

Ekspresi Protein Sitoplasmik SOCs2 pada Adenokarsinoma Kolorektal: Studi Imunohistokimia

Nita Afriani¹, Shinta Ayu Intan², Tofrizal²

Abstrak

Sitokin inflamasi memiliki peran dalam meningkatkan jalur pensinyalan ke dalam sel pada adenokarsinoma kolorektal. Sitokin menginduksi jalur sinyal melalui Janus Kinase (JAK) - *signal transducer and activator of transcription* (STAT) - *suppressor of cytokine signaling* (SOCs) JAK-STAT. Protein SOCs2 adalah protein sitoplasmik yang berperan menghambat jalur aktivasi JAK-STAT sehingga menurunkan kaskade sinyal ke dalam nukleus. Pada keganasan kolorektal diduga protein ini mengalami penurunan ekspresi. **Tujuan:** Menilai ekspresi protein SOCs2 pada 37 sampel blok parafin yang tersimpan di Bagian Patologi Anatomi FK Unand. **Metode:** Data pasien diambil dari rekam medis dan histopatologi dinilai dari pulasan HE. Ekspresi SOCs2 dinilai dari pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibody poliklonal SOCs2 (bs-1896R). Penghitungan ekspresi SOCs2 pada sitoplasma menggunakan *software image.J*. **Hasil:** Rerata usia penderita adalah 56.57 tahun, 21 sampel (55.8 %) adalah laki-laki, kedalaman invasi paling banyak ditemukan sedalam tunika muskularis (T3). Sebanyak 7 kasus keganasan (18.9%) berdifereiasi buruk. Ekspresi SOCs2 ditemukan pada 5 kasus (13.5%). **Simpulan:** Terdapat ekspresi SOCs2 pada sebagian kecil adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci: protein SOCs2, inhibitor sitoplasmik, JAK-STAT, sinyaling sel

Abstract

Inflammatory cytokines have a role in triggering cell signals in colorectal cancer. They increase signaling pathways into cells via the Janus kinase pathway (JAK) - signal transducer and activator of transcription (STAT) - suppressor of cytokine signaling (SOCs) JAK-STAT. SOCs2 protein is a cytoplasmic protein that can inhibit activation of JAK-STAT pathway so that it prevents cascade of signals into the nucleus. This protein is thought to have decreased in adenocarcinoma colorectal. Objectives: To reveal the expression of SOCs2 protein in 37 paraffin block samples in Anatomy Pathology Department Medical Faculty Andalas University. Methods: Data were taken from medical records and histopathology was assessed by HE. SOCs2 expression was evaluated by immunohistochemistry using SOCs2 polyclonal antibody (bs-1896R). Cytoplasmic expression was counted using Image J software. Results: The average of age was 56.57 years, 21 samples (55.8%) were male, depth of invasion was mostly in the tunica muscularis (T3), and 7 cases of malignancy (18.9%) were poorly differentiated. SOCs2 expression was 5 cases (13.5%). Conclusion: There was SOCs2 expression in a small proportion of colorectal adenocarcinoma.

Keywords: SOCs2 protein, cytoplasmic inhibitor, JAK-STAT, cell signaling

Afiliasi penulis: ¹Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia. ²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

Korespondensi: Nita Afriani, Email: nita.afriani28@gmail.com Telp: 085278516960

PENDAHULUAN

Kanker Kolorektal (KKR) merupakan keganasan usus besar dan rektum yang menjadi penyebab

morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Di dunia, penyakit ini merupakan keganasan ketiga terbanyak (10%) setelah kanker payudara dan paru. Kanker ini menjadi penyebab kematian kedua (9.4%) setelah keganasan paru. Sebanyak 52.3% morbiditas dan 54.2% mortalitas berasal dari Asia. Di Indonesia, KKR merupakan keganasan keempat terbanyak (8.6%) dari semua keganasan, keganasan kedua terbanyak pada

laki-laki (11.9%), dan kelima terbanyak pada perempuan (5.8%).¹

Pola penderita kanker kolorektal ini berbeda dengan di luar negeri. Di luar negeri, sporadik KKR lebih banyak terjadi melalui jalur *chromosomal instability* (CIN), sedangkan di Indonesia lebih banyak dipicu oleh jalur *microsatellite instability* (MSI) dan inflamasi. Penelitian Abdullah *et al.* (2012) mendapatkan mutasi gen *Kirsten rat sarcoma virus* (KRAS) hanya 16.5% sedangkan tidak terdapat mutasi gen *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1* (BRAF) seperti pada profil penderita KKR di luar negeri. Di Indonesia, sebaliknya ekspresi marker inflamasi *nucleus factor κB* (NF-κB) tinggi pada penderita KKR (73.5%).² Penelitian ini menyebutkan jalur inflamasi merupakan jalur mayor selain MSI yang menjadi penyebab KKR di Indonesia.

Inflamasi pada KKR melibatkan jalur pensinyalan melalui *Janus kinase* (JAK) - *signal transducer and activator of transcription* (STAT) - *suppressor of cytokine signaling* (SOCs). Jalur ini terlibat dalam pengaturan sinyal sitokin. Beberapa sitokin yang berperan adalah interleukin-6 (IL-6) dan reseptor, TNF dan reseptor, interferon dan reseptor.³ Ikatan reseptor JAK dengan sitokin sebagai ligan menyebabkan teraktivasi situs untuk protein STAT. Protein STAT akan direkrut ke ekor reseptor JAK dan kemudian akan mengalami fosforilasi. Protein STAT yang terfosforilasi akan diangkut ke nukleus untuk selanjutnya akan menduduki situs promoter gen yang berfungsi untuk proliferasi sel.³

Protein SOCs merupakan protein sitoplasmik yang berperan pada jalur *Janus Kinase* (JAK)-*signal transducer and activator of transcription* (STAT). Protein SOCs2 merupakan family dari protein SOCs, dimana protein ini terdiri dari 8 kelompok yaitu SOCs1, SOCs2, SOCs3, SOCs4, SOCs5, SOCs6, SOCs7, dan *cytokine-inducible SH2-containing protein* (CIS).^{3,4} Protein ini memiliki potensi sebagai supresor tumor. Protein SOCs2 mampu menghambat aktivasi jalur JAK-STAT dalam menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel dengan cara berkompetisi dengan protein STAT sehingga protein STAT tak dapat menempel di ekor reseptor JAK. Kondisi ini mencegah STAT teraktivasi sehingga perannya untuk memicu

terjadinya transkripsi gen untuk proliferasi sel tidak berfungsi.^{3,4}

Penelitian ekspresi mRNA SOCS2 yang dibandingkan pada jaringan hepatocellular carcinoma, jaringan di sekitar tumor, dan jaringan hepar normal serta dihubungkan dengan ketahanan hidup penderitanya menunjukkan bahwa terdapat penurunan ekspresi mRNA SOCS2 pada jaringan hepatocellular carcinoma dan terdapat hubungan dengan prognosis buruk pada penderitanya.⁵ Penelitian lain terhadap jaringan adenokarsinoma paru menunjukkan terdapat penurunan ekspresi SOCS2 dan berhubungan dengan peningkatan staging, penyebaran jauh (metastasis), invasi ke limfovaskuler, dan ketahanan hidup penderitanya.⁶

Keluarga SOCS selain SOCS2 telah banyak diteliti pada kasus-kasus keganasan. Protein SOCS2 ini masih sedikit diteliti khususnya pada kanker kolorektal. Berdasarkan kemampuannya, protein ini memiliki fungsi sebagai supresor tumor pada kasus-kasus yang diduga disebabkan oleh inflamasi mengingat tren kolorektal di Indonesia banyak didahului oleh kasus inflamasi.

METODE

Studi observasional laboratorium dilakukan pada 37 blok parafin adenokarsinoma kolorektal (sampel didapatkan menggunakan rumus sampel deskriptif) yang disimpan di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (FK Unand). Data karakteristik sampel penelitian berupa usia dan jenis kelamin serta data histopatologi berupa kedalaman invasi, derajat diferensiasi, dan jenis histopatologi diambil dari rekam medis. Ekspresi SOCs2 dinilai dengan studi imunohistokimia menggunakan antibodi poliklonal *anti human SOCs2* (bs-1896R). Penghitungan jumlah sel yang terpulsa coklat dinilai secara manual menggunakan *software image J*. Persentase sel terpulsa menggunakan rumus jumlah sel kanker terpulsa coklat dibandingkan jumlah total sel kanker pada satu lapang pandang besar 400X dikali 100%.³ Nilai rerata diambil pada tiga lapang pandang besar (LPB). Intensitas pulsan dibagi atas 0 (tidak ada pulsan), 1 (lemah), 2 (moderate), 3 (kuat).

Proporsi sel terpulus coklat diberi skor 0 (0%), 1 (1%), 2 (2-10%), 3 (11-33%), 4 (34-66%), 5 (67-100%). Nilai akhir didapatkan dengan menjumlahkan nilai intensitas pulasan dengan proporsi sel terpulus. Jika nilai akhir lebih atau sama dengan 4 dikategorikan SOCS2 positif, sedangkan nilai 0,1,2, dan 3 dikelompokkan sebagai negatif.⁷

Pulasan imunohistokimia dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Unand. Blok parafin dipotong dengan ketebalan 4µm menggunakan mikrotom. *Blocking* peroksida endogen menggunakan 0.5% H₂O₂. *Pretreatment* menggunakan sitrat buffer pH 6.0 dengan *microwave*. Sediaan diinkubasi dengan antibodi primer SOCS2 (bs-1896R) dilusi 1:300 selama 1 jam selanjutnya diinkubasi dengan antibodi sekunder. Sediaan dilabel dengan *trekavidin- HRP*. Penilaian intensitas warna menggunakan diaminobenzidine (DAB) selama 5 menit. Reaksi dihentikan menggunakan aquades. Pulasan inti menggunakan *hematoksin meyer*. Pada setiap pulasan disertakan kontrol negatif yang berasal dari adenokarsinoma kolorektal dan diinkubasi dengan antibodi sekunder.

Data karakteristik ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Data usia, jenis kelamin, derajat diferensiasi, dan kedalaman invasi diuji kemaknaan hubungan menggunakan uji *Fisher exact*. Penelitian ini telah lolos kaji etik dari komite etik FK Unand dengan No. 312/KEP/FK/2017.

HASIL

Sebanyak 37 sediaan jaringan kanker kolorektal telah dikumpulkan dari Bagian Patologi Anatomi FK Unand. Rerata usia sampel 56.57±13.09 tahun, usia termuda 29 tahun, enam orang (16.2%) sampel berusia di bawah 40 tahun, 21 orang sampel (56.8%) adalah laki-laki. Kedalaman invasi sel kanker ditemukan sebagian besar (51.4%) sedalam tunika muskularis (T3), lima kasus (13.51%) adalah *musinous adenocarcinoma* dan 2 kasus (5.40%) kasus adalah *signet ring cell* (table 1). Ekspresi positif SOCS2 ditemukan sebanyak 5 kasus (13.5%).

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

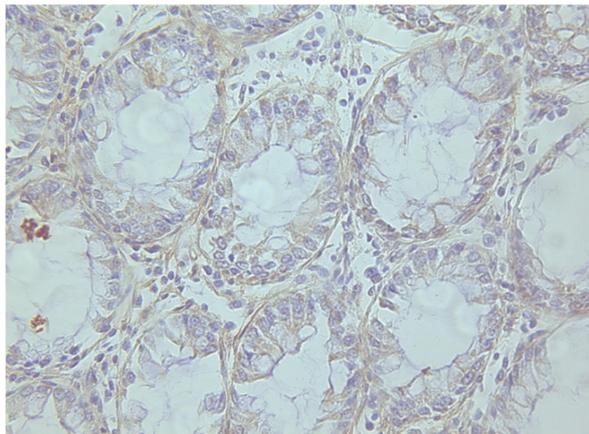
Karakteristik	f	%
Usia		
Rerata	56.57±13.09	
Min-maks	29-78	
<40 tahun	6	16.2
≥40 tahun	31	83.8
Jenis kelamin		
Laki-laki	21	56.8
Perempuan	16	43.2
Kedalaman invasi		
T1	1	2.7
T2	16	43.2
T3	19	51.4
T4	1	2.7
Derajat diferensiasi		
Baik	15	40.5
Sedang	15	40.5
Buruk	7	18.9
Jenis histopatologi		
Adeno ca	30	81.1
Musinous adenoca	5	13.51
Signet ring cell ca	2	5.40
Nilai akhir ekspresi SOCS2		
0	16	43.2
1	2	5.4
2	6	16.2
3	8	21.6
4	2	5.4
5	3	8.1
Ekspresi SOCS2		
Negatif	32	86.5
Positif	5	13.5

Data usia dikelompokkan menjadi usia di bawah 40 dan lebih atau sama dengan 40 tahun. Data diferensiasi dikelompokkan atas baik dan sedang-buruk, sedangkan data kedalaman invasi dikelompokkan atas T1-T2, dan T3-T4. Data tersebut diuji hubungan dengan ekspresi SOCS2 menggunakan uji *Fisher exact test*. Pada penelitian ini disimpulkan tidak terdapat hubungan antara kelompok usia, jenis kelamin, diferensiasi, dan kedalaman invasi dengan ekspresi SOCS2 (tabel 2).

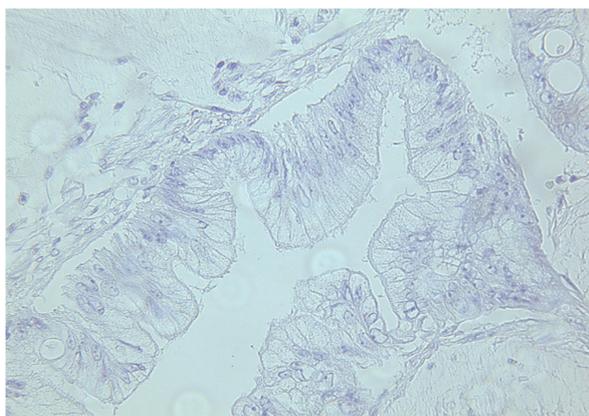
Tabel 2. Hubungan usia, jenis kelamin, diferensiasi, dan kedalaman invasi dengan ekspresi SOCs2 pada adenokarsinoma kolorektal

	Karakteristik	Ekspresi SOCS2		p
		(-)	(+)	
Kelompok usia (tahun)	<40	5	1	1.00
	≥40 tahun	27	4	
Jenis kelamin	Laki-laki	20	1	0.14
	Perempuan	12	4	
Diferensiasi	Baik	12	3	0.38
	Sedang-buruk	20	2	
Kedalaman invasi	T1-T2	15	2	1.00
	T3-T4	17	3	

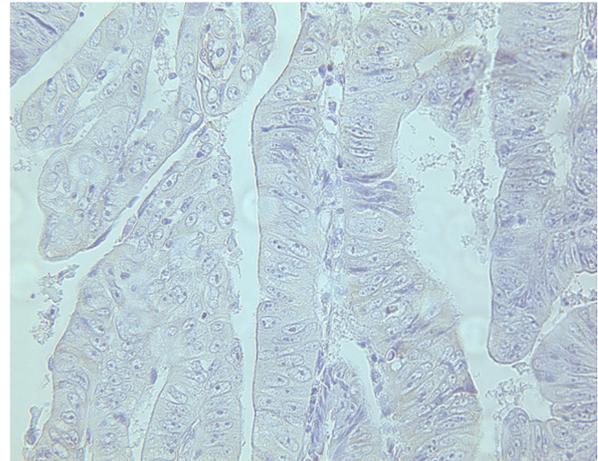
*Uji Fisher Exact



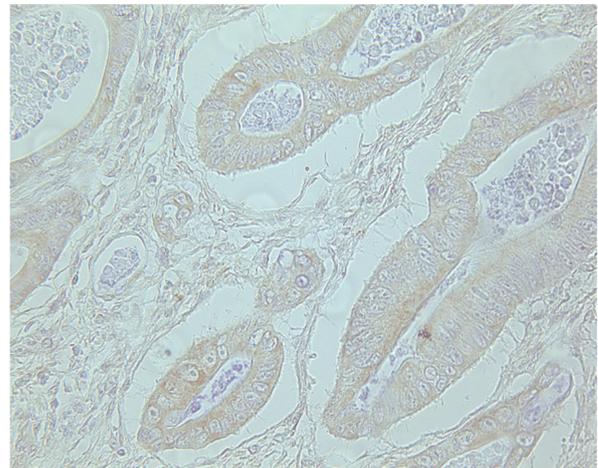
Gambar 1. Ekspresi SOCs2 pada villi mukosa normal kolorektal (400X) (kontrol positif)



Gambar 2. Ekspresi SOCs2 pada kontrol negatif (400X)



Gambar 3. Ekspresi SOCs2 pada adenocarcinoma recti 400X (SOCS2 negatif)



Gambar 4. Ekspresi SOCs2 pada adenocarcinoma recti 400X (SOCS2 positif)

PEMBAHASAN

Penelitian menggunakan metode imuno histokimia yang dilakukan terhadap 37 jaringan kanker kolorektal yang disimpan di Bagian Patologi Anatomi FK Unand. Rerata usia sampel penelitian adalah 56.57 tahun dengan usia termuda adalah 29 tahun dan usia tertua 78 tahun. Usia rerata ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa kanker kolorektal banyak ditemukan seiring dengan peningkatan usia penderita, lebih banyak ditemukan diatas usia 50 tahun. Pada usia ini kejadian kanker kolorektal dihubungkan dengan paparan zat-zat karsinogenik dan inflamasi kronis yang terjadi pada usus besar. Kanker kolorektal dihubungkan dengan asupan daging merah yang dimasak dengan temperatur tinggi dan waktu lama, aktifitas fisik kurang, kurang asupan serat, jarang berolahraga, obesitas, dan konsumsi rokok. Kondisi ini

menyebabkan waktu transit feces di dalam usus besar menjadi lebih lama sehingga terjadi reabsorpsi air dan zat-zat karsinogen secara berulang dalam waktu yang lama. Zat karsinogen ini dapat merusak DNA sel usus besar. Kerusakan DNA ini jika tidak terdeteksi maka akan menghasilkan protein mutan (sel usus mutan) yang berproliferasi memperbanyak diri sehingga menjadi kelompokan sel ganas. Kejadian kanker kolorektal pada usia muda dihubungkan dengan riwayat kanker selain kolorektal dan adanya riwayat kanker kolorektal dalam keluarga serta riwayat menderita *inflamasi bowel disease* (IBD).^{8,9,10}

Sampel penelitian lebih banyak laki-laki dibandingkan perempuan. Hal ini sesuai dengan data dari GLOBOCAN 2020 yang menyatakan bahwa penderita KKR lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan pada perempuan. Laki-laki terkait dengan kebiasaan yang memicu terjadinya kanker kolorektal seperti merokok dan konsumsi alkohol.¹ Perempuan hingga usia menopause dilindungi oleh hormon estrogen dari risiko menderita kanker kolorektal. Peningkatan kasus kolorektal meningkat pada perempuan usia 65 tahun dan angka ketahanan hidup menurun jika dibandingkan dengan laki-laki seusianya. Perempuan memiliki kolon transversum lebih panjang dibanding laki-laki. Secara epidemiologi, lesi kanker pada perempuan lebih banyak ditemukan di kolon kanan dan cenderung datar (flat) sehingga kadang sulit dideteksi dengan colonoscopy. Kondisi ini menyebabkan negatif palsu dan keterlambatan diagnosis pada perempuan.¹¹

Penelitian ini mendapatkan jaringan KKR paling banyak menginvasi hingga lapisan tunika muskularis (T3). Jaringan kanker memiliki kemampuan menghasilkan enzim proteolitik yang menghancurkan substansi dasar protein jaringan. Substansi dasar yang rusak menghasilkan faktor pertumbuhan yang merangsang proliferasi sel kanker dan menghambat apoptosis. Tumor tersebut bermigrasi ke saraf yang berada di lingkungan kanker kemudian migrasi ke tempat sepanjang saraf, kondisi ini disebut perineural invasi.¹² Sel kanker menghasilkan matriks metalloproteinase yang dapat melisis protein jaringan sehingga sel kanker dapat melepaskan diri dari jaringan sekitarnya dan memasuki lapisan di bawah membrana basalis epitel, membran submukosa,

lapisan otot, serosa, bahkan memasuki rongga peritoneum. Sel kanker juga dapat memasuki aliran darah atau limfe dan menuju tempat jauh yang disebut metastasis.¹³

Penelitian ini mendapatkan sebanyak 5 (13.5%) sampel adenokarsinoma mengekspresikan SOCS2 di sitoplasma yang berarti ekspresi SOCS2 sedikit pada sampel KKR. Hal ini sejalan dengan penelitian Letellier *et al.* (2014) terhadap 66 sampel kanker kolorektal dan 23 sampel kolon normal yang berasal dari blok FFPE, didapatkan bahwa ekspresi SOCS2 tingkat mRNA ditemukan pada jaringan kolon normal dan menurun pada jaringan kanker. Penelitian ini mendapatkan bahwa terdapat hipermetilasi pada promotor gen SOCS2 menyebabkan ekspresi protein SOCS2 menurun pada jaringan kanker.¹⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Qiu *et al.* (2013) pada jaringan kanker hepatocellular menggunakan teknik *real time PCR* meneliti mRNA dan western blot untuk level protein, menyimpulkan bahwa terdapat penurunan SOCS2 baik pada tingkat mRNA maupun pada level protein. Penurunan ini berhubungan dengan peningkatan staging TNM tumor, invasi ke pembuluh darah, serta serum alfa feto protein.⁵

Penelitian ini berbeda dengan Hoefer *et al.* (2014) terhadap kanker prostat. Penelitian dilakukan terhadap jaringan kanker prostat dan tumor jinak prostat dari operasi radikal prostatektomi. Protein SOCS2 diekspresikan rendah di jaringan stromal seperti otot polos sedangkan ekspresi meningkat di epitelial. Sel basal lebih banyak mengekspresikan SOCS2 dibandingkan sel luminal. Ekspresi SOCS2 banyak diekspresikan di jaringan kanker dibandingkan tumor jinak prostat. Ekspresi SOCS2 ini di *cell line* juga banyak ditemukan pada epitelial dan sedikit di sel basal serta stromal fenotipe *cell line*. Ekspresi SOCS2 banyak ditemukan pada jaringan kanker yang metastasis ke limfonodus dan tulang serta meningkat seiring dengan peningkatan skor Gleason. Penelitian yang dilakukan terhadap *cell line* dimana dilakukan down regulasi terhadap SOCS2 menggunakan shRNA SOCS2-*inducible* doksisisiklin selama 6 hari dan dinilai proliferasi sel, ditemukan bahwa down regulasi SOCS2 menyebabkan penurunan proliferasi dan kemampuan viabilitas sel.¹⁵

Penelitian *in vitro* dan *in vivo* terhadap hewan coba SOCS2(+/+)/Apc (+), SOCS2(+/-)/Apc (+), dan SOCS2(-/-)/Apc (+), ditemukan bahwa terdapat peningkatan ukuran tumor pada hewan coba homozigot dan heterozigot SOCS2 dan peningkatan anemia berat. Peningkatan tersebut terkait dengan peningkatan ukuran berhubungan dengan ekspresi EGF-1. Fosforilasi serin dari STAT3 meningkat pada SOCS2(-/-)/ApcMin+. Ikatan AP-1 terhadap DNA juga meningkat pada kasus hewan coba SOCS2(-/-)/ApcMin+. Ap-1 merupakan protein activator yang meningkatkan transkripsi DNA. Penelitian ini juga menyimpulkan kekurangan alel SOCS2 atau kondisi heterozigot SOCS2(+/-)/Apc (+) meningkatkan kejadian polip kolon jinak.¹⁶

Penelitian Sutherland *et al.*(2004) pada cell line kanker payudara dan kanker ovarium terdapat hipermetilasi pada CpG islands gen SOCS2 sebanyak 4/6 kasus kanker ovarium dan 8/10 kanker payudara. Hipermetilasi ini menyebabkan supresi pada gen SOCS2 sehingga ekspresi protein SOCS2 menurun. Gen SOCS2 berperan sebagai gen supresor tumor. Protein SOCS2 ini berperan dalam mencegah pensinyalan yang dilakukan oleh sitokin. Kondisi hipermetilasi menyebabkan peningkatan onocogenesis.¹⁷

Pada penelitian terhadap kanker prostat, SOCS2 dijadikan target oleh miR-C 429. Peningkatan regulasi miR-429 merangsang pertumbuhan sel, migrasi, dan invasi sel kanker. Fungsi miR-429 ditekan oleh protein SOCS2. Silencing gen SOCS2 oleh miR-429 dapat menyebabkan fungsi inhibisi SOCS2 terganggu pada kanker prostat.¹⁸ Penelitian yang hampir sama pada kanker prostat menyimpulkan micro-RNA 194 menyebabkan metastasi pada kanker prostat dengan menginhibisi SOCS2.¹⁹ Penelitian pada kanker payudara menyimpulkan CircNOL10 dapat menekan perkembangan kanker payudara dengan menginaktivasi jalur pensinyalan JAK2/STAT5 dengan meregulasi axis SOCS2.²⁰

Penelitian ini memiliki keterbatasan. Pengambilan data bersifat *cross-sectional* dan bersifat observasional terhadap ekspresi level protein. Penelitian ini belum meneliti ekspresi di tingkat gen sehingga belum diketahui apakah menurunnya ekspresi

di level protein diikuti dengan penurunan ekspresi SOCS2 di tingkat gen.

SIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekspresi SOCS2 sedikit ditemukan pada sampel kanker kolorektal. Secara teori bahwa protein ini normal ditemukan pada sitoplasma jaringan normal dan bersifat sebagai protein sitoplasmik inhibitor sehingga sinyal ke dalam sel yang diinduksi oleh ligan sitokin dapat ditekan. Hal ini dapat mencegah terjadinya kaskade sinyal berikutnya sehingga mencegah proliferasi sel.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih penulis ucapkan kepada Laboratorium Biomedik dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas atas kesempatan yang diberikan dalam melakukan riset ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. GLOBOCAN IARC. New global cancer data 2020. (diunduh 23 Maret 2021). Tersedia dari: <https://qco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
2. Abdullah M, Sudoyo AW, Utomo AR, Fauzi A, Rani AA. Moleculer pathway of colorectal cancer in Indonesia: is there another pathway? Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2012;5(2):71-8.
3. Slattery ML, Lundgreen A, Kadlubar SA, Bondurant KL, Wolff RK. JAK/STAT/SOCS-signalling pathway and colon cancer. Mol Carcinog. 2013; 52 (2): 155-66.
4. Tannahil GM, Elliot J, Barry AC, Hibbert L, Cacalano MA, Johnston JA. SOCs2 can enhance interleukin-2 (Il-2) and Il-3 signaling by accelerating SOCs3 degradation. Mol Cell Biol. 2005; 25 (20): 9115-26.
5. Qiu X, Zheng J, Guo X, Gao X, Liu H, Tu Y, *et al.* Reduced expression of SOCS2 and SOCS6 in hepatocellular carcinoma correlates with aggressive tumor progression and poor prognosis. Mol Cell Biochem. 2013;378(1-2):99-106.
6. Zhou Y, Zhang Z, Wang N, Chen J, Zhang X, Guo M, *et al.* Suppressor of cytokine signalling-2 limits

- IGF1R-mediated regulation of epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma. *Cell Death Dis.* 2018;9(4):429.
7. Kim JH, Lee MJ, Yu GR, Kim SW, Jang KY, Yu HC, *et al.* Alterations in the p53-SOCS2 axis contribute to tumor growth in colon cancer. *Exp Mol Med.* 2018;50(4):3.
 8. Azeem S, Gillani SW, Siddiqui A, Jandrajupalli SB, Poh V, Syed Sulaiman SA. Diet and Colorectal Cancer Risk in Asia--a Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(13):5389-96.
 9. Cho YA, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, *et al.* Genetic Risk Score, Combined Lifestyle Factors and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat.* 2019 Jul;51(3):1033-40.
 10. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol.* 2019;13(2):109-31
 11. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(17):5167-75.
 12. Godlewski J, Kmiec Z. Colorectal Cancer Invasion and Atrophy of the Enteric Nervous System: Potential Feedback and Impact on Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3391.
 13. Clark AG, Vignjevic DM. Modes of cancer cell invasion and the role of the microenvironment. *Curr Opin Cell Biol.* 2015;36: 13-22.
 14. Letellier E, Schmitz M, Baig K, Beaume N, Schwartz C, Frasilho S, *et al.* Identification of SOCS2 and SOCS6 as biomarkers in human colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2014 Aug 12;111(4):726-35.
 15. Hoefler J, Kern J, Ofer P, Eder IE, Schäfer G, Dietrich D, *et al.* SOCS2 correlates with malignancy and exerts growth-promoting effects in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(2):175-87.
 16. Newton VA, Ramocki NM, Scull BP, Simmons JG, McNaughton K, Lund PK. Suppressor of cytokine signaling-2 gene disruption promotes Apc (Min/+) tumorigenesis and activator protein-1 activation. *Am J Pathol.* 2010;176(5):2320-32.
 17. Sutherland K., Lindeman G., Choong, D, Whittlin S, Brentzel L, Phillips W, *et al.* Differential hypermethylation of SOCS genes in ovarian and breast carcinomas. *Oncogene.* 2004;23:7726–33.
 18. Shi LP, Liang M, Li FF, Li T, Lai DH, Xie QL, *et al.* MiR-492 exerts tumor-promoting function in prostate cancer through repressing SOCS2 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23 (3):992-1001.
 19. Das R, Gregory PA, Fernandes RC, Iza Denis I, Wang Q, Townley SI, *et al.* MicroRNA-194 Promotes Prostate Cancer Metastasis by Inhibiting SOCS2. *Cancer Res.* 2017;77(4):1021-34.
 20. Wang F, Wang X, Li J, Lv P, Han M, Li L, *et al.* CircNOL10 suppresses breast cancer progression by sponging miR-767-5p to regulate SOCS2/JAK/STAT signaling. *J Biomed Sci.* 2021; 28(1):4.