

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Petra Reichlová

Role IL-34 v patogenezi autoimunitních revmatických onemocnění
Role of IL-34 in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Lucie Andrés Cerezo, Ph.D.

Praha, 2022

Poděkování:

Ráda bych poděkovala mé školitelce Mgr. Lucie Andrés Cerezo, Ph.D. za odbornou konzultaci, její cenné rady, vstřícný a trpělivý přístup při zpracovávání této bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala svým rodičům a prarodičům za jejich podporu během studia.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 01.08.2022

Podpis

Abstrakt

Interleukin-34 (IL-34) je cytokin popsaný v roce 2008 na základě proteomické analýzy. Jelikož s ostatními interleukiny nesdílí žádnou sekvenční podobnost, řadí se mezi tzv. „orphan“ cytokiny. IL-34 se váže ke třem receptorům: CSF-1R, syndecan-1 a PTP- ζ . Tyto interakce ovlivňují signální dráhy, které následně vedou k proliferaci, diferenciaci monocytů nebo zvýšené expresi dalších cytokinů. Zvýšená exprese IL-34 byla pozorována u mnoha autoimunitních revmatických onemocnění, jako například u revmatoidní artritidy, systémového lupusu erythematodes, Sjögrenova syndromu nebo systémové sklerodermie. Tato zjištění naznačují, že IL-34 se zřejmě účastní patogeneze těchto onemocnění a mohl by se tak v budoucnu stát jedním z diagnostických markerů nebo dokonce cílem léčebné terapie.

Klíčová slova: interleukin-34, cytokin, autoimunitní revmatická onemocnění, revmatoidní artritida, systémová sklerodermie, systémový lupus erythematodes, Sjögrenův syndrom

Abstract

Interleukin-34 (IL-34) is a cytokine described in 2008 using proteomic analysis. As IL-34 does not share any sequence similarity with other interleukins, it fell into the group so-called „orphan“ cytokines. IL-34 binds to three receptors: CSF-1R, syndecan-1 and PTP- ζ . These interactions influence signal pathways which lead to proliferation, differentiation of monocytes or to an increased expression of other cytokines. Up-regulated expression of IL-34 has been observed in many autoimmune rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome or systemic scleroderma. These findings indicate that IL-34 may be involved in the pathogenesis of these diseases and may become one of the diagnostic markers or even the target of medical therapy in the future.

Key words: interleukin-34, cytokine, autoimmune rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Autoimunitní onemocnění.....	1
2.1. Revmatoidní artritida.....	4
2.2. Systémový lupus erythematoses	5
2.3. Systémová sklerodermie.....	5
2.4. Sjögrenův syndrom.....	6
2.5. Spondyloartritidy	6
3. IL-34.....	7
3.1. Obecná charakteristika IL-34	7
4. Role IL-34 v patogenezi autoimunitních revmatických onemocnění	11
4.1. Význam IL-34 u revmatoidní artritidy	11
4.2. Význam IL-34 u systémového lupusu erythematoses.....	12
4.3. Význam IL-34 u systémové sklerodermie.....	13
4.4. Význam IL-34 u Sjögrenova syndromu	14
4.5. Význam u spondyloartritid	14
5. Terapeutický potenciál IL-34 při léčbě autoimunitních revmatických onemocnění.....	15
6. Závěr.....	16
7. Seznam použité literatury.....	18

Seznam použitých zkratek

anti-dsDNA	protilátky proti dvouřetězcové DNA
anti-CCP	protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu
AS	ankylozující spondylartritida
axSpA	axiální spondyloartritida
CRP	C-reaktivní protein
CSF-1	faktor stimulující kolonie-1
CSF-1R	receptor faktoru stimulující kolonie-1
DAS28	skóre aktivity nemoci hodnotící 28 kloubů
DMARDs	chorobu modifikující antirevmatika
FAK	fokální adhezivní kináza
IL-34	interleukin-34
IPP	intersticiální plicní postižení
JAK	Janus kinázy
LN	lupusová nefritida
MAPK	MAP kináza
mRNA	messengerová RNA
NF- κ B	nukleární faktor kappa B
PBMC	periferní krevní mononukleární buňky
PTP- ζ	receptor tyrosin fosfatázy ζ
RA	revmatoidní artritida
RANKL	receptor aktivující NF- κ B
RF	revmatoidní faktor
SLE	systemový lupus erythematoses
SLICC	kritéria pro diagnostiku systemového lupusu erythematoses
SpA	spondyloartritidy
SS	Sjögrenův syndrom
SSc	systemová sklerodermie
TNF	tumor nekrotizující faktor
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor

1. Úvod

Autoimunitní onemocnění představují soubor multifaktoriálních onemocnění s nejasnou etiologií, u nichž vlivem selhání mechanismů autotolerance imunitního systému dochází k poškození vlastních buněk, tkání a orgánů. Klíčovými rizikovými faktory pro rozvoj těchto chorob jsou dědičná predispozice a životní styl. Nějakým autoimunitním onemocněním trpí na celém světě přibližně 4,5 % lidí (Hayter & Cook, 2012).

Specifickou skupinou jsou autoimunitní revmatická onemocnění, u nichž dochází v důsledku zánětlivých reakcí k poškození tkání pohybového aparátu a často i k orgánovým postižením. Většina těchto onemocnění významně negativně ovlivňuje délku a kvalitu života nemocných. Nejčastějším autoimunitním revmatickým onemocněním je revmatoidní artritida (Jokar & Jokar, 2018). V posledních letech prevalence těchto onemocnění prudce narůstá a stávají se tak předmětem intenzivního zájmu vědeckých pracovníků. Neustále jsou hledány nové molekuly, které by mohly hrát roli v jejich rozvoji a jejichž případná inhibice by měla příznivý vliv na klinický stav pacienta.

Interleukin-34 (IL-34) je cytokin, který byl popsán v roce 2008 (Lin et al., 2008). Exprese IL-34 byla detekována v mnoha tkáních, nejvíce však ve slezině (Lin et al., 2008). Funkční studie ukázaly, že IL-34 prostřednictvím svých tří receptorů ovlivňuje celou řadu buněčných funkcí, jako jsou proliferace, diferenciaci, migrace, adheze a produkce cytokinů. Za fyziologických podmínek je IL-34 konstitutivně exprimován v lidské kůži a mozku a podílí se na regulaci vývoje a funkce Langerhansových buněk a mikroglíí. Současná data ukazují významnou roli IL-34 u mnoha patologických stavů jako jsou neurologická, metabolická, kardiovaskulární či nádorová onemocnění. Zvýšená exprese IL-34 je spojována i s některými autoimunitními revmatickými onemocněními (Lelios et al., 2020).

Cílem této bakalářské práce je stručná charakteristika vybraných autoimunitních revmatických onemocnění a shrnutí dostupných poznatků IL-34 se zaměřením na jeho úlohu v patogenezi autoimunitních revmatických onemocnění a případné možnosti jeho klinického využití.

2. Autoimunitní onemocnění

Imunitní systém je soubor buněk a buněčných mechanismů úzce spojených s nervovým a endokrinním systémem, jejichž složité interakce zajišťují ochranu před škodlivými látkami a

patogenními organismy. Zdravý imunitní systém je schopen rozeznat cizorodé patogenní mikroorganismy, poškozené, staré, nádorové nebo jinak pozměněné buňky a eliminovat je. Tento stav se označuje jako fyziologická autoimunita. V případě rozvoje autoimunitních onemocnění hovoříme o tzv. autoimunitě poškozující (patologické), kdy v důsledku selhání schopnosti tolerance vlastních zdravých buněk a tkání dochází k aktivaci imunitního systému a následně k tkáňovému a orgánovému poškození. Autoimunitní onemocnění lze rozdělit na systémová, orgánově lokalizovaná a orgánově specifická. Toto rozdělení však nemá jasnou hranici (Hořejší et al., 2017). V současné době je popsáno více než 80 autoimunitních onemocnění a na celém světě trpí nějakým autoimunitním onemocněním přibližně 4,5 % lidí (Hayter & Cook, 2012) a jejich prevalence se stále zvyšuje (Lerner et al., 2015).

Přesná etiologie vzniku autoimunitních onemocnění je neznámá. K neadekvátní reakci imunitního systému a rozvoji autoimunitního onemocnění je pravděpodobně nutná kombinace vnitřních (genetických a endokrinních) a vnějších faktorů (bakteriální nebo virová infekce, chemikálie, životní styl) (Dooley & Hogan, 2003).

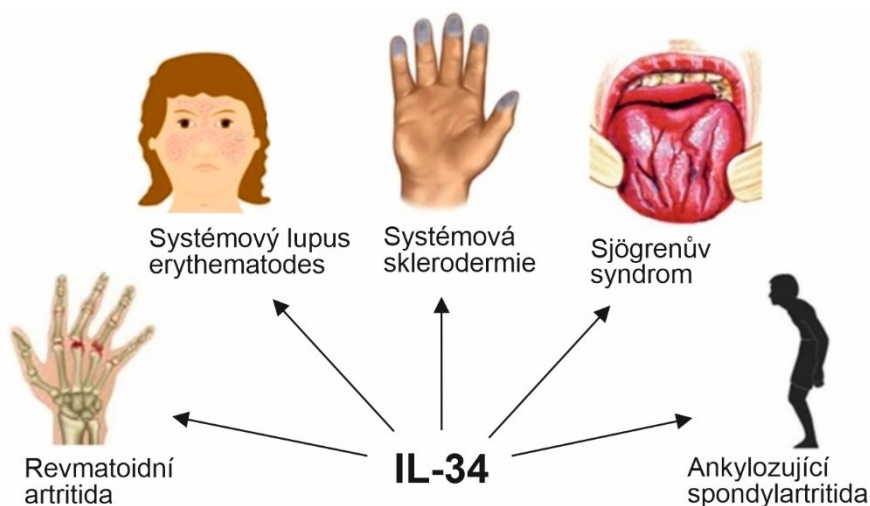
Autoimunitní onemocnění nevzniká náhle, ale jedná se o postupný proces, který se rozděluje do několika fází. V první fázi iniciace dochází k prolomení tolerance imunitního systému k vlastním zdravým buňkám a tkáním. Onemocnění zatím nemá klinické projevy, ale již se objevují první příznaky autoimunitní reakce, jako je přítomnost autoprotilátů v séru. Ve fázi propagace nastupuje zánět a následuje poškození buněk, tkání i orgánů. Ve fázi regulace se aktivují opravné regulační mechanismy, které mohou rozvoj onemocnění spontánně zastavit. Pokud dojde k selhání těchto mechanismů, onemocnění se dostává do fáze progresu, pro kterou je typická zánětlivá reakce v cílových orgánech vedoucí k jejich ireverzibilnímu poškození (Hořejší et al., 2017).

Zánět je soubor fyziologických reakcí, ke kterým dochází při poškození tkání. Při akutní zánětlivé odpovědi dochází k ochraně poškozeného místa, jeho opravě a zhojení. Naopak při chronickém zánětu dochází k patologickým reakcím s poškozujícím efektem. Zánětlivé odpovědi se účastní celá řada buněk imunitního systému, které produkují další molekuly (cytokiny, růstové faktory, prostaglandiny a další), účastníci se zánětlivé reakce (Zhong & Shi, 2019).

Léčba autoimunitních onemocnění je komplikovaná, jelikož se jedná o multifaktoriální onemocnění. Terapie spočívá v podávání imunosupresivních látek, které nespecificky potlačují autoimunitní odpověď. Nejčastěji se jedná o glukokortikoidy a tzv. konvenční syntetické (cs) choroby modifikující léky (DMARDs) jako např. metotrexát a další. Imunosupresivní terapie byla poprvé použita v roce 1948 (Benedek, 2011), kdy byl pacientce s revmatoidní artritidou

aplikován kortizon. Intenzivní výzkum v posledních dvaceti letech zásadně prohloubil poznatky v oblasti autoimunitního zánětu, což vedlo k vývoji biologických léků (bDMARDs) cílených přímo na cytokiny nebo jejich receptory. Stále častěji se k léčbě využívají terapeutické monoklonální protilátky. Jedná se o imunoglobuliny produkované jedním klonem B-lymfocytů. Díky takovému původu mají antigenní specifitu a mohou se tak podílet na cíleném zničení molekul, které se podílejí na tvorbě zánětlivé odpovědi. První monoklonální protilátka byla vytvořena v roce 1974 Cézarem Milsteinem a Georgesem Köglerem, kteří byli za svůj objev později oceněni Nobelovou cenou (Ansar & Ghosh, 2013). Dále je k léčbě možné využít analoga cytokinů. Jedná se o antagonisty receptorů jednotlivých cytokinů. Zatím jediný registrovaný lék, který funguje na tomto principu se nazývá anakinra, jedná se o antagonistu receptoru prozánětlivého cytokinu IL-1. Lék je možno využít k léčbě např. juvenilní idiopatické artritidy (Cohen et al., 2002) nebo k léčbě diabetes mellitus 1. typu (Larsen et al., 2007).

Autoimunitní revmatická onemocnění představují heterogenní skupinu několika desítek různých onemocnění, která postihují nejen pohybový aparát, ale i další orgánové soustavy. Následující podkapitoly budou věnovány podrobné charakteristice těch konkrétních autoimunitních revmatických onemocnění, u kterých byla prokázána významná role interleukinu 34 (IL-34) v regulaci zánětu a v patogenezi (obr. 1).



Obr. 1: Autoimunitní revmatická onemocnění, u kterých byla prokázána zvýšená exprese IL- 34. Přepřacováno podle (Medina et al., 2018).

2.1. Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida (dále RA) je chronické, zánětlivé, systémové autoimunitní onemocnění, které postihuje především synoviální výstelku kloubů tzv. synoviální membránu. Chronický zánět synoviální membrány a následné poškození kloubů značně zhoršují kvalitu života a mohou vést i k trvalé invaliditě (Smolen et al., 2016). V synoviální tkáni dochází ke kumulaci T a B lymfocytů a dalších buněk imunitního systému. Tyto buňky mohou produkovat prozánětlivé cytokiny a autoprotilátky např. revmatoidní faktor (RF) a protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu (anti-CCP), které podporují zánětlivou odpověď. RF je možné nalézt u zhruba 67 % a anti-CCP u 80 % pacientů s RA (Chang et al., 2016). Proto se tyto autoprotilátky často používají k diagnostice RA. Výsledkem infiltrace synoviální tkáně imunitními buňkami je zvýšená produkce prozánětlivých molekul, která vede k přeměně synoviální membrány v zánětlivou granulomatózní tkáň, která překrývá chrupavku a přispívá k jejímu poškození (Ridderstad et al., 1991), (Chang et al., 2016). V patogenezi RA hrají významnou roli i aktivované synoviální fibroblasty, které se také značnou měrou podílejí na produkci cytokinů a molekul účastnících se tkáňové remodelace (Pap et al., 2000).

Pojem revmatoidní artritida poprvé použil v roce 1876 ve své knize anglický lékař Alfred Garrod (Storey et al., 1994). K určení diagnózy RA se využívají klasifikační kritéria, která byla poprvé vytvořena v roce 1987 na základě údajů od pacientů s dobou trvání choroby delší než 5 let (Matsumoto et al., 1988). Vzhledem k tomu, že se tato klasifikační kritéria opírala o pozdní známky RA a neumožňovala záchyt onemocnění v časném stadiu, došlo v roce 2010 k jejich zpřesnění (Aletaha et al., 2010).

Podle americké studie z let 1955-1985 byla prevalence RA v populaci zhruba 1 % a dvakrát častěji postihovala ženy (Gabriel et al., 1999). Podobně, studie provedená ve Velké Británii v roce 2002 odhalila prevalenci RA v populaci 1,16 % u žen a 0,44 % u mužů. (Symmons et al., 2002). Vzhledem k tomu, že obě studie byly provedeny před rokem 2010, za využití klasifikačních kritérií z roku 1987 a nebyla zohledněna raná stadia nemoci, lze očekávat, že skutečná prevalence v populaci bude tedy zřejmě o něco větší.

Příčina vzniku RA zatím není plně objasněna. Velkou roli v rozvoji RA zřejmě hrají genetické predispozice (van der Woude et al., 2009) např. mutace genetického faktoru PTPN22, který ovlivňuje aktivitu T a B buněk (Begovich et al., 2004). Další genetické faktory, které jsou asociovány s rozvojem RA jsou HLA-DR1, HLA-DR4 (Gregersen et al., 1987), (Nepom et al., 1987). Dalším rizikovým faktorem je životní prostředí a životní styl. Jedním z těchto faktorů je kouření, které zvyšuje riziko rozvoje RA (Carlens et al., 2010). Ohroženi jsou i bývalý kuřáci

(Stolt et al., 2003). Kouření, ale i další faktory způsobují přeměnu aminokyseliny argininu na citrulin, což má za následek tvorbu autoprotilátek. Tato imunitní odpověď, může být jedním ze spouštěčů rozvoje RA (Klareskog et al., 2011). Některé další studie uvádějí jako rizikové faktory i kratší dobu kojení a větší porodní váhu (Liao et al., 2009). Dalším faktorem je alkohol, který dle švédské studie z roku 2012 paradoxně v určité míře snižuje riziko rozvoje RA až o polovinu oproti abstinentům. (di Giuseppe et al., 2012).

2.2. Systémový lupus erythematoses

Systémový lupus erythematoses (dále SLE) je chronické, autoimunitní onemocnění charakterizované multisystémovým postižením, a to zejména kůže (často v podobě motýlovitého exantému v obličeji), kloubů, ledvin, plic, kardiovaskulárního a nervového systému. U geneticky citlivých jedinců dochází k hyperaktivitě B lymfocytů a tvorbě orgánově nespecifických autoprotilátek. Na vzniku SLE se, podobně jako u ostatních autoimunitních onemocnění, zřejmě podílí kombinace genetických a vnějších faktorů (Lipsky, 2001) (Fava & Petri, 2019).

Pro diagnostiku SLE se využívají klasifikační kritéria SLICC (Systemic Lupus International Collaboratong Clinic) z roku 2012 (Petri et al., 2012).

SLE postihuje nejčastěji ženy, zatímco u mužů je SLE poměrně vzácný. Ve Velké Británii byl podle studie provedené mezi lety 1999-2012 u žen SLE diagnostikován šestkrát častěji než u mužů (Rees et al., 2016), což vypovídá o tom, že pohlavní hormony zřejmě hrají při rozvoji SLE důležitou roli. SLE je rozšířen po celém světě s největší prevalencí v Severní Americe (Rees et al., 2017).

2.3. Systémová sklerodermie

Systémová sklerodermie (dále SSc) je poměrně vzácné autoimunitní revmatické onemocnění postihující kůži, a některé vnitřní orgány (Sobolewski et al., 2019) s odhadovanou prevalencí 17,6 případů na 100 tisíc obyvatel (Bairkdar et al., 2021).

Onemocnění se mnohem častěji vyskytuje u žen ve středním věku. Úmrtnost je u SSc poměrně vysoká a má na ni vliv pohlaví (vyšší úmrtnost je u mužů) a věk, kdy byla SSc diagnostikována (Mayes et al., 2003). Společná pracovní skupina American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism publikovala v roce 2013 upravená klasifikační kritéria, která napomáhají diagnostice SSc (van den Hoogen et al., 2013).

SSc se vyskytuje ve dvou formách – kožně difuzní a limitované. Pro kožně difuzní formu je typické ztlustění kůže na obličeji, trupu, dolních a horních končetinách včetně paží či stehen. Při kožně limitované formě dochází ke ztlustění kůže obličeje (případně krku) a akrálních částí končetin – tj. distálně od loktů a kolen. Mezi nespecifické celkové projevy patří ztráta tělesné hmotnosti, únava a deprese (Sobolewski et al., 2019).

Příčina onemocnění je multifaktoriální a není zatím plně ojasněna. Podle americké studie se SSc objevuje častěji v rodinách, kde byla již dříve diagnostikována (prevalence 1,6 %) než v běžné americké populaci, kde je prevalence 0,026 % (Arnett et al., 2001). Příznaky, průběh i závažnost onemocnění mohou být ovlivněny etnikem (Reveille et al., 2001), (Mayes et al., 2003).

2.4. Sjögrenův syndrom

Sjögrenův syndrom (dále SS) je chronické, systémové, zánětlivé, autoimunitní onemocnění. postihující exokrinní žlázy, zejména slzné a slinné. V těchto žlázách dochází k úbytku funkční sliznice, která je nahrazena lymfocytárními infiltráty. Ztráta funkční sliznice způsobuje úbytek sekretu a vede k vysychání příslušné sliznice. Pro postižení slinných žláz jsou například typické pocity sucha v ústech nebo problémy s polykáním (Kassan & Moutsopoulos, 2004).

SS se vyskytuje ve dvou formách. Pokud se jedná o samostatné onemocnění, jde o primární formu SS. V případě, že je SS spojen s jiným autoimunitním onemocněním např. s SLE nebo s RA, jedná se o sekundární formu SS (Bloch et al., 1965).

SS popsal švédský oční lékař Henrik Sjögren v roce 1933 (Sjögren, 1938). SS je mnohem častěji diagnostikován u žen ve věku 40-50 let v období menopauzy, kdy se snižuje hladina estrogenů v těle (Porola et al., 2007). Odhadovaná prevalence je 61 případů na 100 tisíc obyvatel (Qin et al., 2015).

2.5. Spondyloartritidy

Spondyloartritidy (dále SpA) jsou chronická revmatická onemocnění, pro která jsou typické záněty páteře, hrudních kostí, šlach, ale i artritida periferních kloubů a kožní postižení. Dělí se na axiální SpA (axSpA), která postihuje především axiální kostru a na periferní SpA (Dougados & Baeten, 2011). Do axSpA patří ankylozující spondylartritida (AS), kterou popsal ruský neurolog Vladimir Bechtěrev v roce 1883, podle něho se nemoc také někdy nazývá

Bechtěrevova nemoc (Lerner et al., 2005). Do periferní SpA patří například reaktivní artritida nebo psoriatická artritida, pro kterou je typický zánět a otok drobných kloubů ruky a postižení nehtů a kůže (Molto & Sieper, 2018).

Prevalence spondyloartritid je v populaci 0,20 % - 1,61 %, nižší prevalence je v Asii a vyšší prevalence je v Severní Americe a Evropě. (Stolwijk et al., 2016).

3. IL-34

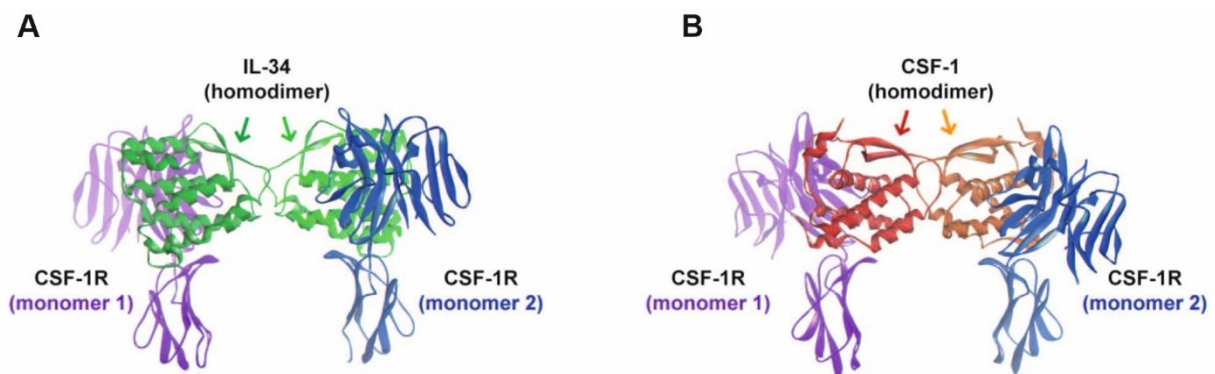
3.1. Obecná charakteristika IL-34

Cytokiny jsou malé sekretované proteiny, jejichž hlavní funkcí je udržování homeostázy organismu a účast v mezibuněčné komunikaci a interakci. Zdrojem cytokinů jsou převážně aktivované imunitní buňky, avšak za určitých podmínek mohou být jejich producenty téměř všechny jaderné buňky. Cytokiny hrají klíčovou roli v regulaci imunitního systému a v zánětlivé odpovědi (Borish & Steinke, 2003). Většina cytokinů může ovlivňovat několik různých buněk najednou a mohou působit autokrinně, parakrinně nebo endokrinně. Klasifikace cytokinů je komplikovaná a v minulosti byla několikrát přepracována. Cytokiny se dělí na chemokiny, interferony, transformující růstové faktory (TGF alfa, beta), faktory stimulující kolonie (CSF), faktory nekrotizující nádory (TNF), jiné růstové faktory (např. erythropoetin) a interleukiny (Hořejší et al., 2017). Cytokiny mohou mít prozánětlivou nebo protizánětlivou funkci. Některé mohou zastávat obě tyto funkce v závislosti na dalších molekulách imunitního systému. Prozánětlivé cytokiny hrají důležitou roli v rozvoji autoimunitních, ale i jiných onemocnění (Borish & Steinke, 2003).

Významnou skupinou cytokinů jsou interleukiny. Název interleukin byl poprvé použit v roce 1979 na konferenci ve Švýcarsku, kde jím byly označeny dvě molekuly uvolňované leukocyty, a to IL-1 a IL-2 (Dayer, 2018). Do současnosti bylo objeveno a popsáno celkem 40 interleukinů. Interleukiny mohou být prozánětlivé nebo protizánětlivé, dle reakcí, které vyvolávají a narušení jejich rovnováhy v organismu významně přispívá k rozvoji a progresi autoimunitních onemocnění (Catalan-Dibene et al., 2018).

Interleukin 34 (IL-34) někdy také označovaný jako necharakterizovaný C16orf77 protein je sekretovaný glykoprotein o velikosti 39 kDa (Wang et al., 2015). Sekvenčně se nepadobá jiným proteinům (Ma et al., 2012), a proto byl poprvé identifikován až v roce 2008 na základě proteomické analýzy jako alternativní ligand receptoru pro kolonie stimulující faktor-1 (CSF-1R) (Lin et al., 2008). Gen pro IL-34 je u člověka lokalizován na 16. chromosomu

(16q22.1) (Baghdadi et al., 2018). U člověka se IL-34 skládá z 242 aminokyselin (z toho je 20 aminokyselin signálních) (Wang et al., 2015). Protein IL-34 se vyskytuje ve formě homodimeru, jehož podjednotky jsou vázány nekovalentními vazbami (obr. 2). Vzhledem k tomu, že IL-34 nesdílí žádnou strukturní podobnost s jakýmkoliv jiným cytokinem, byl zařazen do skupiny tzv. „orphan“ cytokinů, kam se řadí spolu s IL-32 a IL-40 (Catalan-Dibene et al., 2018). IL-34 byl také dokumentován u dalších obratlovců a u jednotlivých druhů má velmi zakonzervovanou strukturu (Garceau et al., 2010).

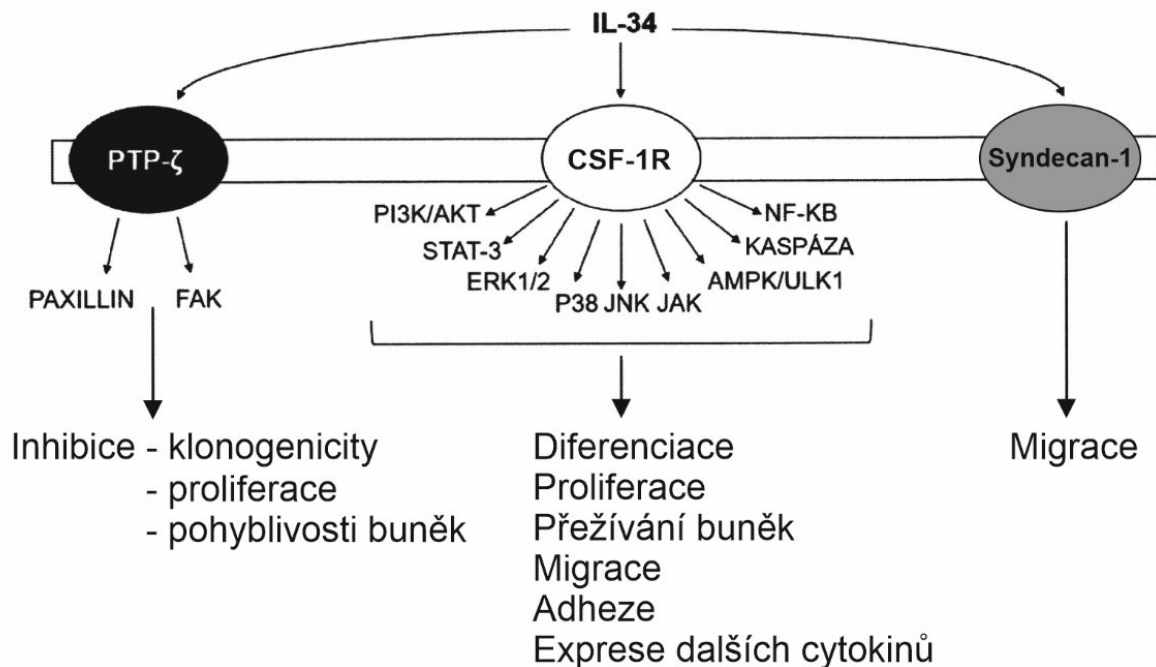


Obr. 2: Struktura IL-34 (A) a její porovnání se strukturou druhého ligandu CSF-1(B). Převzato z (Muñoz-Garcia et al., 2021).

Jak bylo zmíněno výše, IL-34 je jeden ze dvou známých ligandů receptoru CSF1-R (Lin et al., 2008), kde druhým známým ligandem tohoto receptoru je CSF-1. Interakce IL-34 s receptorem CSF-1R, který má tyrosinkinázovou aktivitu, může ovlivňovat celou řadu signalizačních drah, které mohou následně vést k proliferaci, diferenciaci, migraci a polarizaci monocytů nebo expresi dalších cytokinů (Lelios et al., 2020). Interakce může vést i k aktivaci kaspáz a k následné autofagii (Boulakirba et al., 2018). Kromě interakce s receptorem CSF-1R se IL-34 váže na dva další receptory, a to na receptor protein-tyrosin fosfatázy (PTP- ζ) a receptor syndecan-1 (Nandi et al., 2013), (Segaliny et al., 2015). Receptor PTP- ζ je exprimován převážně v gliových buňkách, neuronech a neurálních progenitorových buňkách. Interakce IL-34 s tímto receptorem způsobuje aktivaci FAK kinázy, která následně fosforyluje paxilin. Tato fosforylace ovlivňuje další signalizační dráhy, které vedou k utlumení pohyblivosti, migrace nebo proliferace některých buněčných typů. Objevu PTP- ζ předcházelo zjištění, že v mozku je exprese IL-34 poměrně velká, ale naopak exprese CSF-1R nízká (Nandi et al., 2013). Další objevený receptor syndecan-1 zřejmě ovlivňuje interakce IL-34 s jeho hlavním receptorem CSF-1R, která by následně mohla vést k ovlivnění migrace buněk myeloidní tkáně. Při zvýšené expresi syndecanu-1 IL-34 lépe aktivuje CSF-1R a naopak při nízké expresi

syndecanu-1 je interakce IL-34 s CSF-1R limitována (Segaliny et al., 2015). Exprese IL-34 byla u člověka detekována v mnoha orgánech a tkáních jako je srdce, plíce, mozek, játra nebo lymfatické uzliny. Ve velkém množství je exprimovaný ve slezině (Lin et al., 2008).

IL-34 hraje důležitou roli v diferenciaci osteoklastů, pomocí aktivace RANKL signální dráhy (Chen et al., 2011). Jeho přítomnost je vyžadována k tvorbě mikroglíí, Langerhansových buněk a také podporuje tvorbu CD14⁺ monocytů (Zhou et al., 2016), jejichž hladiny byly zvýšené například u pacientů s RA a podílí se tak na zánětlivé reakci (McGarry et al., 2021). IL-34 také zvyšuje v krvi hladinu jiných interleukinů podporujících zánět např. IL-1 β , TNF, IL-6, IL-10, IL-17 (Eda et al., 2010), (Zhang et al., 2018) a to díky aktivaci signalizačních drah, jako například MAPK, NF- κ B, PI3K/Akt nebo JAK (Zhou et al., 2018), (obr. 3).

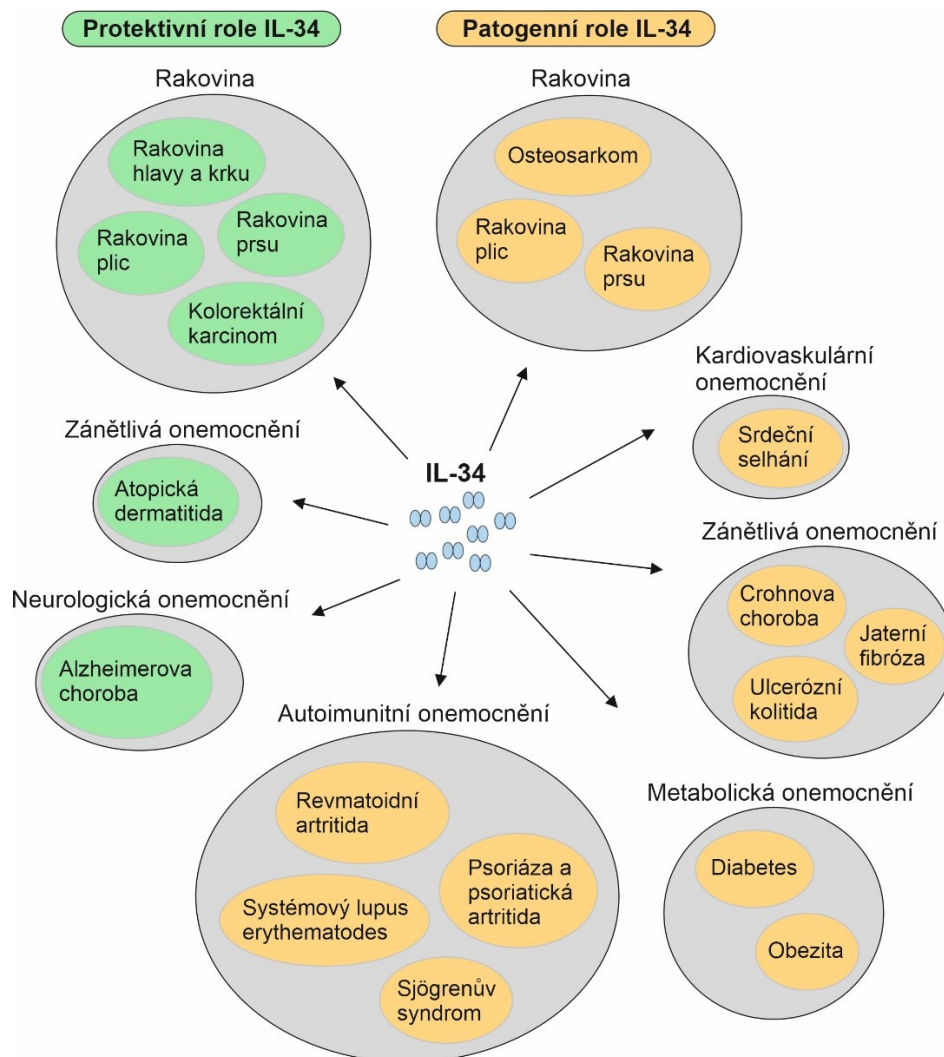


Obr. 3: Receptory IL-34. Přepřacováno podle (Franzè et al. 2020).

Během posledních deseti let byl prokázán význam IL-34 v patogenezi řady onemocnění (obr. 4). Z dostupných dat je zřejmé, že role IL-34 může být jak patologická, tak i protektivní, v závislosti na typu onemocnění. Protektivní vliv IL-34 byl popsán např. u celé řady neurodegenerativních onemocnění, například u Huntingtonovy choroby (Khoshnan et al., 2017), prionových onemocnění i Alzheimerovy choroby (Obst et al., 2020). Vliv IL-34 byl také zjištěn u mnoha nádorových onemocnění. U některých typů nádorů působí IL-34 protektivně (například rakovina hlavy a krku) a u jiných má naopak patologický vliv (například rakovina prsu, mozku nebo plic) (Franzè et al., 2020). V posledních letech přibývá i studií zaměřených na význam IL-34 u chronických autoimunitních zánětlivých onemocnění. Vliv IL-34 byl

například popsán u střevních zánětů u pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou (Franzè et al., 2015).

V současnosti je intenzivně studován význam IL-34 u autoimunitních revmatických onemocnění. Nejnovější poznatky o vztahu IL-34 k této skupině onemocnění budou podrobně popsány v následující kapitole.



Obr.4: Rozdílná role IL-34 u jednotlivých onemocnění. Přepřacováno podle (Lelios et al., 2020).

4. Role IL-34 v patogenezi autoimunitních revmatických onemocnění

4.1. Význam IL-34 u revmatoidní artritidy

RA je chronické autoimunitní onemocnění způsobující zánět synoviální tkáň a kloubní poškození. V několika studiích byla popsána zvýšená exprese IL-34 u pacientů s RA v synoviální tekutině (Hwang et al., 2012), (Chemel et al., 2012) (Moon et al., 2013), (Tian et al., 2013), a v séru (Moon et al., 2013), (Tian et al., 2013), (Wang et al., 2017) oproti zdravým jedincům. V séru zdravých jedinců byl IL-34 téměř nedetekovatelný (Moon et al., 2013), (Tian et al., 2013), (Yang et al., 2016). U pacientů s RA byly hladiny IL-34 v synoviální tekutině oteklého kloubu s aktivním zánětem vyšší než v synoviální tekutině kloubu bez viditelného zánětu. (Hwang et al., 2012). Hladiny IL-34 v synoviální tekutině tedy korelovaly se závažností synovitidy, se zánětem a aktivitou onemocnění hodnocených pomocí DAS28, CRP nebo pomocí autoprotilátek RF nebo anti-CCP (Chemel et al., 2012), (Yang et al., 2016). U pacientů s vyšší hladinou RF nebo anti-CCP byly asociovány vyšší hladiny IL-34 (Moon et al., 2013). Také v séru pacientů s RA byla pozorována významná korelace IL-34 s klinickými a laboratorními parametry zánětu a aktivity RA (Zhang et al., 2018). Byl také studován vztah IL-34 ke kloubnímu poškození (Moon et al. 2013), (Zhang et al. 2015). Zatímco Zhang et al. (Zhang et al., 2015) zjistili vyšší sérové hladiny IL-34 u pacientů s vyšším stupněm radiografického poškození kloubu, dle studie autorů Moon et al. (Moon et al., 2013) IL-34 nekoreluje s radiografickým poškozením u pacientů s RA. Zvýšená exprese IL-34 byla dokumentována i v synoviální tkáni pacientů s RA oproti osteoartróze (OA) (Hwang et al., 2012), (Chemel et al., 2012). Buněčným zdrojem IL-34 v synoviální tkáni jsou synoviální fibroblasty, makrofágy a buňky endotelu (Chemel et al., 2012), (Hwang et al., 2012).

Je obecně známo, že v patogenezi RA hraje roli celé spektrum cytokinů, které se vzájemně ovlivňují. In vitro studie ukázaly vliv IL-34 na zvýšenou produkci prozánětlivých cytokinů IL-6 (Wang et al., 2018), IL-17 (Tian et al., 2013), (X. Li et al., 2020). Podobně, u synoviálních fibroblastů vede stimulace IL-34 ke zvýšené proliferaci a produkci IL-17, IL-6, TNF a VEGF (Li et al., 2021). Další studie ukázala, že prozánětlivé cytokiny IL-6 a TNF zvyšují produkci IL-34 synoviálními fibroblasty prostřednictvím dráhy NF- κ B a JNK (Zhou et al., 2018).

RA může doprovázet kloubní nebo kostní poškození, která jsou způsobena nesprávnou tvorbou osteoklastů a kostní resorpcí. Osteoklasty jsou velké, mnohoaderné buňky, které vznikají z monocytů a podílí se na kostních remodelacích (Boyle et al., 2003). V osteoklastogenezi (tvorba osteoklastů) je nezbytná RANKL/RANKL/OPG signální

dráha, která se skládá z receptoru aktivující nukleární faktor NF- κ B (RANKL) a ligandů RANKL a osteoprotegerin. Pokud se na receptor naváže protein RANKL, dochází ke kaskádě dějů, jejichž výsledkem je tvorba osteoklastů. Pokud se na receptor naváže protein osteoprotegerin, dochází k utlumení této dráhy. Terapeutickým cílem je utlumení této dráhy, což by vedlo k tvorbě osteoklastů v menším množství (Boyle et al., 2003) (Boyce & Xing, 2007). IL-34 se podílí na metabolismu kostí a osteoklastogenezi, jelikož společně s RANKL podporuje u myši diferenciaci osteoklastů z buněk kostní dřene i ze splenocytů (Chen et al., 2011), což naznačuje, proč je IL-34 nejvíce exprimovaný ve slezině. U člověka zase podporuje diferenciaci osteoklastů z periferních krevních mononukleárních buněk (Chen et al., 2011). Samotné osteoblasty jsou schopné ve velkém množství exprimovat IL-34, a tím zřejmě i ovlivňovat a regulovat osteogenezi, (Chen et al., 2011).

Tato zjištění naznačují, že IL-34 zřejmě hraje důležitou roli v rozvoji i patogenezi RA a mohl by být důležitým markerem při diagnostice tohoto onemocnění. Studie z roku 2012 ukázala, že při podávání choroby modifikujících léků (DMARDs) v průběhu jednoho roku, došlo ke snížení IL-34 v plazmě (Hwang et al., 2012). Důležitou roli by mohl hrát IL-34 i při terapii RA. Jednou z možností by mohly být inhibitory dráhy CSF-1R/IL-34. Při zablokování této dráhy dochází ke snížení zánětu u pacientů s RA i u myších modelů (Garcia et al., 2016). Vzhledem k tomu, že TNF reguluje a podporuje tvorbu IL-34 (Eda et al., 2011), další možností léčby RA, nepřímo ovlivňující IL-34, jsou blokátory cytokinu TNF tzv. anti-TNF terapie. V souladu s touto úvahou je i fakt, že po podání inhibitorů TNF došlo v séru pacientů s RA ke snížení koncentrace IL-34 (Tian et al., 2013), (Ding et al., 2015), (Zhang et al., 2015).

4.2. Význam IL-34 u systémového lupusu erythematodes

SLE je chronické autoimunitní onemocnění napadající mnoho různých orgánů, hlavně ledviny, kůži, mozek a pojivovou tkáň (Tsokos, 2020). V několika studiích byly popsány zvýšené hladiny IL-34 u pacientů se SLE v porovnání se zdravými jedinci, a to v séru (Wang et al., 2017), (Xie et al., 2018), (Wada et al., 2019) a u pacientů s lupusovou nefritidou v séru i v moči (Wada et al., 2019).

U pacientů se SLE v aktivní fázi onemocnění byly naměřeny vyšší hladiny IL-34 než u pacientů s neaktivním onemocněním (Wang et al., 2017). Hladiny IL-34 pozitivně korelovaly s aktivitou onemocnění, která byla měřena např. pomocí C-reaktivního proteinu (Wang et al., 2017) nebo anti-ds DNA (Wang et al., 2017), (Xie et al., 2018), (Wada et al., 2019). Negativně korelovaly s hladinou C3 komplementu (Wang et al., 2017), (Xie et al., 2018), množstvím

hemoglobinu (Xie et al., 2018) a krevních destiček (Xie et al., 2018). Hladiny IL-34 se také zvyšovaly s horším klinickým projevem onemocnění. Po efektivní léčbě SLE došlo ke snížení hladiny IL-34 (Wang et al., 2017), (Xie et al., 2018), (Wada et al., 2019).

IL-34 je v malém množství exprimován v ledvinách, konkrétně epiteliálními buňkami tubulu a podporuje proliferaci makrofágů v ledvinách. V ledvinách také podporuje tvorbu jiných zánět podporujících cytokinů, chemokinů a protilátek. (Wang et al., 2012a), (Wada et al., 2019). Až u 50 % pacientů se SLE se může rozvinout lupusová nefritida (LN). Jedná se o zánětlivou reakci v ledvinách, která může vést k proteinurii, hematourii, snížené funkci ledvin a způsobit i jejich selhání (Almaani et al., 2017). U myších modelů s LN byla pozorována zvýšená exprese IL-34 v odebraných ledvinách (Bethunaickan et al., 2013). U myších modelů MRL-Fas^{lpr} (modelové organismy pro studium SLE nebo SS), které trpí LN se hladina IL-34 v ledvinách zvyšovala se zhoršujícím se průběhem LN. Myši také žily kratší dobu a před smrtí měly vysoké hladiny bílkovin v moči. Naopak u knock-out myších modelů s umlčeným genem pro IL-34, došlo ke snížení zánětlivé reakce a k potlačení rozvoje LN (Wada et al., 2019). U pacientů se SLE s rozvinutou LN byly častěji detekovány vyšší hladiny IL-34 v séru než u pacientů se SLE bez rozvinuté LN (Adel & Sadeq, 2020). U pacientů s LN byly též naměřeny zvýšené hladiny CSF-1 (druhého ligandu CSF-1R), a to konkrétně v krvi a moči (Menke et al., 2009). Podle některých publikací však CSF-1 podporuje obnovu a regeneraci ledvin po jejich poškození. Při zablokování CSF-1 geneticky nebo farmakologicky byla jejich regenerace inhibována (Zhang et al., 2012), (Menke et al., 2009). Přesná patogeneze LN stále není plně objasněna. IL-34 by mohl být jedním z rizikových faktorů pro rozvoj a prognózu LN a SLE (Cheng et al., 2019). Stejně tak mechanismus fungování ligandů IL-34 a CSF-1 v ledvinách, které sdílí stejný receptor také zatím zůstává nejasný.

4.3. Význam IL-34 u systémové sklerodermie

SSc je vzácné chronické autoimunitní onemocnění pojivové tkáně nejčastěji postihující kůži, pohybový aparát a některé vnitřní orgány, nejčastěji plíce. Onemocnění se dělí na 2 základní formy, a to na difuzní a limitovanou formu (Masi, 1980). U pacientů s difuzní formou SSc byly naměřeny zvýšené hladiny IL-34 v séru v porovnání s pacienty s limitovanou formou SSc a zdravými jedinci. V provedené studii bylo zjištěno, že pacienti se zvýšenou hladinou IL-34 byli náchylnější k rozvoji intersticiálních plicních postižení (IPP) a hladiny IL-34 negativně korelovaly s vitální kapacitou plic (Kuzumi et al., 2018).

Hladiny IL-34 pozitivně korelovaly se serologickými diagnostickými markery IPP, konkrétně sérového KL-6 a plicního surfaktantového proteinu (Kuzumi et al., 2018), (Yanaba et al., 2004). Pro IPP jsou typické fibrotizující plicní změny, které vedou ke zhoršené výměně plynů a v krajních případech mohou vést k selhání plic. IPP se mohou vyskytnout u pacientů s limitovanou i difuzní formou SSc, častěji se ale vyskytuje u pacientů s difuzní formou onemocnění (Perelas et al., 2020). Přestože přesná role IL-34 u SSc není zatím jasná, jeho vztah k plicnímu onemocnění, které je nejčastější příčinou úmrtí u pacientů se SSc (Tyndall et al., 2010), naznačuje možný potenciál IL-34 jako diagnostického markeru IPP u pacientů se SSc.

4.4. Význam IL-34 u Sjögrenova syndromu

SS je chronické autoimunitní onemocnění, které postihuje žlázy s vnitřní sekrecí, převážně slinné a slzné žlázy. U pacientů se SS byla ve slinných žlázách zjištěna zvýšená hladina mRNA IL-34 (Ciccina et al., 2013). Zvýšené hladiny IL-34 korelovaly se zvýšenými hladinami prozánětlivých cytokinů IL-1 β a TNF a IL-17. U pacientů byly také prokázány zvýšené hladiny prozánětlivých monocytů CD14^{bright} a CD16⁺ ve slinných žlázách (Ciccina et al., 2013). IL-34 hraje roli v proliferaci a diferenciaci monocytů, zřejmě tedy hraje roli i ve zvýšených hladinách těchto prozánětlivých monocytů. V in vitro podmínkách byla pozorována expanze CD14^{bright} a CD16⁺ monocytů u PBMC izolovaných od pacientů se SS po stimulaci IL-34 (Ciccina et al., 2013). Ve studii kolektivu autorů Liu et al. byly prezentovány zvýšené hladiny IL-34 v séru pacientů se SS a jejich asociace s hladinami autoprotilátek anti-Ro/SSA, anti-La/SSB a revmatoidním faktorem IgA. Navíc u pacientů se SS s přidruženou artritidou byly naměřeny vyšší hladiny IL-34 v séru než u pacientů se SS bez artritidy (Liu et al., 2020). Z dostupných dat plyne, že IL-34 je nadprodukován a prostřednictvím regulace monocytů zasahuje do patogeneze SS a mohl by se výhledově stát cílem léčebné terapie. Avšak pro přesné pochopení jeho role je třeba dalších funkčních studií.

4.5. Význam u spondyloartritid

Spondyloartritidy jsou skupinou chronických revmatických onemocnění, pro která jsou typické záněty páteře, kloubů a v některých případech i kožní postižení.

U pacientů s psoriatickou artritidou (PsA) byly zjištěny zvýšené hladiny IL-34 v séru oproti zdravým jedincům, které pozitivně korelovaly s prekurzory osteoklastů. Osteoklasty hrají zásadní roli v kostní resorpci a podílejí se tak na patogenezi onemocnění. Nicméně hladiny IL-34 nekorelovaly s radiografickým kloubním poškozením (Li et al., 2017).

U pacientů trpících AS byli detekovány zvýšené hladiny IL-34 v séru oproti zdravým jedincům, které vykazovaly souvislost s přítomnou bolestí a zánětem zad (Chang et al., 2015).

5. Terapeutický potenciál IL-34 při léčbě autoimunitních revmatických onemocnění

IL-34 je multifunkční cytokin, který se účastní rozvoje a progresu mnoha patologických stavů. Přestože v oblasti patogeneze autoimunitních revmatických onemocnění je IL-34 relativně novým a málo prozkoumaným cytokinem, dostupné poznatky naznačují jeho možný potenciál pro klinické využití v budoucnosti.

U autoimunitních revmatických onemocnění (RA, SLE, SSc, SS) byla prokázána akumulace IL-34 v místech lokálního zánětu a zvýšené systémové hladiny IL-34, které pozitivně korelují s laboratorními a klinickými parametry odrážející zánět a aktivitu onemocnění (Moon et al., 2013), (Wang et al., 2017), (Kuzumi et al., 2018), (Ciccia et al., 2013). Z praktického hlediska by IL-34 mohl sloužit jako doplňkový parametr pro hodnocení průběhu a vážnosti onemocnění. Několik studií u pacientů s RA prokázalo signifikantní pokles systémových hladin IL-34 po úspěšné léčbě DMARDs (Hwang et al., 2012) nebo inhibitorů TNF (Tian et al., 2013), (Ding et al., 2015), (Zhang et al., 2015), což poukazuje na možný potenciál IL-34 jako markeru pro monitorování průběhu a úspěšnosti terapie. V oblasti výzkumu RA je věnována velká pozornost hledání vhodných markerů predikujících radiografické poškození kloubů. Přestože existuje několik publikací prokazujících vztah IL-34 k metabolismu kostí u pacientů s RA (Li et al., 2017), (N. Li et al., 2020), (Tian et al., 2013) a PsA (Li et al., 2017), dosud byly publikovány dvě studie hodnotící vztah IL-34 k míře kloubního poškození (Moon et al., 2013), (Zhang et al., 2015), jejichž výsledky jsou ovšem protichůdné.

Recentní in vivo studie na myších modelech SLE s LN demonstruje, že inhibice exprese IL-34 vede ke snížení zánětlivé reakce a k potlačení rozvoje LN (Wada et al., 2019). Tyto výsledky ukazují, že IL-34 by se mohl stát cílem léčebné terapie u pacientů se SLE postižených LN.

Další možností terapie by byla inhibice receptoru CSF-1R. V klinické fázi testování jsou například monoklonální protilátky proti tomuto receptoru PD0360324 k možné léčbě SLE a RA (Masek-Hammerman et al., 2016) nebo molekula JNJ40346527 k léčbě RA (Genovese et al., 2015). Obě tyto látky nicméně větší účinnost neprokázaly. Problém u této metody by mohlo být

to, že IL-34 má další dva receptory PTP- ζ a syndecan-1, které by mohly nahradit inhibovaný receptor CSF-1R.

Z dosud publikovaných dat vyplývá, že IL-34 představuje zajímavý a potenciálně atraktivní cytokin, jehož intenzivní studium u autoimunitních revmatických onemocnění by mohlo přispět k pochopení jeho funkční role u těchto chorob a k jeho následnému využití v klinické praxi.

6. Závěr

IL-34 je recentně popsáný cytokin účastnící se regulace mnoha buněčných procesů. Současné studie prokazují jeho význam v patogenezi různých onemocnění včetně autoimunitních revmatických onemocnění.

Během posledních deseti let bylo opakovaně demonstrováno, že IL-34 je zvýšeně exprimován u pacientů s RA, a to lokálně v synoviální tekutině a synoviální tkáni postižených kloubů, tak i systémově v séru či plazmě pacientů s RA. Zvýšené hladiny IL-34 korelují s mírou zánětu, hladinami autoprotilátek a aktivitou onemocnění. Navíc, systémové hladiny IL-34 klesají po úspěšné léčbě konvenčními nebo biologickými DMARDs. Tyto poznatky poukazují na možné využití IL-34 jako nástroje pro monitorování aktivity onemocnění a léčby RA v budoucnosti. Přestože je zřejmé, že IL-34 ovlivňuje metabolismus kostí, souvislost mezi zvýšenými systémovými hladinami IL-34 a radiografickým poškozením kloubu u RA nebyla ještě zcela objasněna. V *in vitro* podmínkách je IL-34 schopen zvyšovat sekreci prozánětlivých cytokinů u synoviálních fibroblastů. Současně, některé cytokiny zvyšují sekreci IL-34 fibroblasty. Z těchto výsledků lze usuzovat, že IL-34 s největší pravděpodobností vytváří zpětnovazebnou stimulační smyčku, která je součástí imunoregulačních a zánětlivých procesů v RA kloubu. Zvýšené systémové hladiny IL-34 byly zjištěny i u méně častých autoimunitních revmatických onemocnění, jako například u SLE, SSc, SS a AS, kde byla prokázána souvislost IL-34 s aktivitou, klinickým projevem onemocnění nebo i s orgánovým postižením např. plic u SSc a ledvin u SLE.

Zvýšená akumulace IL-34 lokálně i systémově u pacientů s autoimunitními revmatickými onemocněními a korelace s laboratorními a klinickými parametry onemocnění naznačuje, že IL-34 by mohl hrát důležitou roli v rozvoji a patogenezi těchto onemocnění. Z dostupných dat vyplývá, že IL-34 by mohl potenciálně sloužit pro monitorování průběhu některých autoimunitních revmatických onemocnění anebo být využit jako marker pro diagnostiku plicních postižení u SSc nebo lupusové nefritidy u SLE. Další možností je využití IL-34 jako

terapeutického cíle. Zde ovšem vyvstává otázka, do jaké míry by bylo vyblokování IL-34 efektivní a zda by v případě inhibice IL-34 nepřebíral jeho roli ligand CSF-1, který též interaguje s receptorem CSF-1R. Dále by se mohly uplatnit inhibitory receptoru CSF-1R. Problémem ovšem je, že IL-34 interaguje ještě s dvěma dalšími receptory, které by třeba mohly nahradit funkci tohoto receptoru.

Nicméně pro uplatnění IL-34 jako nástroje v klinické praxi je třeba dalších studií zaměřených na přesné pochopení funkčních vlastností IL-34 a molekulárních mechanismů, prostřednictvím kterých se podílí na regulaci zánětu a tím se účastní patogeneze autoimunitních revmatických onemocnění.

7. Seznam použité literatury

- Adel, Y., & Sadeq, Y. (2020). Impact of IL-34, IFN- α and IFN- λ 1 on activity of systemic lupus erythematosus in Egyptian patients. *Reumatologia*, 58(4), 221–230. <https://doi.org/10.5114/REUM.2020.98434>
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M. W., Hobbs, K., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 62(9), 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Almaani, S., Meara, A., & Rovin, B. H. (2017). Update on lupus nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(5), 825–835. <https://doi.org/10.2215/CJN.05780616>
- Ansar, W., & Ghosh, S. (2013). Monoclonal Antibodies: A Tool in Clinical Research. *Indian Journal of Clinical Medicine*, 4, IJCM.S11968. <https://doi.org/10.4137/ijcm.s11968>
- Arnett, F. C., Cho, M., Chatterjee, S., Aguilar, M. B., Reveille, J. D., & Mayes, M. D. (2001). Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (Scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis and Rheumatism*, 44(6), 1359–1362. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)44:6<1359::AID-ART228>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6<1359::AID-ART228>3.0.CO;2-S)
- Baghdadi, M., Umeyama, Y., Hama, N., Kobayashi, T., Han, N., Wada, H., & Seino, K. ichiro. (2018). Interleukin-34, a comprehensive review. *Journal of Leukocyte Biology*, 104(5), 931–951. <https://doi.org/10.1002/JLB.MR1117-457R>
- Bairkdar, M., Rossides, M., Westerlind, H., Hesselstrand, R., Arkema, E. V., & Holmqvist, M. (2021). Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (United Kingdom)*, 60(7), 3121–3133. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab190>
- Begovich, A. B., Carlton, V. E. H., Honigberg, L. A., Schrodi, S. J., Chokkalingam, A. P., Alexander, H. C., Ardlie, K. G., Huang, Q., Smith, A. M., Spoerke, J. M., Conn, M. T., Chang, M., Chang, S. Y. P., Saiki, R. K., Catanese, J. J., Leong, D. U., Garcia, V. E., McAllister, L. B., Jeffery, D. A., ... Gregersen, P. K. (2004). A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *American Journal of Human Genetics*, 75(2). <https://doi.org/10.1086/422827>
- Benedek, T. G. (2011). History of the development of corticosteroid therapy. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29(5 SUPPL. 68).
- Bethunaickan, R., Berthier, C. C., Zhang, W., Kretzler, M., & Davidson, A. (2013). Comparative Transcriptional Profiling of 3 Murine Models of SLE Nephritis Reveals Both Unique and Shared Regulatory Networks. *PLoS ONE*, 8(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077489>
- Bloch, K. J., Buchanan, W. W., Wohl, M. J., & Bunim, J. J. (1965). Sjögren's syndrome: A Clinical, Pathological, and Serological Study of Sixty-two Cases. *Medicine*, 44(3).
- Borish, L. C., & Steinke, J. W. (2003). 2. Cytokines and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(2 SUPPL. 2), 460–475. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.108>

- Boulakirba, S., Pfeifer, A., Mhaidly, R., Obba, S., Goulard, M., Schmitt, T., Chaintreuil, P., Calleja, A., Furstoss, N., Orange, F., Lacas-Gervais, S., Boyer, L., Marchetti, S., Verhoeyen, E., Luciano, F., Robert, G., Auberger, P., & Jacquelin, A. (2018). IL-34 and CSF-1 display an equivalent macrophage differentiation ability but a different polarization potential. *Scientific Reports*, *8*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18433-4>
- Boyce, B. F., & Xing, L. (2007). Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Research and Therapy*, *9*(SUPPL.1). <https://doi.org/10.1186/ar2165>
- Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. In *Nature* (Vol. 423, Issue 6937). <https://doi.org/10.1038/nature01658>
- Carlens, C., Hergens, M. P., Grunewald, J., Ekbom, A., Eklund, A., Höglund, C. O., & Askling, J. (2010). Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *181*(11), 1217–1222. <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1338OC>
- Catalan-Dibene, J., McIntyre, L. L., & Zlotnik, A. (2018). Interleukin 30 to Interleukin 40. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, *38*(10), 423–439. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0089>
- Chang, P. Y., Yang, C. T., Cheng, C. H., & Yu, K. H. (2016). Diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, *19*(9), 880–886. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12552>
- Chang, S. H., Choi, B. Y., Choi, J., Yoo, J. J., Ha, Y. J., Cho, H. J., Kang, E. H., Song, Y. W., & Lee, Y. J. (2015). Baseline serum interleukin-34 levels independently predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, *35*(1), 71–79. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3056-5>
- Chemel, M., le Goff, B., Brion, R., Cozic, C., Berreur, M., Amiaud, J., Bougras, G., Touchais, S., Blanchard, F., Heymann, M. F., Berthelot, J. M., Verrecchia, F., & Heymann, D. (2012). Interleukin 34 expression is associated with synovitis severity in rheumatoid arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *71*(1), 150–154. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200096>
- Chen, Z., Buki, K., Vääräniemi, J., Gu, G., & Väänänen, H. K. (2011). The critical role of IL-34 in osteoclastogenesis. *PLoS ONE*, *6*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018689>
- Cheng, Y., Yang, X., Zhang, X., & An, Z. (2019). Analysis of expression levels of IL-17 and IL-34 and influencing factors for prognosis in patients with lupus nephritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2279–2283. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7168>
- Ciccia, F., Alessandro, R., Rodolico, V., Guggino, G., Raimondo, S., Guarnotta, C., Giardina, A. R., Sireci, G., Campisi, G., de Leo, G., & Triolo, G. (2013). IL-34 is overexpressed in the inflamed salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and is associated with the local expansion of pro-inflammatory CD14^{bright}CD16⁺ monocytes. *Rheumatology (United Kingdom)*, *52*(6), 1009–1017. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes435>
- Cohen, S., Hurd, E., Cush, J., Schiff, M., Weinblatt, M. E., Moreland, L. W., Kremer, J., Bear, M. B., Rich, W. J., & McCabe, D. (2002). Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, *46*(3), 614–624. <https://doi.org/10.1002/art.10141>

- Dayer, J. M. (2018). From supernatants to cytokines: A personal view on the early history of IL-1, IL-1Ra, TNF and its inhibitor in rheumatology. *Arthritis Research and Therapy*, 20(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1607-y>
- di Giuseppe, D., Alfredsson, L., Bottai, M., Askling, J., & Wolk, A. (2012). Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: A population based cohort study. *BMJ (Online)*, 344(7865). <https://doi.org/10.1136/bmj.e4230>
- Ding, R., Li, P., Song, D., Zhang, X., & Bi, L. (2015). Predictors of response to TNF- α antagonist therapy in Chinese rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 34(7), 1203–1210. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2973-3>
- Dooley, M. A., & Hogan, S. L. (2003). Environmental epidemiology and risk factors for autoimmune disease. *Current Opinion in Rheumatology*, 15(2), 99–103. <https://doi.org/10.1097/00002281-200303000-00002>
- Dougados, M., & Baeten, D. (2011). Spondyloarthritis. *The Lancet*, 377(9783), 2127–2137. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60071-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60071-8)
- Eda, H., Shimada, H., Beidler, D. R., & Monahan, J. B. (2011). Proinflammatory cytokines, IL-1 β and TNF- α , induce expression of interleukin-34 mRNA via JNK- and p44/42 MAPK-NF- κ B pathway but not p38 pathway in osteoblasts. *Rheumatology International*, 31(11), 1525–1530. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1688-7>
- Eda, H., Zhang, J., Keith, R. H., Michener, M., Beidler, D. R., & Monahan, J. B. (2010). Macrophage-colony stimulating factor and interleukin-34 induce chemokines in human whole blood. *Cytokine*, 52(3), 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.08.005>
- Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity*, 96(November), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
- Franzè, E., Stolfi, C., Monteleone, G., Troncone, E., & Scarozza, P. (2020). Role of interleukin-34 in cancer. In *Cancers* (Vol. 12, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers12010252>
- Franzè, E., Monteleone, I., Cupi, M. L., Mancia, P., Caprioli, F., Marafini, I., Colantoni, A., Ortenzi, A., Laudisi, F., Sica, G., Sileri, P. P., Pallone, F., & Monteleone, G. (2015). Interleukin-34 sustains inflammatory pathways in the gut. *Clinical Science*, 129(3), 271–280. <https://doi.org/10.1042/CS20150132>
- Gabriel, S. E., Crowson, C. S., & O’Fallon, W. M. (1999). The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955- 1985. *Arthritis and Rheumatism*, 42(3), 415–420. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:3<415::AID-ANR4>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:3<415::AID-ANR4>3.0.CO;2-Z)
- Garceau, V., Smith, J., Paton, I. R., Davey, M., Fares, M. A., Sester, D. P., Burt, D. W., & Hume, D. A. (2010). Pivotal Advance: Avian colony-stimulating factor 1 (CSF-1), interleukin-34 (IL-34), and CSF-1 receptor genes and gene products . *Journal of Leukocyte Biology*, 87(5), 753–764. <https://doi.org/10.1189/jlb.0909624>
- Garcia, S., Hartkamp, L. M., Malvar-Fernandez, B., van Es, I. E., Lin, H., Wong, J., Long, L., Zanghi, J. A., Rankin, A. L., Masteller, E. L., Wong, B. R., Radstake, T. R. D. J., Tak, P. P., & Reedquist, K. A. (2016). Colony-stimulating factor (CSF) 1 receptor blockade reduces inflammation in human and murine models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 18(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0973-6>

- Genovese, M. C., Hsia, E., Belkowsky, S. M., Chien, C., Masterson, T., Thurmond, R. L., Manthey, C. L., Yan, X., Ge, T., Franks, C., & Greenspan, A. (2015). Results from a phase IIA parallel group study of JNJ-40346527, an oral CSF-1R inhibitor, in patients with active rheumatoid arthritis despite disease-modifying antirheumatic drug therapy. *Journal of Rheumatology*, *42*(10), 1752–1760. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141580>
- Gregersen, P. K., Silver, J., & Winchester, R. J. (1987). The Shared Epitope Hypothesis. *Arthritis and Rheumatism*, *30*(11), 1205–1212.
- Hayter, S. M., & Cook, M. C. (2012). Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, *11*(10), 754–765. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.02.001>
- Hořejší, Václav, Jiřina Bartůňková, Tomáš Brdička a Radek Špišek. *Základy imunologie*. 6., aktualizované vydání. V Praze: Stanislav Juhaňák - Triton, 2017. ISBN 978-80-7553-250-3.
- Hwang, S. J., Choi, B., Kang, S. S., Chang, J. H., Kim, Y. G., Chung, Y. H., Sohn, D. H., So, M. W., Lee, C. K., Robinson, W. H., & Chang, E. J. (2012). Interleukin-34 produced by human fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis supports osteoclastogenesis. *Arthritis Research and Therapy*, *14*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/ar3693>
- Jokar, M., & Jokar, M. (2018). Prevalence of Inflammatory Rheumatic Diseases in a Rheumatologic outpatient clinic: analysis of 12626 cases. *Rheumatology Research*, *3*(1), 21–27. <https://doi.org/10.22631/rr.2017.69997.1037>
- Kassan, S. S., & Moutsopoulos, H. M. (2004). Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. In *Archives of Internal Medicine* (Vol. 164, Issue 12). <https://doi.org/10.1001/archinte.164.12.1275>
- Khoshnan, A., Sabbaugh, A., Calamini, B., Marinero, S. A., Dunn, D. E., Yoo, J. H., Ko, J., Lo, D. C., & Patterson, P. H. (2017). IKK β and mutant huntingtin interactions regulate the expression of IL-34: Implications for microglial-mediated neurodegeneration in HD. *Human Molecular Genetics*, *26*(21), 4267–4277. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx315>
- Klareskog, L., Malmström, V., Lundberg, K., Padyukov, L., & Alfredsson, L. (2011). Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunology*, *23*(2), 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.01.014>
- Kuzumi, A., Yoshizaki, A., Toyama, S., Fukasawa, T., Ebata, S., Nakamura, K., Yamashita, T., Saigusa, R., Miura, S., Hirabayashi, M., Yoshizaki, A., Asano, Y., & Sato, S. (2018). Serum interleukin-34 levels in patients with systemic sclerosis: Clinical association with interstitial lung disease. *Journal of Dermatology*, *45*(10), 1216–1220. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14538>
- Larsen, C. M., Faulenbach, M., Vaag, A., Vølund, A., Ehses, J. A., Seifert, B., Mandrup-Poulsen, T., & Donath, M. Y. (2007). Interleukin-1–Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, *356*(15), 1517–1526. <https://doi.org/10.1056/nejmoa065213>
- Lelios, I., Cansever, D., Utz, S. G., Mildenerger, W., Stifter, S. A., & Greter, M. (2020). Emerging roles of IL-34 in health and disease. In *Journal of Experimental Medicine* (Vol. 217, Issue 3). <https://doi.org/10.1084/jem.20190290>

- Lerner, A., Jeremias, P., & Matthias, T. (2015). The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *International Journal of Celiac Disease*, 3(4), 151–155. <https://doi.org/10.12691/ijcd-3-4-8>
- Lerner, V., Margolin, J., & Witztum, E. (2005). Vladimir Bekhterev: His life, his work and the mystery of his death. *History of Psychiatry*, 16(2), 217–227. <https://doi.org/10.1177/0957154X05049611>
- Li, J., Liu, L., Rui, W., Li, X., Xuan, D., Zheng, S., Yu, Y., Zhang, J., Kong, N., Zhu, X., Zou, H., Wan, W., & Xue, Y. (2017). New Interleukins in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients: The Possible Roles of Interleukin-33 to Interleukin-38 in Disease Activities and Bone Erosions. *Dermatology*, 233(1), 37–46. <https://doi.org/10.1159/000471798>
- Li, N., Jiang, L., Cai, Y., Liu, J. Y., Zhao, T., Kong, N., Yu, Y., Xuan, D. D., Zou, H., Xue, Y., & Wan, W. (2020). The correlation between interleukin-34 and bone erosion under ultrasound in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, 30(2), 269–275. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1593576>
- Li, X., Lei, Y., Gao, Z., Wu, G., Gao, W., Xia, L., Lu, J., & Shen, H. (2021). IL-34 affects fibroblast-like synoviocyte proliferation, apoptosis and function by regulating IL-17. *Scientific Reports*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95839-1>
- Li, X., Lei, Y., Gao, Z., Zhang, B., Xia, L., Lu, J., & Shen, H. (2020). Effect of IL-34 on T helper 17 cell proliferation and IL-17 secretion by peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Scientific Reports*, 10(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79312-z>
- Liao, K. P., Alfredsson, L., & Karlson, E. W. (2009). Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 21(3), 279–283. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32832a2e16>
- Lin, H., Lee, E., Hestir, K., Leo, C., Huang, M., Bosch, E., Halenbeck, R., Wu, G., Zhou, A., Behrens, D., Hollenbaugh, D., Linnemann, T., Qin, M., Wong, J., Chu, K., Doberstein, S. K., & Williams, L. T. (2008). Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome. *Science*, 320(5877). <https://doi.org/10.1126/science.1154370>
- Lipsky, P. E. (2001). Systemic lupus erythematosus: An autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nature Immunology*, 2(9), 764–766. <https://doi.org/10.1038/ni0901-764>
- Liu, Y., Zhang, B., Lei, Y., Xia, L., Lu, J., & Shen, H. (2020). Serum levels of interleukin-34 and clinical correlation in patients with primary Sjögren's syndrome. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 23(3), 374–380. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13773>
- Ma, X., Lin, W. Y., Chen, Y., Stawicki, S., Mukhyala, K., Wu, Y., Martin, F., Bazan, J. F., & Starovasnik, M. A. (2012). Structural basis for the dual recognition of helical cytokines IL-34 and CSF-1 by CSF-1R. *Structure*, 20(4), 676–687. <https://doi.org/10.1016/j.str.2012.02.010>
- Masek-Hammerman, K., Peeva, E., Ahmad, A., Menon, S., Afsharvand, M., Peng Qu, R., Cheng, J. B., Syed, J., Zhan, Y., O'Neil, S. P., Pleasic-Williams, S., Cox, L. A., & Beidler, D. (2016). Monoclonal antibody against macrophage colony-stimulating factor suppresses circulating monocytes and tissue macrophage function but does not alter cell infiltration/activation in cutaneous lesions or clinical outcomes in patients with cutaneous lupus ery. *Clinical and Experimental Immunology*, 183(2), 258–270. <https://doi.org/10.1111/cei.12705>

- Masi, A. T. (1980). Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism*, 23(5), 581–590. <https://doi.org/10.1002/art.1780230510>
- Matsumoto, Y., Uemura, M., Hibino, N., & Yamamoto, M. (1988). Clinical usefulness of the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis by American Rheumatism Association. *Nihon Naika Gakkai Zasshi. The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*, 77(5), 742–743. <https://doi.org/10.2169/naika.77.742>
- Mayes, M. D., Lacey, J. v., Beebe-Dimmer, J., Gillespie, B. W., Cooper, B., Laing, T. J., & Schottenfeld, D. (2003). Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis and Rheumatism*, 48(8), 2246–2255. <https://doi.org/10.1002/art.11073>
- McGarry, T., Hanlon, M. M., Marzaioli, V., Cunningham, C. C., Krishna, V., Murray, K., Hurson, C., Gallagher, P., Nagpal, S., Veale, D. J., & Fearon, U. (2021). Rheumatoid arthritis CD14+ monocytes display metabolic and inflammatory dysfunction, a phenotype that precedes clinical manifestation of disease. *Clinical and Translational Immunology*, 10(1), 1–18. <https://doi.org/10.1002/cti2.1237>
- Medina, G., Vera-Lastra, O., Peralta-Amaro, A. L., Jiménez-Arellano, M. P., Saavedra, M. A., Cruz-Domínguez, M. P., & Jara, L. J. (2018). Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacological Research*, 133, 277–288. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.009>
- Menke, J., Iwata, Y., Rabacal, W. A., Basu, R., Yeung, Y. G., Humphreys, B. D., Wada, T., Schwarting, A., Stanley, E. R., & Kelley, V. R. (2009). CSF-1 signals directly to renal tubular epithelial cells to mediate repair in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 119(8), 2330–2342. <https://doi.org/10.1172/JCI39087>
- Molto, A., & Sieper, J. (2018). Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 32(3), 357–368. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.02.010>
- Moon, S. J., Hong, Y. S., Ju, J. H., Kwok, S. K., Park, S. H., & Min, J. K. (2013). Increased levels of interleukin 34 in serum and synovial fluid are associated with rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibody titers in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 40(11), 1842–1849. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130356>
- Muñoz-García, J., Cochonneau, D., Télétchéa, S., Moranton, E., Lanoe, D., Brion, R., Lézot, F., Heymann, M. F., & Heymann, D. (2021). The twin cytokines interleukin-34 and CSF-1: Masterful conductors of macrophage homeostasis. In *Theranostics* (Vol. 11, Issue 4). <https://doi.org/10.7150/thno.50683>
- Nandi, S., Cioce, M., Yeung, Y. G., Nieves, E., Tesfa, L., Lin, H., Hsu, A. W., Halenbeck, R., Cheng, H. Y., Gokhan, S., Mehler, M. F., & Stanley, E. R. (2013). Receptor-type protein-tyrosine phosphatase ζ is a functional receptor for interleukin-34. *Journal of Biological Chemistry*, 288(30), 21972–21986. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.442731>
- Nepom, G. T., Hansen, J. A., & Nepom, B. S. (1987). The molecular basis for HLA class II associations with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Immunology*, 7(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/BF00915418>
- Obst, J., Simon, E., Martin-Estebane, M., Pipi, E., Barkwill, L. M., Gonzalez-Rivera, I., Buchanan, F., Prescott, A. R., Faust, D., Fox, S., Brownlees, J., Taylor, D., Perry, V. H., Nuthall, H., Atkinson, P. J., Karran, E., Routledge, C., & Gomez-Nicola, D. (2020). Inhibition of IL-34 Unveils Tissue-Selectivity

- and Is Sufficient to Reduce Microglial Proliferation in a Model of Chronic Neurodegeneration. *Frontiers in Immunology*, 11(October), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579000>
- Pap, T., Müller-Ladner, U., Gay, R. E., & Gay, S. (2000). Fibroblast biology. Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*, 2(5), 361–367. <https://doi.org/10.1186/ar113>
- Perelas, A., Silver, R. M., Arrossi, A. v., & Highland, K. B. (2020). Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(3), 304–320. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30480-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1)
- Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., Bruce, I. N., Isenberg, D., Wallace, D. J., Nived, O., Sturfelt, G., Ramsey-Goldman, R., Bae, S. C., Hanly, J. G., Sánchez-Guerrero, J., Clarke, A., Aranow, C., Manzi, S., Urowitz, M., ... Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2677–2686. <https://doi.org/10.1002/art.34473>
- Porola, P., Laine, M., Virkki, L., Poduval, P., & Konttinen, Y. T. (2007). The influence of sex steroids on Sjögren's syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1108, 426–432. <https://doi.org/10.1196/annals.1422.045>
- Qin, B., Wang, J., Yang, Z., Yang, M., Ma, N., Huang, F., & Zhong, R. (2015). Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(11), 1983–1989. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205375>
- Rees, F., Doherty, M., Grainge, M., Davenport, G., Lanyon, P., & Zhang, W. (2016). The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 136–141. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206334>
- Rees, F., Doherty, M., Grainge, M. J., Lanyon, P., & Zhang, W. (2017). The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (United Kingdom)*, 56(11), 1945–1961. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>
- Reveille, J. D., Fischbach, M., McNearney, T., Friedman, A. W., Aguilar, M. B., Lisse, J., Fritzler, M. J., Ahn, C., & Arnett, F. C. (2001). Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: A comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 30(5), 332–346. <https://doi.org/10.1053/sarh.2001.20268>
- Ridderstad, A., Abedi-Valugerdi, M., & Möller, E. (1991). Cytokines in rheumatoid arthritis. *Annals of Medicine*, 23(3), 219–223. <https://doi.org/10.3109/07853899109148051>
- Segaliny, A. I., Brion, R., Mortier, E., Maillason, M., Cherel, M., Jacques, Y., le Goff, B., & Heymann, D. (2015). Syndecan-1 regulates the biological activities of interleukin-34. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1853(5), 1010–1021. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.01.023>
- Sjögren, H. (1938). Zur Kenntnis Der Keratoconjunctivitis Sicca. V: Augenveränderungen Nach Exstirpation Der Tränendrüse. Behandlung. *Acta Ophthalmologica*, 16(1), 80–88. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1938.tb04740.x>

- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, *388*(10055), 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Sobolewski, P., Maślińska, M., Wieczorek, M., Łagun, Z., Malewska, A., Roszkiewicz, M., Nitskovich, R., Szymańska, E., & Walecka, I. (2019). Systemic sclerosis - Multidisciplinary disease: Clinical features and treatment. *Reumatologia*, *57*(4), 221–233. <https://doi.org/10.5114/reum.2019.87619>
- Stolt, P., Bengtsson, C., Nordmark, B., Lindblad, S., Lundberg, I., Klareskog, L., & Alfredsson, L. (2003). Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: Results from a population based case-control study, using incident cases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *62*(9), 835–841. <https://doi.org/10.1136/ard.62.9.835>
- Stolwijk, C., van Onna, M., Boonen, A., & van Tubergen, A. (2016). Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care and Research*, *68*(9), 1320–1331. <https://doi.org/10.1002/acr.22831>
- Storey, G. O., Comer, M., & Scott, D. L. (1994). Chronic arthritis before 1876: Early British cases suggesting rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *53*(9), 557–560. <https://doi.org/10.1136/ard.53.9.557>
- Symmons, D., Turner, G., Webb, R., Asten, P., Barrett, E., Lunt, M., Scott, D., & Silman, A. (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: New estimates for a new century. *Rheumatology*, *41*(7). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.7.793>
- Tian, Y., Shen, H., Xia, L., & Lu, J. (2013). Elevated serum and synovial fluid levels of interleukin-34 in rheumatoid arthritis: Possible association with disease progression via interleukin-17 production. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, *33*(7), 398–401. <https://doi.org/10.1089/jir.2012.0122>
- Tsokos, G. C. (2020). Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. In *Nature Immunology* (Vol. 21, Issue 6). <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0677-6>
- Tyndall, A. J., Bannert, B., Vonk, M., Airò, P., Cozzi, F., Carreira, P. E., Bancel, D. F., Allanore, Y., Müller-Ladner, U., Distler, O., Iannone, F., Pellerito, R., Pileckyte, M., Miniati, I., Ananieva, L., Gurman, A. B., Damjanov, N., Mueller, A., Valentini, G., ... Walker, U. A. (2010). Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: A study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(10), 1809–1815. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.114264>
- van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., Naden, R. P., Medsger, T. A., Carreira, P. E., Riemekasten, G., Clements, P. J., Denton, C. P., Distler, O., Allanore, Y., Furst, D. E., Gabrielli, A., Mayes, M. D., van Laar, J. M., ... Pope, J. E. (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, *65*(11), 2737–2747. <https://doi.org/10.1002/art.38098>
- van der Woude, D., Houwing-Duistermaat, J. J., Toes, R. E. M., Huizinga, T. W. J., Thomson, W., Worthington, J., van der Helm-Van Mil, A. H. M., & de Vries, R. R. P. (2009). Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, *60*(4), 916–923. <https://doi.org/10.1002/art.24385>

- Wada, Y., Gonzalez-Sanchez, H. M., Weinmann-Menke, J., Iwata, Y., Ajay, A. K., Meineck, M., & Kelley, V. R. (2019). IL-34-Dependent intrarenal and systemic mechanisms promote lupus nephritis in MRL-Fas^{lpr} mice. *Journal of the American Society of Nephrology*, *30*(2), 244–259. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018090901>
- Wang, B., Tang, Y., Sun, X., Ouyang, X., Li, H., Wei, J., Zhang, Y., & Li, X. (2018). Increased IL-6 expression on THP-1 by IL-34 stimulation up-regulated rheumatoid arthritis TH17 cells. *Clinical Rheumatology*, *37*(1), 127–137. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3746-y>
- Wang, B., Xu, W., Tan, M., Xiao, Y., Yang, H., & Xia, T. S. (2015). Integrative genomic analyses of a novel cytokine, interleukin-34 and its potential role in cancer prediction. *International Journal of Molecular Medicine*, *35*(1), 92–102. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.2001>
- Wang, H., Cao, J., & Lai, X. (2017). Serum interleukin-34 levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus. *Molecules*, *22*(1). <https://doi.org/10.3390/molecules22010035>
- Wang, Y., Sztretter, K. J., Vermi, W., Gilfillan, S., Rossini, C., Cella, M., Barrow, A. D., Diamond, M. S., & Colonna, M. (2012a). IL-34 is a tissue-restricted ligand of CSF1R required for the development of Langerhans cells and microglia. *Nature Immunology*, *13*(8), 753–760. <https://doi.org/10.1038/ni.2360>
- Xie, H. H., Shen, H., Zhang, L., Cui, M. Y., Xia, L. P., & Lu, J. (2018). Elevated Serum Interleukin-34 Level in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Is Associated with Disease Activity. *Scientific Reports*, *8*(1), 2–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21859-z>
- Yanaba, K., Hasegawa, M., Takehara, K., & Sato, S. (2004). Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *Journal of Rheumatology*, *31*(6).
- Yang, S., Jiang, S., Wang, Y., Tu, S., Wang, Z., & Chen, Z. (2016). Interleukin 34 upregulation contributes to the increment of MicroRNA 21 expression through STAT3 activation associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, *43*(7), 1312–1319. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151253>
- Zhang, F., Ding, R., Li, P., Ma, C., Song, D., Wang, X., Ma, T., & Bi, L. (2015). Interleukin-34 in rheumatoid arthritis: Potential role in clinical therapy. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, *8*(5).
- Zhang, L., Cui, M., Ding, L., Xia, L., Lu, J., & Shen, H. (2018). Interleukin-34 Aggravates the Severity of Arthritis in Collagen-Induced Arthritis Mice by Inducing Interleukin-17 Production. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, *38*(5), 221–225. <https://doi.org/10.1089/jir.2017.0095>
- Zhang, M. Z., Yao, B., Yang, S., Jiang, L., Wang, S., Fan, X., Yin, H., Wong, K., Miyazawa, T., Chen, J., Chang, I., Singh, A., & Harris, R. C. (2012). CSF-1 signaling mediates recovery from acute kidney injury. *Journal of Clinical Investigation*, *122*(12). <https://doi.org/10.1172/JCI60363>
- Zhong, J., & Shi, G. (2019). Editorial: Regulation of inflammation in chronic disease. *Frontiers in Immunology*, *10*(APR), 17–19. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00737>
- Zhou, J., Sun, X., Zhang, J., Yang, Y., Chen, D., & Cao, J. (2018). IL-34 regulates IL-6 and IL-8 production in human lung fibroblasts via MAPK, PI3K-Akt, JAK and NF-κB signaling pathways. *International Immunopharmacology*, *61*(May), 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.05.023>

Zhou, R. P., Wu, X. S., Xie, Y. Y., Dai, B. B., Hu, W., Ge, J. F., & Chen, F. H. (2016). Functions of interleukin-34 and its emerging association with rheumatoid arthritis. *Immunology*, *149*(4), 362–373. <https://doi.org/10.1111/imm.12660>