al*. Suppressor of cytokine signaling-3 inhibits interleukin-1 signaling by targeting the TRAF-6/TAK1 complex, *Mol Endocrinol*, 2006, 20(7): 1587-1596

[12] Karlsen AE, Heding PE, Frobøse H, *et al*. Suppressor of cytokine signalling (SOCS)-3 protects beta cells against IL-1 β-mediated toxicity through inhibition of multiple nuclear factor-κB-regulated proapoptotic pathways, *Diabetologia*, 2004, 47 (11): 1998-2011

[13] Laubner K, Kieffer TJ, Lam NT, *et al*. Inhibition of preproinsulin gene expression by leptin induction of suppressor of cytokine signaling 3 in pancreatic β cells, *Diabetes*, 2005, 54(12): 3410-3417

[14] Story DJ, Stephens JM. Modulation and lack of cross-talk between signal transducer and activator of transcription 5 and suppressor of cytokine signaling-3 in insulin and growth hormone signaling in 3T3-L1 adipocytes, *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14(8): 1303-1311

[15] Dominici FP, Argentino DP, Muñoz MC, *et al*. Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity, *Growth Horm IGF Res*, 2005, 15(5): 324-336

[16] Lindberg K, Rønn SG, Tornehave D, *et al*. Regulation of pancreatic β-cell mass and proliferation by SOCS-3, *J Mol Endocrinol*, 2005, 35(2): 231-243

[17] Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism, *Nature*, 2001, 414(6865): 799-806

[18] Rui L, Yuan M, Frantz D, *et al*. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2, *J Biol Chem*, 2002, 277(44): 42394-42398

[19] Youngren JF. Regulation of insulin receptor function, *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(7-8): 873-891

[20] Ueki K, Kondo T, Tseng YH, *et al*. Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(28): 10422-10427

[21] Ueki K, Kadowaki T, Kahn CR. Role of suppressors of cytokine signaling SOCS-1 and SOCS-3 in hepatic steatosis and the metabolic syndrome. *Hepatol Res*, 2005, 33(2): 185-192

[22] Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002, 5(4): 377-383

[23] Ishizuka K, Usui I, Kanatani Y, *et al*. Chronic tumor necrosis factor-α treatment causes insulin resistance via insulin receptor substrate-1 serine phosphorylation and suppressor of cytokine signaling-3 induction in 3T3-L1 adipocytes, *Endocrinology*, 2007, 148(6): 2994-3003

[24] Steinberg GR, McAinch AJ, Chen MB, *et al*. The suppressor of cytokine signaling 3 inhibits leptin activation of AMP-kinase in cultured skeletal muscle of obese humans, *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9): 3592-3597

[25] Krebs DL, Uren RT, Metcalf D, *et al*. SOCS-6 binds to insulin receptor substrate 4, and mice lacking the SOCS-6 gene exhibit mild growth retardation, *Mol Cell Biol*, 2002, 22(13): 4567-4578

[26] Liu X, Mameza MG, Lee YS, *et al*. Suppressors of cytokine-signaling proteins induce insulin resistance in the retina and promote survival of retinal cells, *Diabetes*, 2008, 57(6): 1651-1658

[27] Ahima RS, Flier JS. Leptin, *Annu Rev Physiol*, 2000, 62: 413-437

[28] Dunn SL, Bjornholm M, Bates SH, *et al*. Feedback inhibition of leptin receptor/Jak2 signaling via Tyr_{1138} of the leptin receptor and suppressor of cytokine signaling 3, *Mol Endocrinol*, 2005, 19(4): 925-938

[29] Bjørræk C, Elmquist JK, Frantz JD, *et al*. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance, *Mol Cell*, 1998, 1(4): 619-625

[30] Munzberg H, Flier JS, Bjorbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice, *Endocrinology*, 2004, 145(11): 4880-4889

[31] Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, *et al*. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3, *Nat Med*, 2004, 10(7): 734-738

Progress in the Relationship of Suppressors of Cytokine Signaling and Diabetes

Fen Liu, Chun-Yan Wan, Zhi-Qiu Yang, Zheng-Wei Fu*

(*College of Biological and Environment Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China*)

Abstract The pathogenesis of diabetes is extremely complex. Some researches indicated that the occurrence of diabetes was closely related to the cytokine signaling in the islet cell. Recently, suppressors of cytokine signaling (suppressors of cytokine signaling, SOCSs), which regulate the cytokine signaling in the islet cell, have been considered to play an important role in the pathological processes related to both type 1 diabetes (type 1 diabetes mellitum, T1DM) and type 2 diabetes (type 2 diabetes mellitum, T2DM). This article briefly reviews the latest progress related to the role and mechanism of SOCSs in diabetes.

Key words diabetes mellitum; suppressors of cytokine signaling; insulin resistance; leptin resistance

---

Received: July 24, 2008 Accepted: October 6, 2008

This work was supported by the Science Foundation of Zhejiang Province (No.2004C14003)

*Corresponding author. Tel: 86-571-88320599, Fax: 86-571-88320599, E-mail: azwfu2003@yahoo.com.cn

细胞生物学杂志