

DOI: 10.13376/j.cblls/2021100

文章编号: 1004-0374(2021)08-0921-10

## IL-34在中枢神经系统疾病中的作用

王 申<sup>1</sup>, 黄 曼<sup>2\*</sup>

(1 浙江大学医学院, 杭州 310058; 2 浙江大学附属第二医院, 杭州 310052)

**摘 要:** 白介素家族一直以来都受到广泛关注, 其中白介素 34 (interleukin-34, IL-34) 是 2008 年发现的一种新型细胞因子, 是巨噬细胞集落刺激因子 1 受体 (macrophage colony-stimulating factor-1 receptor, CSF-1R) 的第二个配体。IL-34 是单核巨噬细胞系增殖、分化等一系列生命活动的关键调节剂。由于 IL-34 在脑内的特异性表达以及其对小胶质细胞增殖、发育、维持的关键性作用, 越来越多的研究聚焦于 IL-34 在中枢神经系统疾病中的作用。IL-34 在神经退行性疾病、脱髓鞘疾病、病毒感染和作为中枢系统疾病研究工具中的作用受到广泛关注。该文综述了 IL-34 的生物学特性, 以及 IL-34 在中枢神经系统疾病研究中的重要作用。

**关键词:** 白介素 34; 小胶质细胞; 巨噬细胞集落刺激因子 1 受体; 神经退行性疾病; 脱髓鞘疾病; 病毒感染  
中图分类号: R741 文献标志码: A

## The role of IL-34 in central nervous system diseases

WANG Shen<sup>1</sup>, HUANG Man<sup>2\*</sup>

(1 School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China;  
2 The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310052, China)

**Abstract:** Interleukin-34 (IL-34), a novel cytokine discovered in 2008, was identified as the second ligand of the macrophage colony-stimulating factor-1 receptor (CSF-1R). IL-34 is a key regulator of monocyte-macrophage lineage proliferation, differentiation and a series of life activities. Due to the specific expression of IL-34 in the brain and its key role in the proliferation, development and maintenance of microglia, more and more studies have focused on the role of IL-34 in central nervous system diseases. The role of IL-34 in neurodegenerative diseases, demyelinating diseases, viral infections, and as a research tool for diseases of the central system has received widespread attention. In this paper, we reviewed the biological characteristics of IL-34 and the important role of IL-34 in central nervous system diseases.

**Key word:** interleukin-34; microglia; macrophage colony-stimulating factor-1; neurodegenerative diseases; demyelinating diseases; viral infections

白介素家族一直以来都受到广泛关注, 其中 interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-10 等一直是研究的焦点。早在 2002 年便有研究表明, 与缺乏巨噬细胞集落刺激因子 1 (macrophage colony-stimulating factor-1, CSF-1) 的小鼠相比, 小鼠 CSF-1 受体 (CSF-1 receptor, CSF-1R) 的缺乏导致巨噬细胞严重减少并出现更严重的表型, 这表明除 CSF-1 以外有其他因子结合 CSF-1R 发挥作用; 另一方面, CSF-1 缺陷小鼠的大脑小胶质细胞和朗格汉斯细胞数量却相对正常<sup>[1]</sup>, 这表明 CSF-1 的缺乏可以通过未知的机制

来弥补, 可能存在另一种配体。而后在 2008 年鉴定了 CSF-1R 的第二个配体, 即 IL-34<sup>[2]</sup>。IL-34 是单核巨噬细胞系, 如单核细胞、巨噬细胞和破骨细胞的增殖、分化、维持等一系列生命活动的关键调节剂。由于 IL-34 在脑内的特异性表达及其对小胶质细胞的作用, 越来越多的研究聚焦于 IL-34 在中

收稿日期: 2021-03-27; 修回日期: 2021-06-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(81873946)

\*通信作者: E-mail: huangman@zju.edu.cn

中枢神经系统疾病中的作用。IL-34 在神经退行性疾病、脱髓鞘疾病、病毒感染和作为中枢神经系统研究工具中的作用受到广泛关注。本文综述了 IL-34 的生物学特性, 以及 IL-34 在中枢神经系统疾病中的重要作用。

## 1 IL-34的生物学特点

### 1.1 IL-34的结构

IL-34 作为一种分泌型同二聚体蛋白, 在脊椎动物中高度保守。人类和小鼠中的 IL-34 分别由 242 个和 235 个氨基酸组成, 人 IL-34 的相对分子质量为 39 kDa<sup>[3]</sup>, 包含了独特的反平行 4 螺旋核心以及 2 条短螺旋和 2 条  $\beta$  链<sup>[4]</sup>(图 1)。这样的结构一方面可以保证 IL-34 的稳定性, 另一方面尽管 IL-34 和 CSF-1 并不共享序列, 但它们拥有相似的活性区域<sup>[1]</sup>。此外, IL-34 与 CSF-1 低亲和力结合, 形成一种异二聚体细胞因子, 能够与 CSF-1R 相互作用<sup>[5]</sup>。

### 1.2 IL-34的表达

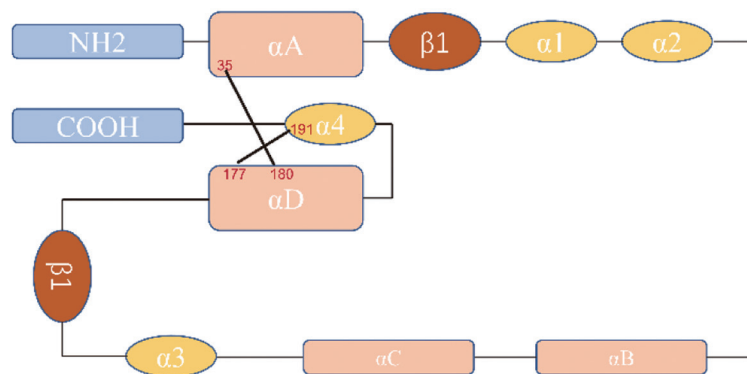
IL-34 在各种组织中表达, 包括人和小鼠的心脏、肺、肝、肾和睾丸, 以及人的肠、胸腺、脾脏、结肠、前列腺和淋巴结。在生理状态下, IL-34 在表皮和中枢神经系统中较高的表达<sup>[6]</sup>。在脑内, 尽管 IL-34 和 CSF-1 共享同一受体, 但表达不重叠且在空间上不同<sup>[7]</sup>。在胚胎发育过程中, IL-34 主要在边缘区域和皮质板表达, 而 CSF-1 主要在脑室下区域和心室区域表达。新生儿时期, 在皮质层第 II~V 层和脑膜细胞中可检测到 IL-34, 第 VI 层中可检测到 CSF-1<sup>[8]</sup>。与发育时期不同, 成年期 IL-34 主要由神经元产生, 在皮质、海马(主要在 CA3 区)、

纹状体中高表达。而 IL-34 在白质中的表达相对较低, 且在脑干和小脑中未检测到或表达非常低。而 CSF-1 主要由小脑中的星形胶质细胞表达<sup>[6]</sup>。除神经元外, IL-34 还由位于心室系统和脉络丛中的室管膜细胞表达, 但是否影响脉络丛区域巨噬细胞的发育或功能还需要更多的研究。在视网膜神经节细胞中也检测到 IL-34 的表达, 它还控制着位于内侧丛状层的视网膜小胶质细胞的稳态<sup>[9]</sup>。在病理状态下, 体外证据表明, 与细胞应激相关的几种刺激可以上调 IL-34 的表达, 如 DNA 损伤剂、化学应激因子、促炎性细胞因子、病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。除了病毒感染和维生素 D 以外, 多数刺激主要通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路和 JNK 信号通路等。而维生素 D 可以通过维生素 D 受体增加神经母细胞瘤中 IL-34 的表达<sup>[10]</sup>。因此, IL-34 可以参与自身免疫性疾病、炎症、感染、代谢性疾病、神经系统疾病和癌症等疾病的病理过程<sup>[11]</sup>。

### 1.3 IL-34的相关受体

通过细胞外蛋白质组的功能筛选发现 CSF-1R 是 IL-34 主要的功能受体<sup>[2]</sup>。CSF1<sup>op/op</sup> 小鼠与表达 IL-34 的转基因小鼠配对繁殖, 后代不出现骨缺损<sup>[12]</sup>, 证明 IL-34 可以激活 CSF-1R 并补偿这些小鼠缺少的 CSF-1。大多数巨噬细胞、单核细胞、髓样前体和部分树突细胞都表达 CSF-1R<sup>[13]</sup>, 其他一些非造血细胞也表达 CSF-1R, 如某些神经元、胎盘滋养细胞、肾近端肾小管上皮细胞和结肠上皮细胞等<sup>[14]</sup>。

Nandi 等<sup>[15]</sup> 在研究脑内 IL-34 表达模式时发现, IL-34 在 CSF-1R 低表达区域仍然表达, 提示 IL-34



IL-34 具有独特的反平行 4 螺旋核心, 其中 2 个螺旋整体捆绑到核心结构上, 2 条短  $\beta$  链连接螺旋, IL-34 的螺旋束被 2 个位点的二硫键锁定: C35-C180 和 C177-C191。

图1 IL-34结构图

可能结合其他受体转导信号。利用 IL-34 亲和色谱分析发现, IL-34 可以与 PTP- $\zeta$  结合。PTP- $\zeta$  是一种新型功能受体, 主要在神经元祖细胞和神经胶质细胞上表达; IL-34 在细胞表面与 PTP- $\zeta$  胞外区域结合, 通过 PTP- $\zeta$ , IL-34 可以刺激细胞内信号通路, 抑制增殖和细胞靶点的运动。进一步研究表明, 硫酸软骨素链中的一员 Syndecan-1 可以调节 IL-34 诱导的 CSF-1R 激活, 并且 IL-34 能够以 Syndecan-1 依赖性机制诱导髓样细胞的迁移。因此, Syndecan-1 可能通过控制 IL-34 的生物利用度而成为 IL-34 生物学的关键调节剂<sup>[16]</sup>。

### 1.4 IL-34在脑内的主要功能

尽管 IL-34 和 CSF-1 都是 CSF-1R 的功能配体, 但在脑内 IL-34 和 CSF-1 的表达模式截然不同, 实验研究也证明 IL-34 与 CSF-1 的功能是非冗余的<sup>[6]</sup>。在各类影响因素刺激下, IL-34 通过 CSF-1R 信号通

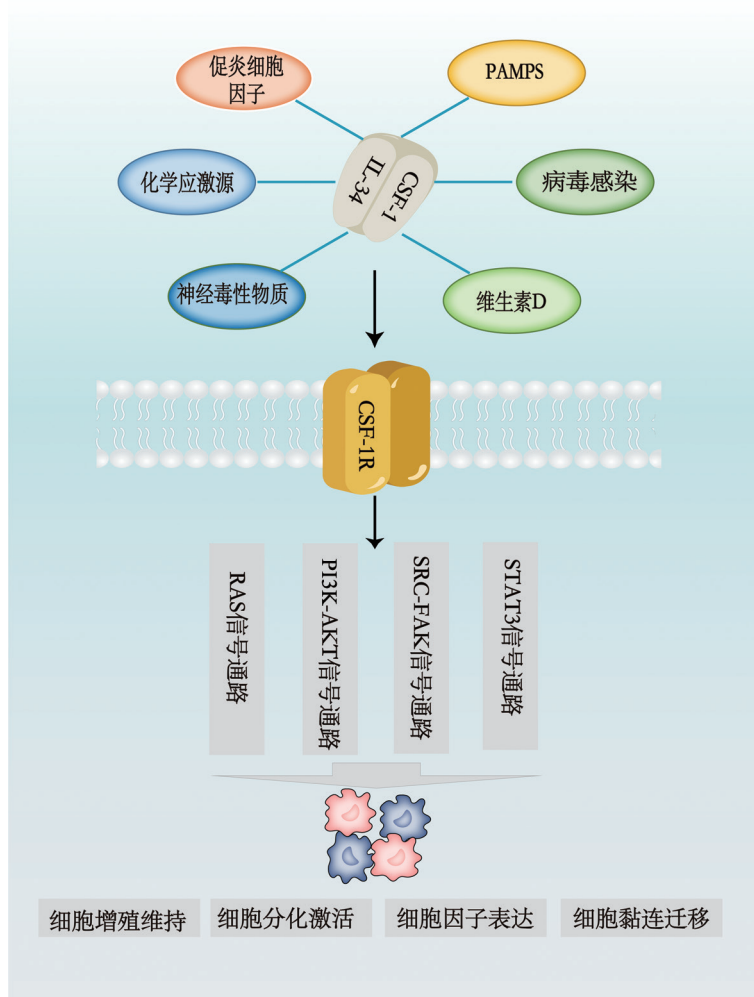
路发挥了多种作用 (图 2)。

#### 1.4.1 增殖维持作用

IL-34 是髓系细胞增殖、维持等一系列生命活动的关键调节剂<sup>[17]</sup>。小胶质细胞是中枢神经系统的固有免疫细胞, 在维持组织稳态中起着重要作用。研究表明 IL-34 对小胶质细胞的发育和维持十分重要, IL-34 可以结合 CSF-1R 并诱导激活小胶质细胞增殖和存活所需的 ERK1/2 和 AKT 信号通路<sup>[18]</sup>。同时, IL-34 作为 CSF-1R 的组织限制性配体, 是维持成年大脑小胶质细胞功能所必需的, 不但参与了轴突连接的建立, 并且在突触修剪的过程中完善了突触结构和功能<sup>[19-20]</sup>。但在病理过程中, 这种增殖、维持作用则会加速疾病的进展, 这部分内容将在第二部分中展开。

#### 1.4.2 细胞分化作用

IL-34 可以诱导静止态小胶质细胞分化成 M2



IL-34可由多种刺激物诱导表达并与CSF-1R结合, 进而激活了调节细胞功能的信号通路, 发挥多种细胞功能。

图2 IL-34功能示意图

型小胶质细胞,表现出增强的免疫能力<sup>[21]</sup>。IL-34对特定细胞类型的分化具有选择性的生物学作用。例如,当与CSF-1结合使用时,IL-34而不是CSF-1可以诱导单核细胞分化为小胶质细胞(称为诱导小胶质细胞),其可作为一种新型的转化研究工具<sup>[22]</sup>。

#### 1.4.3 细胞黏连迁移

IL-34在血脑屏障被破坏时,可以通过上调紧密连接蛋白来维持血脑屏障的稳定,从而发挥神经保护功能<sup>[23]</sup>。而在某些疾病中IL-34可以诱导小胶质细胞发生迁移,向神经毒性物质聚集处移动。研究表明在Syndecan-1协同作用下,IL-34可以显著增加向M2型极化的小胶质细胞的迁移<sup>[16,24]</sup>。

#### 1.4.4 细胞因子表达

IL-34在协调炎症过程中的先天性和适应性免疫反应中起着重要作用。根据所处微环境和所受刺激的不同,一方面,IL-34可以诱导多种促炎细胞因子释放,扩大炎症反应<sup>[18]</sup>;另一方面,IL-34也可以作为免疫抑制细胞因子,有助于炎症消退和免疫耐受<sup>[25]</sup>。当神经元受损时,IL-34诱导小胶质细胞释放神经营养因子,发挥神经保护功能。

越来越多的证据已经揭示了IL-34在中枢神经系统各种病理条件下的重要作用。在各种疾病中,IL-34可以根据细胞来源、脑内微环境改变,以及与IL-34相关的受体之间的关系,如CSF-1R、PTP- $\zeta$ 和Syndecan-1,发挥不同的功能。IL-34的表达在某些情况下会伴随疾病的严重程度和进展,但在其他情况下也会显示出有益的影响。因此,IL-34在疾病中的作用是复杂的、有争议的,并且高度依赖于环境。这里总结了文献中描述的IL-34的主要病理生理作用。

## 2 IL-34在中枢神经系统疾病中的作用

### 2.1 神经退行性疾病

#### 2.1.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性神经退行性疾病,是世界上最常见的痴呆形式,占60%~70%的病例,目前全世界有超过5000万人受到痴呆症的影响<sup>[26]</sup>。

IL-34在AD中的作用随着认识的深入经历了漫长的发展。淀粉样 $\beta$ 肽(amyloid beta peptide, A $\beta$ )是AD的关键致病分子,其中可溶性寡聚A $\beta$ (oA $\beta$ )会产生较大的神经毒性<sup>[27]</sup>。早在2011年, Mizuno等<sup>[28]</sup>发现在原代神经元-小胶质细胞共培养体系中,IL-34可以使小胶质细胞增殖并减弱oA $\beta$ 神经毒性,

同时减轻了氧化应激反应;在体实验也证明IL-34可以改善AD/APP/PS1小鼠联想学习障碍。进一步研究发现,IL-34主要通过诱导小胶质细胞产生转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1),从而发挥神经保护作用<sup>[29]</sup>。补充维生素D被认为是一种可能的治疗AD的新方法,研究发现其结合受体后可提高IL-34的表达,进而改善AD症状,这为上述理论做了进一步的补充<sup>[10]</sup>。研究表明,外周血源性骨髓单核细胞/巨噬细胞(bone marrow-derived monocyte/macrophages, BMMO)在脑A $\beta$ 的生理清除中起关键作用。通过IL-34和CSF-1分别刺激BMMO发现,用IL-34处理的单核细胞比单独用CSF-1或CSF-1与IL-34联合处理的单核细胞诱导出更少的成熟巨噬细胞<sup>[30]</sup>。也有证据表明,IL-34会阻碍单核细胞分化为巨噬细胞,并降低巨噬细胞摄取A $\beta$ 的能力<sup>[31]</sup>。考虑到IL-34在体内和体外诱导巨噬细胞的功能存在一定的差异,因此对于IL-34与A $\beta$ 之间的关系仍需要进一步的整体研究。

神经炎症是神经退行性疾病的典型性事件,神经炎症的特征包括先天免疫系统的激活,以及激活态小胶质细胞和吞噬表型相关的小胶质细胞数量的增加<sup>[32]</sup>。在针对人脑标本的研究中发现,尽管理论上IL-34介导啮齿动物和人类小胶质细胞产生抗炎修复表型,但由于IL-34和CSF-1都在大脑中表达,IL-34表达减少其实会使脑内CSF-1R信号失衡,从而引发神经炎症;并且,IL-34引起脑源性老年小胶质细胞的慢性活化可能伴随着髓样细胞特异性转录因子(如PU.1和C/EBP- $\alpha$ )的过度活化,从而增强促炎因子的释放,并介导疾病慢性阶段的神经炎症。进一步研究证明,抑制CSF-1R可使此类小胶质细胞复极化为稳态表型,从侧面也说明了IL-34在特定环境下的促炎作用<sup>[33]</sup>。Walker等<sup>[34]</sup>发现在神经退行性疾病的背景下,IL-34是小胶质细胞增殖的关键驱动力。在此基础上发现,IL-34可以促进神经退行性疾病模型中小胶质细胞的增殖,抑制IL-34可抑制小胶质细胞的增殖,进而抑制慢性神经变性中小胶质细胞活化以及炎性细胞因子和趋化因子的产生<sup>[35]</sup>。但是,鉴于巨噬细胞在免疫反应中的核心作用,长期封锁CSF-1R/CSF-1/IL-34轴可能会损害对感染的应答能力<sup>[36]</sup>。

综上所述,IL-34通过调节小胶质细胞的增殖、分化、维持和分泌等作用,参与AD的病理进程。一方面,IL-34诱导小胶质细胞增殖,加强对淀粉样 $\beta$ 肽的吞噬,同时促进神经营养因子的释放,维

持中枢神经系统 CSF-1R 信号稳定。但同时 IL-34 会诱导小胶质细胞在疾病慢性期活化以及释放炎症因子, 加速慢性期 AD 的进展。另一方面, 抑制 IL-34 的作用, 短期可能抑制神经炎症, 但长期来看会损害免疫应答能力。因此, 针对 IL-34 的“双刃剑”作用, 高质量的整体研究是必不可少的, 但也要考虑到小胶质细胞在不同年龄阶段和不同个体的影响。

### 2.1.2 亨廷顿病

亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 是一种遗传性神经退行性疾病, 由 IT-15 基因第一外显子中的 CAG 重复扩增引起, 该重复扩增片段转化为亨廷顿蛋白 (Huntingtin, HTT) 中异常的多谷氨酰胺 (polyQ) 结构域<sup>[37]</sup>。其中, mHTT 被蛋白酶水解切割并最终产生 exon-1 (mHTTx1) 片段, mHTTx1 的毒性功能包括多种信号途径的异常活化、改变基因的表达以及神经变性, 这也是形成淀粉样蛋白的主要因素<sup>[38]</sup>。神经元 I $\kappa$ B 激酶 (IKK)/NF- $\kappa$ B 通路调控啮齿类动物神经元 - 小胶质细胞之间的信号转导, 研究表明 IKK/NF- $\kappa$ B 的异常激活也与 mHTT 的神经毒性有关<sup>[39]</sup>。mHTTx1 的聚集可以提高神经元 IL-34 的表达, 抑制 IKK $\beta$  会阻止 mHTTx1 聚集, 从而阻止多巴胺能神经元中由 mHTTx1 驱动的 IL-34 的表达。进一步研究发现, 增加的 IL-34 分泌最初可能会传递给小胶质细胞以发挥神经保护作用。然而, 累积 mHTT 的神经元引起的 IL-34 慢性升高可导致小胶质细胞的病理激活, 产生炎症细胞因子和坏死因子, 从而通过非细胞自主相互作用驱动神经元变性和死亡<sup>[40]</sup>。前文提到 IL-34 引起的小胶质细胞的慢性活化可能伴随着髓样细胞特异性转录因子 (如 PU.1 和 C/EBP- $\alpha$ ) 的过度活化, 小胶质细胞 PU.1 的激活与 mHTTx1 介导的神经毒性相吻合, 支持了 HD 非细胞自主性神经变性的作用<sup>[41]</sup>。因此, 降低 IL-34 的表达或阻断其对小胶质细胞活化的下游作用可能是 HD 的可行治疗策略。

### 2.1.3 帕金森病

作为第二大常见的神经退行性疾病, 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的临床特征包括静息性震颤、运动迟缓、体位不稳以及伴随非运动性症状 (如认知障碍和自主神经功能障碍) 等<sup>[42]</sup>。PD 发展过程中出现了一系列神经病理变化, 最终形成了诊断标志——路易小体 (Lewy body, LB) 和路易神经突 (Lewy neurites, LN), 而 LB 和 LN 的主要成分  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -Syn) 则是 PD 致病的关键<sup>[43]</sup>。在衰老

和神经变性过程中, 小胶质细胞常被  $\alpha$ -Syn 激活, 以响应神经元损伤和异常蛋白质积聚, 这种过程称为小胶质细胞启动, 可以在 PD 和 AD 中观察到<sup>[44]</sup>。PET 成像显示早期 PD 患者的脑干区域存在炎症, 然后随着疾病进展向皮质扩展。到痴呆症状发作时, 小胶质细胞激活增加是普遍存在的<sup>[45]</sup>。同样, 当活化的小胶质细胞诱导神经炎症时, 它们在表现出 M1 神经毒性表型的同时也表现出 M2 神经保护性表型。激活的 M1 型小胶质细胞具有吞噬并清除凋亡细胞碎片的能力, 同时释放大促炎因子, 如 IL-1 $\beta$ 、IL-12、TNF- $\alpha$  和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS), 这些因素引起的小胶质细胞激活通常与 PD 中的多巴胺神经元丢失有关。相反, M2 型小胶质细胞分泌抗炎细胞因子, 包括 IL-4、IL-13、IL-10、TGF- $\beta$  和神经营养性胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 来缓解炎症, 加快组织修复。研究表明, 在 PD 模型实验中, 用 CSF-1 或者 IL-34 作用于被 LPS 刺激的 BV2 小胶质细胞, 会显著增加 TNF- $\alpha$ 、NO 的表达以及增强 NF- $\kappa$ B 的活性, 主要起到促炎作用<sup>[46]</sup>。而在一项对 19 名路易体痴呆症患者的研究中发现, 尽管患者小胶质细胞显著增加, 但血清样本中并没有检测出 IL-34<sup>[45]</sup>。但研究发现 IL-34 在中枢的分泌是外周的 300 倍左右, IL-34 在脑内比 CSF-1R 发挥更为突出的作用。因此, 鉴于 PD 与小胶质细胞、IL-34 与小胶质细胞的密切关系, 更深入的研究是值得的, 在体证据与包括脑脊液以及脑切片在内的人体标本或许是解密 IL-34 与帕金森病关系的“钥匙”。

### 2.1.4 其他退行性疾病/模型

在海藻酸诱导的兴奋性神经退行性病变模型中, 全身性给予 IL-34 不但可以改善实验动物的认知功能, 还可以改善神经变性, 提供类似 CSF-1 的神经保护作用。这种作用主要通过激活 cAMP 响应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 信号转导, 维持神经元中 CREB 的磷酸化<sup>[47]</sup>。遗传性弥漫性球状脑白质病 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids, HDLS) 是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病<sup>[48]</sup>, 全基因组分析和外显子组测序发现, CSF-1R 酪氨酸激酶结构域的突变是 HDLS 的病因, 小胶质细胞功能障碍在 HDLS 发病机理中起重要作用<sup>[49]</sup>。2020 年, 研究表明, 恢复小胶质细胞稳态表型是治疗 HDLS 的主要方法, 并且 CSF-1R 信号转导在 HDLS 中表现出有益作用<sup>[50]</sup>, 但 IL-34 作为相关配体需要进一步的实验证据和临

床证据来证明其作用。

## 2.2 脱髓鞘疾病

在实验性自身免疫性脑脊髓炎、多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 和铜试剂诱导的脱髓鞘的动物模型中, 可以观察到 CD11<sup>+</sup> 细胞表达增加<sup>[51]</sup>。以往研究表明, 该亚群是 IGF1 的主要来源, 而 IGF1 的缺失导致髓鞘的受损。通过给予 IL-34/CSF-1 发现, 在 CCL2 信号通路诱导下 CD11c<sup>+</sup> 小胶质细胞亚群会扩增, 并且可显著改善 EAE 症状。但是, 尽管 IL-34 治疗具有更快的动力学, 效果上却与 CSF-1 几乎一致<sup>[52]</sup>。此外, 在脱髓鞘疾病中, IL-34 促进小胶质细胞增殖, 并产生抗炎性干扰素  $\beta$  (interferon  $\beta$ , IFN $\beta$ ), 增加了小胶质细胞的吞噬活性: IFN $\beta$  诱导小胶质细胞定位在髓鞘碎片附近并清除碎片, 从而促进髓鞘再生过程<sup>[53]</sup>。

证据表明, 维生素 D 对 MS 的发展具有保护作用<sup>[54]</sup>。神经元和小胶质细胞表达维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR), 并且可以直接代谢骨化三醇 ([1,25(OH)D<sub>3</sub>]) (维生素 D 的主要循环形式, 是具有生物活性的激素), 从而调节神经营养因子和神经生长因子的表达。在 MS 模型实验中, 随着骨化三醇浓度升高, IL-34 呈剂量依赖性增加, 并介导小胶质细胞的抗炎作用<sup>[55]</sup>。但实验中骨化三醇和 IL-34 的相关性只在骨化三醇浓度较高时体现, 这可能与骨化三醇半衰期过短、介导抗炎作用机制不明等因素有关。2020 年的一项研究发现, 骨化三醇可以诱导人神经母细胞瘤细胞系分泌 IL-34, 并在 IL-34 启动子中鉴定出一个假定的 VDRE 位点<sup>[56]</sup>, 支持了维生素 D 可以正向调节 IL-34 的假说。

## 2.3 病毒感染

### 2.3.1 HIV 相关的神经认知障碍

人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的个体会出现不同程度的认知障碍, 统称为 HIV 相关的神经认知障碍 (HIV associated neurocognitive disorders, HAND)。活化的小胶质细胞和向中枢神经系统浸润的巨噬细胞在其发展中起重要作用<sup>[57]</sup>。HIV 感染时, CSF-1 诱导小胶质细胞向 M2 型极化。在猴免疫缺陷病毒 (SIV) 感染的恒河猴中 (HIV 相关神经发病机制和脑炎的相关动物模型) 存在 CSF-1 和 IL-34 诱导的小胶质细胞 M2 型极化, 但是发挥作用的区域不同<sup>[58]</sup>。随后的实验发现, 通过 CSF-1R/IL-34 轴, 用 IL-34 进行体外刺激可增强小胶质细胞中 HIV-1 的复制增殖, 并增加 IL-10<sup>+</sup> 单核细胞的产生。因此, IL-34 可能通过促进小胶质细胞 M2 型极化并保护

受感染的小胶质细胞免于凋亡, 从而促进 HIV 相关的神经病变<sup>[59]</sup>。2018 年研究表明, 在外周血单核细胞中, 由 IL-34 诱导分化的巨噬细胞比 CSF-1 诱导分化的巨噬细胞对于 HIV-1 的抵抗力更强。尽管两者表达的 CD4 和 CCR5 的水平相似, 但 IL-34 诱导分化的巨噬细胞中相关限制因子基因的表达水平明显更高, 这也是 IL-34 诱导的巨噬细胞抵抗力强并且可以作为 HIV 病毒载体的原因<sup>[60]</sup>。Mathews 等<sup>[61]</sup> 设计了可以产生人小胶质细胞并模仿病毒感染的小鼠模型, 实验证明, IL-34 会导致小鼠大脑中的人小胶质细胞增殖, 这有利于 HIV-1 感染, 可引起炎症和神经毒性反应, 并为病毒颗粒形成了较大的贮藏库。HIV-1 感染时巨噬细胞 / 小胶质细胞一直是难以清除的病毒宿主, 因此, 深入了解 IL-34/CSF-1 在 HIV-1 感染中对于巨噬细胞 / 小胶质细胞的保护作用, 有助于开发新的抗逆转录病毒疗法。

### 2.3.2 朊病毒

朊病毒疾病是一种与小胶质细胞激活相关的病毒性疾病, 小胶质细胞的活化和细胞因子的释放常在疾病早期出现<sup>[62]</sup>。一方面, 朊病毒在小胶质细胞中的高传染性表明, 小胶质细胞可能在中枢神经系统内传播朊病毒<sup>[63]</sup>; 另一方面, 小胶质细胞也是大脑中的免疫吞噬细胞, 可以吞噬和降解朊病毒片段<sup>[64]</sup>。研究表明, 小胶质细胞的减少会增强朊病毒在体内的神经毒性, 并缩短朊病毒感染小鼠的寿命。将朊病毒注射到 IL-34 敲减 (IL34<sup>-/-</sup>) 小鼠后, 这些小鼠的小胶质细胞数量减少, PrPSc 沉积增强, 导致朊病毒感染进展加速<sup>[65]</sup>。这些结果表明, IL-34 可以在朊病毒感染中起着整体的保护作用而不是有害作用。

## 2.4 脑血管相关病变

血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 是由毛细血管内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞组成的结构。血脑屏障通过限制血浆成分、红细胞和来自循环血液的免疫细胞进入脑中来维持中枢神经系统的稳态<sup>[66]</sup>。紧密连接 (tight junction, TJ) 在血脑屏障功能中发挥着重要作用, 血脑屏障由多种紧密连接蛋白组成<sup>[67]</sup>。促炎因子, 如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等的释放会下调 TJ 的表达, 使外周免疫细胞向中枢迁移, 加剧神经炎症。研究表明, 中枢神经系统毛细血管内皮细胞表达 IL-34 受体 CSF-1R, IL-34 通过 CSF-1R 信号转导上调 TJ (如 Claudin-5 和 Occludin) 的表达水平, 从而恢复促炎性细胞因子诱导的 BBB 破坏<sup>[68]</sup>。结合上述研究结果, 从受损神经元中释放的

IL-34 可以通过小胶质细胞和 BBB 内皮细胞恢复中枢神经系统的稳态, 同时 IL-34 对 BBB 的保护作用为治疗 MS、AD 等神经退行性疾病提供了新的依据。

先前证据已表明抑制 CSF-1R 信号转导可作为 AD 的潜在疗法, 同时抑制 CSF-1R 可能会加剧脑血管以及 BBB 的病理变化。成人发作性白质脑病伴有轴突球体和色素性胶质细胞 (adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP) 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 临床症状类似 AD, 且同样伴有脑淀粉样血管病变 (cerebral amyloid angiopathy, CAA), 即 A $\beta$  在动脉血管壁 (即脑 / 软脑膜和实质动脉) 或中小型血管周围积聚<sup>[69]</sup>。Delaney 等<sup>[70]</sup>对两组具有 ALSP 病史的家庭进行研究, 发现两组患者在 CSF-1R 激酶区域具有不同的显性突变。这些突变导致 CSF-1R 的功能严重丧失并减弱了信号转导, 降低了外周血巨噬细胞的吞噬能力, 导致 CAA 的发展, 并且也导致了 BBB 破坏。减弱的 CSF-1R 信号转导会引起脑血管和血脑屏障的病理改变, IL-34 通过 CSF-1R 信号转导可以促进 A $\beta$  的吞噬, 上调紧密蛋白, 从而治疗 ALSP 患者以及 CAA 相关疾病中的血管病变。

## 2.5 作为中枢系统疾病研究工具

### 2.5.1 细胞诱导与培养

人脑研究最显著的局限性是出于伦理和技术方面的考虑而难以从活人脑中获得活人脑细胞, 包括小胶质细胞。Ohgidani 等<sup>[22]</sup>研究发现, 使用优化的细胞因子、CSF-1 和 IL-34 混合物可以在 14 天内将人单核细胞转化为诱导的小胶质细胞样细胞 (induced microglia, IMG), IMG 细胞具有许多小胶质细胞特征, 如表达 CD11b<sup>hi</sup>/CD45<sup>lo</sup> 以及 CX3CR1<sup>hi</sup> 和 CCR2<sup>lo</sup>。同样, IMG 细胞也可以发挥吞噬作用, 释放促炎和抗炎细胞因子。该种技术可以用于阐明各种脑病中人小胶质细胞的动态变化, 为治疗和观察脑疾病提供了新的思路。

现有的原代小胶质细胞培养方式会使细胞呈现阿米巴样形态, 类似于受损组织中的小胶质细胞, 这是由于血清因素强烈干扰细胞的形态和功能, 不能使小胶质细胞保持成熟的静止状态。如果在星形胶质细胞条件培养基 (astrocyte conditioned medium, ACM) 中加入 CSF-1/IL-34、TGF- $\beta$  和胆固醇, 则对 ACM 的存活促进作用至关重要, 三者的组合足以支持小胶质细胞的存活<sup>[71]</sup>。

### 2.5.2 疾病诊断

在外周, IL-34 已经有望作为包括肝纤维化、

动脉粥样硬化、桥本甲状腺炎和狼疮性肾炎等在内多种炎症性疾病的诊断标志物。结合 IL-34 的生理病理学特征, 受损神经元可以诱导 IL-34 的高表达, 同时中枢神经系统中 IL-34 受体增加。可以预见, IL-34 作为中枢神经系统疾病诊断依据有很大潜力。之前已经提及 IL-34 在脱髓鞘疾病中的作用, 在涉及 33 例急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, AIDP) 和慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP) 的研究中发现, 患者血清中 IL-34 水平高于健康受试者<sup>[72]</sup>。另一项研究则指出, IL-34 在 AIDP 中显著高于 CIDP<sup>[73]</sup>。这提示 IL-34 可以作为脱髓鞘性多发性神经病的生物标记物。此外, CSF-1 在许多肿瘤中都高水平表达, 包括卵巢癌、大肠癌、乳腺癌等, 并且与不良预后相关<sup>[74-75]</sup>。其中, IL-34 基因表达与神经胶质瘤预后相关, 在多达 74 例神经胶质瘤患者的研究中, IL-34 基因的高表达与低存活率存在密切关系<sup>[76]</sup>。

## 3 小结

IL-34 一直以来都作为 CSF-1 的“双胞胎”因子存在, 尽管两者共享一个受体, 但是在表达区域和功能上是不同的, 幼年期小鼠小胶质细胞的发育主要依靠 CSF-1。与发育相反, 成年小胶质细胞在 IL-34 缺陷型小鼠中显著减少, 表明成年小胶质细胞的维持依赖于 IL-34。对于 CSF-1 的研究由来已久, 但 IL-34 的作用及机制仍然不清楚。目前已知 IL-34 在细胞增殖分化维持、细胞黏附迁移、血管生成、神经保护、免疫反应等方面起重要作用, 但对于 IL-34 的研究仍有很大潜力可以挖掘。

CSF-1R/IL-34/CSF-1 轴信号转导是目前已知的 IL-34 介导各类疾病主要的通路。纵观上述研究, 抑制 CSF-1R 信号转导在限制神经炎症方面的确有其独特的作用, 但是伴随着 CSF-1R/IL-34/CSF-1 轴的抑制、巨噬细胞对神经毒性物质吞噬的减弱、血脑屏障的破坏等问题的出现, 这无疑从另一个角度加剧了疾病的发展。因此需要更为完整的在体研究结果, 阐明疾病环境下 IL-34 如何发挥作用, 小胶质细胞如何影响疾病的进展。

在神经退行性疾病中, IL-34 在大多数情况下发挥了神经保护作用, 但在特定环境下也会加速疾病的进展。IL-34 在此类疾病中主要通过介导小胶质细胞发挥其作用, 包括促进小胶质细胞增殖、迁

移和分化,发挥吞噬神经毒性物质的功能,促进抗炎因子的分泌发挥神经保护功能,以及在体实验中也发现了 IL-34 可以改善小鼠认知功能。鉴于 IL-34 在 AD 等疾病中的作用,本实验室研究了相类似的疾病如脓毒症脑病,发现 IL-34 可以介导小胶质细胞由 M1 表型向 M2 表型极化,改善了小鼠的认知能力,发挥了神经保护作用。这也说明 IL-34 在各类脑病中的作用极其广泛,且作用方式各有特点,这为研究各类涉及小胶质细胞激活、神经炎症的脑病提供了新的思路。

在病毒感染疾病中,由于病毒毒力过高导致动物死亡,缺少可以恰当模拟疾病模型的病毒菌株等因素使得动物模型构建困难,因此小胶质细胞在病毒发病机理中的确切作用仍然不清楚。目前已知通过抑制 IL-34 来减少小胶质细胞的增殖,确实可以减少病毒的传播,但另一方面小胶质细胞是脑内特有的吞噬细胞,可以吞噬和降解病毒以及病毒载体。上文提到多种病毒感染时巨噬细胞/小胶质细胞一直是难以清除的病毒宿主,因此,如何利用 IL-34 和 CSF-1R 介导的信号通路,调控小胶质细胞增殖分化,从而开发新的疗法,将成为治疗病毒感染在内的多种中枢系统疾病的重要方法。

作为仅发现十年有余的新型细胞因子,IL-34 通过复杂的细胞分子网络在特定的髓样细胞亚群中表现出重要的生理学意义,并在疾病中发挥关键的病理学意义。尽管本文综述了 IL-34 与多种中枢神经系统疾病的关系,但我们对 IL-34 实际功能的了解仍然很少。并且,IL-34 在给定的病理环境中是有益还是有害似乎是疾病依赖性的,这也为揭示这种细胞因子的生物学作用增加了不确定性。在未来的研究中,应结合更适合的动物模型和条件诱变的最新技术(如大规模细胞计数、多参数流式细胞术分析和单细胞 RNA 测序),增进对 IL-34 作用的了解。

#### [参 考 文 献]

- [1] Lelios I, Cansever D, Utz SG, et al. Emerging roles of IL-34 in health and disease. *J Exp Med*, 2020, 217: e20190290
- [2] Lin H, Lee E, Hestir K, et al. Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome. *Science*, 2008, 320: 807-11
- [3] Garceau V, Smith J, Paton IR, et al. Pivotal advance: avian colony-stimulating factor 1 (CSF-1), interleukin-34 (IL-34), and CSF-1 receptor genes and gene products. *J Leukoc Biol*, 2010, 87: 753-64
- [4] Freuchet A, Salama A, Remy S, et al. IL-34 and CSF-1, deciphering similarities and differences at steady state and in diseases. *J Leukoc Biol*, 2021, [Online ahead of print]
- [5] Ségaliny AI, Brion R, Brulin B, et al. IL-34 and M-CSF form a novel heteromeric cytokine and regulate the M-CSF receptor activation and localization. *Cytokine*, 2015, 76: 170-81
- [6] Greter M, Lelios I, Pelczar P, et al. Stroma-derived interleukin-34 controls the development and maintenance of langerhans cells and the maintenance of microglia. *Immunity*, 2012, 37: 1050-60
- [7] Kana V, Desland FA, Casanova-Acebes M, et al. CSF-1 controls cerebellar microglia and is required for motor function and social interaction. *J Exp Med*, 2019, 216: 2265-81
- [8] Nandi S, Gokhan S, Dai XM, et al. The CSF-1 receptor ligands IL-34 and CSF-1 exhibit distinct developmental brain expression patterns and regulate neural progenitor cell maintenance and maturation. *Dev Biol*, 2012, 367: 100-13
- [9] O'Koren EG, Yu C, Klingeborn M, et al. Microglial function is distinct in different anatomical locations during retinal homeostasis and degeneration. *Immunity*, 2019, 50: 723-37.e7
- [10] Zhang D, Li M, Dong Y, et al. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 up-regulates IL-34 expression in SH-SY5Y neural cells. *Innate Immun*, 2017, 23: 584-91
- [11] Baghdadi M, Endo H, Tanaka Y, et al. Interleukin 34, from pathogenesis to clinical applications. *Cytokine*, 2017, 99: 139-47
- [12] Wei S, Nandi S, Chitu V, et al. Functional overlap but differential expression of CSF-1 and IL-34 in their CSF-1 receptor-mediated regulation of myeloid cells. *J Leukoc Biol*, 2010, 88: 495-505
- [13] Stanley ER, Chitu V. CSF-1 receptor signaling in myeloid cells. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6: a021857
- [14] Huynh D, Akçora D, Malaterre J, et al. CSF-1 receptor-dependent colon development, homeostasis and inflammatory stress response. *PLoS One*, 2013, 8: e56951
- [15] Nandi S, Cioce M, Yeung YG, et al. Receptor-type protein-tyrosine phosphatase  $\zeta$  is a functional receptor for interleukin-34. *J Biol Chem*, 2013, 288: 21972-86
- [16] Segaliny AI, Brion R, Mortier E, et al. Syndecan-1 regulates the biological activities of interleukin-34. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853: 1010-21
- [17] Muñoz-García J, Cochonneau D, Télétchéa S, et al. The twin cytokines interleukin-34 and CSF-1: masterful conductors of macrophage homeostasis. *Theranostics*, 2021, 11: 1568-93
- [18] Guillonneau C, Bézie S, Anegon I. Immunoregulatory properties of the cytokine IL-34. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74: 2569-86
- [19] Tan YL, Yuan Y, Tian L. Microglial regional heterogeneity and its role in the brain. *Mol Psychiatry*, 2020, 25: 351-67
- [20] Wang Y, Szretter KJ, Vermi W, et al. IL-34 is a tissue-restricted ligand of CSF1R required for the development of Langerhans cells and microglia. *Nat Immunol*, 2012, 13: 753-60



- [21] Liao YL, Zhou XY, Ji MH, et al. S100A9 upregulation contributes to learning and memory impairments by promoting microglia M1 polarization in sepsis survivor mice. *Inflammation*, 2021, 44: 307-20
- [22] Ohgidani M, Kato TA, Setoyama D, et al. Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes: dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease. *Sci Rep*, 2014, 4: 4957
- [23] Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 225-42
- [24] Foucher ED, Blanchard S, Preisser L, et al. IL-34 induces the differentiation of human monocytes into immunosuppressive macrophages. antagonistic effects of GM-CSF and IFN $\gamma$ . *PLoS One*, 2013, 8: e56045
- [25] Boulakirba S, Pfeifer A, Mhaidly R, et al. IL-34 and CSF-1 display an equivalent macrophage differentiation ability but a different polarization potential. *Sci Rep*, 2018, 8: 256
- [26] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol*, 2021, 17: 157-72
- [27] Ippati S, Deng Y, van der Hoven J, et al. Rapid initiation of cell cycle reentry processes protects neurons from amyloid- $\beta$  toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2011876118
- [28] Mizuno T, Doi Y, Mizoguchi H, et al. Interleukin-34 selectively enhances the neuroprotective effects of microglia to attenuate oligomeric amyloid- $\beta$  neurotoxicity. *Am J Pathol*, 2011, 179: 2016-27
- [29] Ma D, Doi Y, Jin S, et al. TGF- $\beta$  induced by interleukin-34-stimulated microglia regulates microglial proliferation and attenuates oligomeric amyloid  $\beta$  neurotoxicity. *Neurosci Lett*, 2012, 529: 86-91
- [30] Simard AR, Soulet D, Gowing G, et al. Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2006, 49: 489-502
- [31] Zuroff LR, Torbati T, Hart NJ, et al. Effects of IL-34 on macrophage immunological profile in response to Alzheimer's-related A $\beta$ (42) assemblies. *Front Immunol*, 2020, 11: 1449
- [32] Nichols MR, St-Pierre MK, Wendeln AC, et al. Inflammatory mechanisms in neurodegeneration. *J Neurochem*, 2019, 149: 562-81
- [33] Heneka MT, Golenbock DT, Latz E. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Immunol*, 2015, 16: 229-36
- [34] Walker DG, Tang TM, Lue LF. Studies on colony stimulating factor receptor-1 and ligands colony stimulating factor-1 and interleukin-34 in Alzheimer's disease brains and human microglia. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 244
- [35] Obst J, Simon E, Martin-Estebane M, et al. Inhibition of IL-34 unveils tissue-selectivity and is sufficient to reduce microglial proliferation in a model of chronic neurodegeneration. *Front Immunol*, 2020, 11: 579000
- [36] Lin W, Xu D, Austin CD, et al. Function of CSF1 and IL34 in macrophage homeostasis, inflammation, and cancer. *Front Immunol*, 2019, 10: 2019
- [37] Tabrizi SJ, Ghosh R, Leavitt BR. Huntingtin lowering strategies for disease modification in Huntington's disease. *Neuron*, 2019, 101: 801-19
- [38] Kim YJ, Yi Y, Sapp E, et al. Caspase 3-cleaved N-terminal fragments of wild-type and mutant huntingtin are present in normal and Huntington's disease brains, associate with membranes, and undergo calpain-dependent proteolysis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 12784-9
- [39] Zhang G, Li J, Purkayastha S, et al. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- $\beta$ , NF- $\kappa$ B and GnRH. *Nature*, 2013, 497: 211-6
- [40] Khoshnan A, Sabbaugh A, Calamini B, et al. IKK $\beta$  and mutant huntingtin interactions regulate the expression of IL-34: implications for microglial-mediated neurodegeneration in HD. *Hum Mol Genet*, 2017, 26: 4267-77
- [41] Crotti A, Benner C, Kerman BE, et al. Mutant Huntingtin promotes autonomous microglia activation via myeloid lineage-determining factors. *Nat Neurosci*, 2014, 17: 513-21
- [42] Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet*, 2004, 363: 1783-93
- [43] Hayes MT. Parkinson's disease and Parkinsonism. *Am J Med*, 2019, 132: 802-7
- [44] Subhramanyam CS, Wang C, Hu Q, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 112-20
- [45] Surendranathan A, Su L, Mak E, et al. Early microglial activation and peripheral inflammation in dementia with Lewy bodies. *Brain*, 2018, 141: 3415-27
- [46] Kim J, Jeong YH, Lee EJ, et al. Suppression of neuroinflammation by matrix metalloproteinase-8 inhibitor in aged normal and LRRK2 G2019S Parkinson's disease model mice challenged with lipopolysaccharide. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493: 879-86
- [47] Luo J, Elwood F, Britschgi M, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) signaling in injured neurons facilitates protection and survival. *J Exp Med*, 2013, 210: 157-72
- [48] Adams SJ, Kirk A, Auer RN. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP): integrating the literature on hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) and pigmentary orthochromatic leukodystrophy (POLD). *J Clin Neurosci*, 2018, 48: 42-49
- [49] Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet*, 2011, 44: 200-5
- [50] Kempthorne L, Yoon H, Madore C, et al. Loss of homeostatic microglial phenotype in CSF1R-related Leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8: 72
- [51] Hagemeyer N, Hanft KM, Akriditou MA, et al. Microglia contribute to normal myelinogenesis and to oligodendrocyte progenitor maintenance during adulthood. *Acta Neuropathol*,

- 2017, 134: 441-58
- [52] Wlodarczyk A, Benmamar-Badel A, Cédile O, et al. CSF1R stimulation promotes increased neuroprotection by CD11c<sup>+</sup> microglia in EAE. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 523
- [53] Kocur M, Schneider R, Pulm AK, et al. IFN $\beta$  secreted by microglia mediates clearance of myelin debris in CNS autoimmunity. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3: 20
- [54] Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: an update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*, 2019, 18: 102350
- [55] Sanchez B, Relova JL, Gallego R, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *J Neurosci Res*, 2009, 87: 723-32
- [56] Lee PW, Selhorst A, Lampe SG, et al. Neuron-specific vitamin D signaling attenuates microglia activation and CNS autoimmunity. *Front Neurol*, 2020, 11: 19
- [57] Sutherland EJ, Brew BJ. Human immunodeficiency virus and the nervous system. *Neurol Clin*, 2018, 36: 751-65
- [58] Gerngross L, Fischer T. Evidence for cFMS signaling in HIV production by brain macrophages and microglia. *J Neurovirol*, 2015, 21: 249-56
- [59] Gerngross L, Lehmicke G, Belkadi A, et al. Role for cFMS in maintaining alternative macrophage polarization in SIV infection: implications for HIV neuropathogenesis. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 58
- [60] Paquin-Proulx D, Greenspun BC, Kitchen SM, et al. Human interleukin-34-derived macrophages have increased resistance to HIV-1 infection. *Cytokine*, 2018, 111: 272-7
- [61] Mathews S, Branch Woods A, Katano I, et al. Human Interleukin-34 facilitates microglia-like cell differentiation and persistent HIV-1 infection in humanized mice. *Mol Neurodegener*, 2019, 14: 12
- [62] Stonedahl S, Clarke P, Tyler KL. The role of microglia during West Nile virus infection of the central nervous system. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8: 485
- [63] Garber C, Soung A, Vollmer LL, et al. T cells promote microglia-mediated synaptic elimination and cognitive dysfunction during recovery from neuropathogenic flaviviruses. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1276-88
- [64] Vasek MJ, Garber C, Dorsey D, et al. A complement-microglial axis drives synapse loss during virus-induced memory impairment. *Nature*, 2016, 534: 538-43
- [65] Hickman S, Izzy S, Sen P, et al. Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci*, 2018, 21: 1359-69
- [66] Baker CA, Martin D, Manuelidis L. Microglia from Creutzfeldt-Jakob disease-infected brains are infectious and show specific mRNA activation profiles. *J Virol*, 2002, 76: 10905-13
- [67] Falsig J, Julius C, Margalith I, et al. A versatile prion replication assay in organotypic brain slices. *Nat Neurosci*, 2008, 11: 109-17
- [68] Zhu C, Herrmann US, Falsig J, et al. A neuroprotective role for microglia in prion diseases. *J Exp Med*, 2016, 213: 1047-59
- [69] Berndt P, Winkler L, Cording J, et al. Tight junction proteins at the blood-brain barrier: far more than claudin-5. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76: 1987-2002
- [70] Delaney C, Farrell M, Doherty CP, et al. Attenuated CSF-1R signalling drives cerebrovascular pathology. *EMBO Mol Med*, 2021, 13: e12889.
- [71] Bohlen CJ, Bennett FC, Tucker AF, et al. Diverse requirements for microglial survival, specification, and function revealed by defined-medium cultures. *Neuron*, 2017, 94: 759-73.e8
- [72] Rezaei S, Ghafouri-Fard S, Komaki A, et al. Increased levels of IL-34 in acquired immune-mediated neuropathies. *J Mol Neurosci*, 2021, 71: 137-41
- [73] Soytürk H, Yılmaz M. A comparison of IL-17 and IL-34 concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with acute inflammatory demyelinating neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2020, 66: 1583-8
- [74] Burns CJ, Wilks AF. c-FMS inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, 2011, 21: 147-65
- [75] Wang B, Xu W, Tan M, et al. Integrative genomic analyses of a novel cytokine, interleukin-34 and its potential role in cancer prediction. *Int J Mol Med*, 2015, 35: 92-102
- [76] Freije WA, Castro-Vargas FE, Fang Z, et al. Gene expression profiling of gliomas strongly predicts survival. *Cancer Res*, 2004, 64: 6503-10