

S100A4在银屑病炎症中的机制研究

李响¹, 吴卫东^{2*}

¹石河子大学医学院, 新疆 石河子

²新疆维吾尔自治区人民医院皮肤性病科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月20日

摘要

目的: 探究S100钙结合蛋白A4 (S100 Calcium Binding Protein A4, S100A4)在银屑病炎症中的作用机制。方法: 在HaCat细胞中使用S100A4的抗体进行改进的紫外交联免疫共沉淀结合高通量测序(improved RNA Binding Protein Immunoprecipitation high throughput sequencing, iRIP-seq)技术获得与S100A4互作的RNA, 将相关基因序列比对KEGG数据库来明确S100A4调控的炎症通路。结果: S100A4结合的靶RNA所在基因与MAPK信号通路、核糖体、内质网中的蛋白质加工、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、膀胱癌、慢性髓样白血病、弓形体病、结肠直肠癌、破骨细胞分化、军团杆菌病等功能通路的调节有关, 表明S100A4可能是调节银屑病及其并发症的一种关键炎症介质。结论: S100A4在银屑病炎症机制中具有潜在的调控作用, 这些发现为S100A4作为银屑病发病炎症介质提供了新的证据。

关键词

S100A4, 银屑病, 炎症

Mechanism Study of S100A4 in Psoriasis Inflammation

Xiang Li¹, Weidong Wu^{2*}

¹School of Medicine, Shihezi University, Shihezi Xinjiang

²Department of Dermatology and Venereology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 19th, 2024; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 20th, 2024

Abstract

Objective: Explore the mechanism of S100 calcium binding protein A4 in psoriasis inflammation.

*通讯作者。

文章引用: 李响, 吴卫东. S100A4 在银屑病炎症中的机制研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 855-861.

DOI: 10.12677/acm.2024.143782

Methods: Improved RNA Binding Protein Immunoprecipitation high throughput sequencing using S100A4 antibodies in HaCat cells was used to obtain RNA that interacts with S100A4. The relevant gene sequences were aligned with the KEGG database to identify the inflammatory pathway regulated by S100A4. **Results:** The target RNA of S100A4 is related to MAPK signaling pathway, ribosome, protein processing in the endoplasmic reticulum, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, bladder cancer, chronic myeloid leukemia, toxoplasmosis, colorectal cancer, osteoclast differentiation, and legionellosis, indicating that S100A4 may be a key inflammatory mediator regulating psoriasis and its complications. **Conclusion:** S100A4 has a potential regulatory role in the inflammatory mechanism of psoriasis, and these findings provide new evidence for S100A4 as an inflammatory mediator in the pathogenesis of psoriasis.

Keywords

S100A4, Psoriasis, Inflammation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

S100 钙结合蛋白 A4 (S100 Calcium Binding Protein A4, S100A4), 是一种低分子量钙离子结合蛋白, 具有感知和响应细胞内钙浓度变化的功能, 可在广泛的正常组织和细胞类型中表达[1] [2]。同其他 S100 蛋白家族成员一样, 编码 S100A4 的基因位于 1q21 染色体上的银屑病易感位点内的基因中, 表明 S100A4 与银屑病存在一定的关联[3]。既往研究表明, S100A4 最成熟的功能是诱导和促进肿瘤的转移, 但同时 S100A4 也是一种关键的炎症介质, 在不同病理条件下诱导细胞因子和生长因子的释放, 促进包括银屑病在内的多种炎症性疾病的发生[4]。研究发现, S100A4 在银屑病患者的真皮组织中显著上调, 在银屑病异种移植 SCID 小鼠模型中沉默 S100A4 后, 可以观察到小鼠的表皮厚度显著减少, 角质形成细胞增殖和血管化受损程度明显减轻[5], 提示 S100A4 在银屑病的发生发展中发挥了重要作用, 然而目前并不清楚其中的分子机制。

银屑病是一种复发性、慢性、T 细胞介导的多基因疾病, 临床特征为头皮、四肢伸肌部位, 特别是肘部和膝盖和腰骶区出现红色鳞状斑块[6]。银屑病影响着超过 2% 的世界人口, 在中国其发病率从 1984 年的 0.123% 上升到 0.47%, 是全球公共卫生面临的巨大挑战[7]。近年来, 司库奇尤单抗、依那西普、乌司奴单抗等银屑病特异蛋白分子的靶向药物在治疗中重度斑块状银屑病、难治性银屑病方面发挥了巨大的作用, 但它们仍然不能完全消除这种疾病[8]。因此亟需更深入发现和研究银屑病的生物靶标和分子作用机理, 开发出新的靶向精准治疗方案以应对银屑病治疗中的难点。

既往研究表明, S100A4 是一个通过互作组捕获技术而被发现的新型 RNA 结合蛋白(RNA-Binding Proteins, RBP), 可能通过对转录和转录后过程的调节影响银屑病炎症相关基因的表达[9]。RBP 是指那些能通过结合 RNA 来调控 RNA 转录及转录后的可变剪接、修饰、转运、翻译和降解代谢等关键环节, 进而调控基因表达和功能的蛋白[10], RBP 的表达异常或功能缺失与银屑病的发生发展密切相关[11]。因此推测 S100A4 可以发挥 RBP 的功能来调控基因表达, 进而影响银屑病的发生和发展, 其中确定 S100A4 的结合靶点至关重要。故本研究通过改进的 RNA 免疫沉淀和高通量测序技术(improved RNA Binding Protein Immunoprecipitation high throughput sequencing, iRIP-seq)在人永生角形成细胞(HaCat 细胞)中

鉴定 S100A4 调控的基因及炎症通路, 对 S100A4 直接作用的靶标及炎症通路进行鉴定。

2. 材料与方法

2.1. 细胞培养

HaCat 细胞(Procell 生命科技有限公司, 中国)在 37°C、5%二氧化碳、DMEM、10%胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100 µg/mL 链霉素中培养。

2.2. 蛋白交联、细胞裂解

HaCat 细胞以 400 mJ/cm² 照射 1 次, 在冷洗缓冲液(1×PBS, 0.1% SDS, 0.5% NP-40 和 0.5%脱氧胆酸钠)进行裂解, 向液体中添加 200 U/mL RNase 抑制剂、蛋白酶抑制剂鸡尾酒, 在冰上孵育 30 min 并在 4°C 并在 10,000 rpm 条件下离心 10 min, 清除细胞裂解液。加入 RQ I (Promega, 1 U/µL)至最终浓度为 0.05 U/µL, 在 37°C 的水浴中孵育 30 min。

2.3. 免疫共沉淀

取出裂解液总体积的 1% 作为 Input 对照组样本, 细胞裂解液加入 15 µg S100A4 抗体和对照 IgG 抗体, 然后在 4°C 下孵育过夜。随后沉淀物进一步与蛋白 A/G Dynabeads 在 4°C 温度下孵育 2 小时。用磁铁去除上清液后再用裂解缓冲液、高盐缓冲液及 PNK 缓冲液洗涤 2 次。将悬液在 70°C 的热块中孵育 20 min, 释放含有交联 RNA 和涡旋的免疫沉淀 RBP。最后通过用 Trizol 试剂(生命技术)纯化 RNA。

2.4. 文库制备

使用 KAPA RNA Hyper Prep Kit (KAPA, KK8541)按照制造商的程序制备 cDNA 文库。建库结果使用 Illumina NovaSeq 6000 测序平台进行双端(paired-end)测序, 获得了高质量的数据。

2.5. 数据分析

在 cDNA 文库构建的过程中对捕获的 mRNA/ncRNA 进行随机片段化, 随后加接头并进行 RT-PCR。然后进行 Clean reads 碱基质量分析、GC 含量分析, 然后在去掉 index 序列、建库平衡用随机碱基及截取掉后面低质量的碱基后, 我们用获得的 clean reads 进行有效长度分析。然后参考基因组版本为 GRCh38, 鉴定 S100A4 结合的靶 RNA 在基因组中的分布情况。根据测序深度和覆盖度选取某一固定长度为单位 (bin)将基因组等分, 统计每个 bin 中的 reads 数目。模拟数据中 reads 的分布情况, 来作为背景噪音, 然后基于 zero truncated negative binomial (ZTNB)来寻找 reads 分布显著高于背景的位置。在此过程中每个 bin 都会获得一个 p-value, 根据 p-value 进行显著性筛选, 得到真实的结合峰。

2.6. 结合峰相关基因 KEGG 通路富集分析

利用 blast 将参考基因组的基因序列比对到 KEGG 数据库, 进行 KEGG 注释; 根据结合峰相关基因 (peak associated gene)注释信息, 统计每个基因所在的 KEGG pathway, 根据每个 pathway 的基因数目, 以及背景中此 pathway 的基因数目, 用超几何分布检验分析每个 pathway 的显著性; 选取排名前 10 的 pathway 及其校正 p-value 和百分比图进行展示。

3. 结果

3.1. 高通量测序

在 Illumina NovaSeq 平台进行高通量测序及数据基础分析, 通过对文库进行 150 nt 对端测序, 获得

高质量的有效序列, 如表 1。

Table 1. Statistics of valid sequence results after sequencing by the Illumina NovaSeq 6000 sequencing platform

表 1. Illumina NovaSeq 6000 测序平台测序后的有效序列结果统计

SampleID	raw_total	clean_total	ratio_total	raw_base	clean_base	ratio_base	uniqtag
S100A4_Input_1	32,282,564	31,472,815	97.49%	4.842G	4.367G	90.18%	4,977,299 (31.77%)
S100A4_Input_2	38,366,052	37,400,403	97.48%	5.755G	5.152G	89.53%	5,747,216 (30.87%)
S100A4_IP_1	40,921,872	38,033,829	92.94%	6.138G	4.771G	77.72%	4,979,138 (25.96%)
S100A4_IP_2	33,132,342	28,441,600	85.84%	4.970G	3.721G	74.86%	3,511,342 (24.47%)

3.2. 数据高级分析

使用 Piranha 软件, 以 Input 对照组样本为背景, 对 S100A4-FLag 实验样本的去除冗余序列进行结合峰寻找, 2 次实验样本得到的峰值数分别为 723 和 570, 并且两次实验重复间获得的 S100A4 的结合峰的重叠性较好, 共获得 282 个重复结合峰。此外, 两次实验间获得的 S100A4 结合基序一致性较好, 富集在 C-rich 和 CG-rich 的基序, 表明 S100A4 在 HaCat 中特异性结合靶 RNA。

3.3. KEGG 分析结果

为了确定与 S100A4 蛋白结合的 RNA 参与的分子功能、信号传导途径及生化代谢途径, 进一步对峰值关联的基因用 KEGG 分析显示: S100A4 结合的 RNA 主要参与了 MAPK 信号通路、核糖体、内质网中的蛋白质加工、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、膀胱癌、慢性髓样白血病、弓形体病、结肠直肠癌、破骨细胞分化、军团杆菌病等功能, 如图 1。

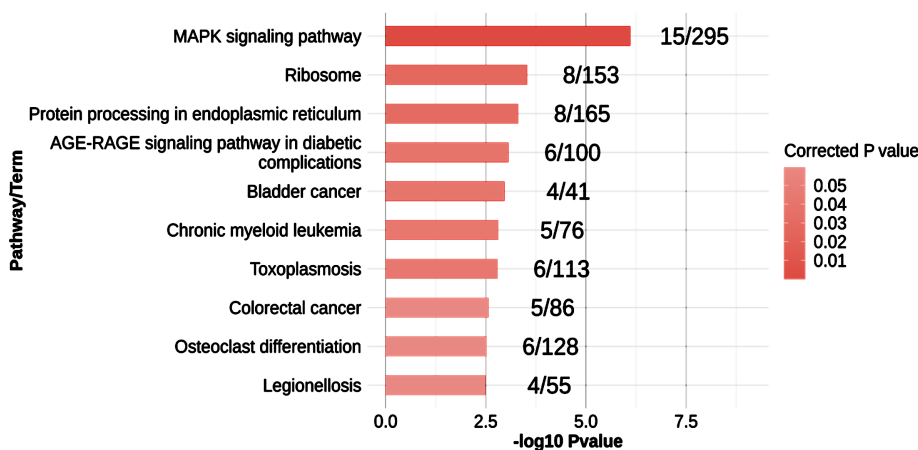


Figure 1. KEGG Pathway enrichment analysis of peak-related genes

图 1. 结合峰相关基因 KEGG Pathway 富集分析

4. 讨论

银屑病是一种全身性慢性炎症性皮肤病, 发生在各种环境因素下的遗传易感个体中, 可引发一系列

复杂的炎症级联反应和免疫反应障碍, 其中多基因遗传模式占优势主导地位[6]。转录组测序研究结果表明银屑病皮损、非皮损和正常皮肤具有不同的基因表达谱, 这些差异表达基因不仅参与对对各种环境刺激(压力、创伤、细菌、病毒、化学、药物等)的反应, 而且与银屑病的炎症发生密切相关, 如参与角质形成细胞或表皮分化的基因, 如: IL-1 β , IL-17A, IL-20 基因家族[12]。全球约有 1.25 亿人患有银屑病, 其中中国约 611 万名患者。除皮肤症状外, 银屑病患者还要承担罹患癌症、抑郁症、代谢综合征和心血管疾病等并发症的风险[13]。银屑病发病机制复杂, 目前尚未完全阐明, 经双胞胎研究、连锁分析和全基因组关联研究(GWAS)证实, 银屑病是由位于不同位点上的多个基因相互作用, 影响复杂的炎症信号通路, 导致免疫失调[14]。既往研究表明 S100A4 具有广泛的生物学功能, 细胞内 S100A4 调控细胞稳态和分化的一些基本过程, 如基因转录、细胞骨架重排和细胞增殖[15]。细胞外, S100A4 蛋白主要通过刺激炎症通路和各种炎性细胞分子的表达来激活各种生物过程, 这些炎性分子及相关基因通路与银屑病的炎症发生密切相关[4]。与健康皮肤相比, S100A4 在银屑病皮肤真皮层中的 T 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞等多种炎症细胞中的表达显著上调, 表明 S100A4 是银屑病发病中的一个活跃的炎性细胞因子, 然而目前 S100A4 如何影响银屑病发生发展的炎症调控机制尚不明确。本研究应用 iRIP-seq 技术研究 S100A4 作为 RNA 结合蛋白调控银屑病炎症发生的潜在作用, 这对开发新的和有效的银屑病治疗策略至关重要。

本研究表明 S100A4 结合的靶 RNA 基因显著富集到了丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen Activated Protein Kinases, MAPK)信号通路, 该信号通路在银屑病组织病理形成过程中扮演着关键角色。既往研究表明, 相较于银屑病未病变皮肤, 银屑病病变皮肤组织中 MAPK 家族的 p38 的磷酸化水平、细胞外信号调节激酶活性及 c-Jun 氨基末端激酶显著增加, 从而导致炎性细胞因子过量释放、角质形成细胞的异常增殖, 加剧银屑病的炎症反应[16]。Xu 等[17]人通过网络药理学、UPLC-Q-TOF-MS 技术和分子生物技术方法探究抗银屑病草药成分荆防颗粒在咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型中的分子机制, 结果显示荆防颗粒通过 p38a MAPK 信号通路抑制骨髓源性树突状细胞的成熟和活化来减轻银屑病样皮炎症状, 表明 MAPK 信号通路是一个可靠的银屑病干预靶点。Cerez 等[18]人研究显示与未受刺激的单核细胞相比, 用 S100A4 刺激过的单核细胞 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎性细胞因子的表达显著上调, 这种作用部分是通过激活 P38 丝裂原活化蛋白激酶、细胞外信号调节激酶来实现的, 因此我们的研究结果进一步支持 S100A4 对 MAPK 信号通路的调控作用, 然而目前 S100A4-MAPK 轴在银屑病中的作用尚未证实, 未来需要更多的研究证实它在银屑病中的意义。

本研究的另一发现是 S100A4 结合的靶 RAN 所在基因富集到了糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(Advanced Glycation End Products-receptor of Advanced Glycation Endproducts, AGE-RAGE)信号通路。目前已有研究证实, S100A4 可以与 RAGE 受体结合, 但在银屑病中未有进一步的验证[18]。既往研究表明, 银屑病关键炎性细胞因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素易导致糖耐量受损和 2 型糖尿病[19], 表明银屑病和糖尿病之间存在一些共同的易感基因[20]。AGE-RAGE 信号通路是一个和糖尿病及其并发症密切相关的通路, 可以激活并促进炎症反应、氧化应激, 最终导致胰岛素抵抗及其并发症的发生[21]。既往研究表明, AGE-RAGE 信号通路在糖尿病肾病的发生发展中扮演了关键角色, 在糖尿病肾病中的作用机制主要是激活核转录因子- κ B, 刺激血管内皮生长因子、转化生长因子- β 1 的产生, 从而诱导单核细胞趋化蛋白-1 表达增强, 导致肾素血管紧张素导致细胞功能紊乱[22]。另外一项基于网络药理学和体外实验的研究表明, 芦丁可能通过抑制 AGE-RAGE 信号通路来减轻咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠皮肤炎症症状, 芦丁是决银颗粒的主要成分, 有改善皮肤损伤和抑制细胞增殖的作用, 在临床上用于治疗银屑病[23]。由此推测, S100A4 对 AGE-RAGE 信号通路的调控在靶向治疗银屑病及其并发症方面具有广阔的前景。

此外, 本研究还发现 S100A4 结合破骨细胞分化相关基因。既往研究发现, 约 30% 的患者会出现银

屑病关节炎,这是一种由破骨细胞介导的破坏性关节疾病[24]。据报道,与健康对照相比,银屑病关节炎患者破骨细胞的激活和骨吸收选择性增强[25]。S100A4对破骨细胞功能的调节已在类风湿关节炎、牙周炎等炎症性疾病中作了相应的研究,表明S100A4在骨稳态的炎症调节中扮演了关键角色[26][27],然后这种功能在银屑病中目前未发现有关的报道。因此,我们的研究进一步支持了S100A4调节破骨细胞功能的观点,为揭示S100A4如何影响银屑病关节炎发生发展中的分子机制提供了新的视角。

总之,我们的研究表明S100A4对银屑病炎症的发生具有潜在的调控作用。目前,S100A4作为一种关键的炎症介质在银屑病中的研究很少,我们的研究可能为进一步揭示银屑病的致炎机制提供新的见解。在本研究中,我们在HaCat细胞模型中进行了验证,但在临床样本和动物模型中验证实验也很重要。未来的研究中,有必要扩大样本量,弥补研究的局限性,继续探索S100A4在银屑病发病中的奥秘。

资助项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目(2022D01D52)。

参考文献

- [1] Wu, Y., Zhang, W. and Gunst, S.J. (2020) S100A4 Is Secreted by Airway Smooth Muscle Tissues and Activates Inflammatory Signaling Pathways via Receptors for Advanced Glycation End Products. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **319**, L185-L195. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00347.2019>
- [2] D'Ambrosi, N., Milani, M. and Apolloni, S. (2021) S100A4 in the Physiology and Pathology of the Central and Peripheral Nervous System. *Cells*, **10**, Article No. 798. <https://doi.org/10.3390/cells10040798>
- [3] Ma, J.Y., Shao, S. and Wang, G. (2020) Antimicrobial Peptides: Bridging Innate and Adaptive Immunity in the Pathogenesis of Psoriasis. *Chinese Medical Journal (England)*, **133**, 2966-2975. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001240>
- [4] Ambartsumian, N., Klingelhofer, J. and Grigorian, M. (2019) The Multifaceted S100A4 Protein in Cancer and Inflammation. *Methods in Molecular Biology*, **1929**, 339-365. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9030-6_22
- [5] Zibert, J.R., Skov, L., Thyssen, J.P., et al. (2010) Significance of the S100A4 Protein in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, **130**, 150-160. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.206>
- [6] Vicic, M., Kastelan, M., Brajac, I., et al. (2021) Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11574. <https://doi.org/10.3390/ijms22111574>
- [7] Peng, A., Lu, F., Xing, J., et al. (2022) Psoriatic Dermal-Derived Mesenchymal Stem Cells Induced C3 Expression in Keratinocytes. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **15**, 1489-1497. <https://doi.org/10.2147/CCID.S363737>
- [8] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 中国银屑病生物制剂治疗指南(2021)[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(12): 1033-1047.
- [9] Castello, A., Fischer, B., Eichelbaum, K., et al. (2012) Insights into RNA Biology from an Atlas of Mammalian mRNA-Binding Proteins. *Cell*, **149**, 1393-1406. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.04.031>
- [10] Hentze, M.W., Castello, A., Schwarzl, T., et al. (2018) A Brave New World of RNA-Binding Proteins. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 327-341. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.130>
- [11] Gebauer, F., Schwarzl, T., Valcarcel, J., et al. (2021) RNA-Binding Proteins in Human Genetic Disease. *Nature Reviews Genetics*, **22**, 185-198. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00302-y>
- [12] 窦进法. 基于转录组测序的银屑病基因表达研究[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [13] Yao, X., Zhu, Z., Manandhar, U., et al. (2022) RNA-Seq Reveal RNA Binding Protein GNL3 as a Key Mediator in the Development of Psoriasis Vulgaris by Regulating the IL23/IL17 Axis. *Life Sciences*, **293**, Article ID: 119902. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119902>
- [14] Chhabra, S., Dogra, S., Sharma, K., et al. (2022) Recent Update on Immunopathogenesis of Psoriasis. *Indian Journal of Dermatology*, **67**, 360-373.
- [15] Tomcik, M., Palumbo-Zerr, K., Zerr, P., et al. (2015) S100A4 Amplifies TGF- β -Induced Fibroblast Activation in Systemic Sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**, 1748-1755. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204516>
- [16] 万新, 曾三武. 单味中药调控 MAPK 信号通路在银屑病中的研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2650-2656.

-
- [17] Xu, Q., Sheng, L., Zhu, X., *et al.* (2023) Jingfang Granules Exert Anti-Psoriasis Effect by Targeting MAPK-Mediated Dendritic Cell Maturation and PPARgamma-Mediated Keratinocytes Cell Cycle Progression *in Vitro* and *in Vivo*. *Phytomedicine*, **117**, Article ID: 154925. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154925>
- [18] Cerezo, L.A., Remakova, M., Tomcik, M., *et al.* (2014) The Metastasis-Associated Protein S100A4 Promotes the Inflammatory Response of Mononuclear Cells via the TLR4 Signalling Pathway in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, **53**, 1520-1526. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu031>
- [19] 李蝉秀. 银屑病伴发糖尿病的危险因素分析及中药治疗本病的用药规律研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [20] 张玲玲, 陆昊维, 谷金鹏, 等. 银屑病与糖尿病相关性研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2022, 51(5): 313-316.
- [21] Walke, P.B., Bansode, S.B., More, N.P., *et al.* (2021) Molecular Investigation of Glycated Insulin-Induced Insulin Resistance via Insulin Signaling and AGE-RAGE Axis. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Basis of Disease*, **1867**, Article ID: 166029. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.166029>
- [22] 杨超茅, 杨志新, 马晓玲. AGEs-RAGE 信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展[J]. 中医学报, 2019, 34(256): 1864-1868.
- [23] Wang, M., Ma, X., Gao, C., *et al.* (2023) Rutin Attenuates Inflammation by Downregulating AGE-RAGE Signaling Pathway in Psoriasis: Network Pharmacology Analysis and Experimental Evidence. *International Immunopharmacology*, **125**, Article ID: 111033. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111033>
- [24] Lin, S.H., Ho, J.C., Li, S.C., *et al.* (2020) Upregulation of MiR-941 in Circulating CD14+ Monocytes Enhances Osteoclast Activation via WNT16 Inhibition in Patients with Psoriatic Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 4301. <https://doi.org/10.3390/ijms21124301>
- [25] Lin, S.H., Ho, J.C., Li, S.C., *et al.* (2019) MiR-146a-5p Expression in Peripheral CD14(+) Monocytes from Patients with Psoriatic Arthritis Induces Osteoclast Activation, Bone Resorption, and Correlates with Clinical Response. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, 110. <https://doi.org/10.3390/jcm8010110>
- [26] Erlandsson, M.C., Svensson, M.D., Jonsson, I.M., *et al.* (2013) Expression of Metastasin S100A4 Is Essential for Bone Resorption and Regulates Osteoclast Function. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1833**, 2653-2663. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.020>
- [27] Mah, S.J., Lee, J., Kim, H., *et al.* (2015) Induction of S100A4 in Periodontal Ligament Cells Enhances Osteoclast Formation. *Archives of Oral Biology*, **60**, 1215-1221. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.05.014>