

Rola interleukiny 35 w układzie immunologicznym i jej udział w chorobach nowotworowych, wirusowych i autoimmunologicznych

THE ROLE OF INTERLEUKIN 35 IN THE IMMUNE SYSTEM AND ITS INVOLVEMENT IN CANCER, VIRAL AND AUTOIMMUNE DISEASES

DR N.MED. KATARZYNA LESZKO-APUNIEWICZ¹, MGR MAGDALENA ŁOZOWICKA¹, MGR ANNA DĄBROWSKA¹, DR HAB. N. MED. BEATA ŻELAZOWSKA-RUTKOWSKA^{1*}

1.Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatricznej. Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok

* Autor korespondencyjny

Streszczenie

IL-35 jest heterodimeryczną cytokiną należącą do grupy IL-12. Składa się z dwóch łańcuchów α i β i wykazuje głównie działanie immunosupresyjne. IL-35 wytwarzana jest m. in. przez limfocyty T regulatorowe, limfocyty B regulatorowe, komórki dendrytyczne oraz makrofagi. IL-35 odpowiada za modulowanie wrodzonej oraz nabytej odpowiedzi immunologicznej wykazując zarówno działanie ochronne jak i przyczynia się do rozwoju chorób. IL-35 wydaje się być obiecującym parametrem w diagnostyce chorób autoimmunologicznych, nowotworów, ale także infekcji bakteryjnych czy wirusowych.

Słowa kluczowe: interleukina 35, układ odpornościowy, choroby wirusowe

Summary

IL-35 is a heterodimeric cytokine belonging to the IL-12 group. It consists of two chains α and β and has mainly immunosuppressive effects. IL-35 is produced, among others, by regulatory T cells, regulatory B cells, dendritic cells and macrophages. IL-35 is responsible for modulating the innate and adaptive immune response, having both a protective effect and contributing to the development of diseases. IL-35 seems to be a promising parameter in the diagnosis of many diseases, e.g. autoimmune diseases, cancer, but also bacterial and viral infections.

Key words: interleukin 35, immune system, viral diseases

© *Alergia Astma Immunologia* 2026, 31(1): 7-15

www.alergia-astma-immunologia.pl

Przesłano: 28.01.2026

Recenzja: 18.02.2026

Zaakceptowano: 09.04.2026

Licencje Creative Commons: To jest artykuł w otwartym dostępie, rozpowszechniany na warunkach Creative Commons Uznanie autorstwa-Użycie niekomercyjne-Na tych samych warunkach 4.0 Międzynarodowe (CC BY -NC -SA 4.0). Licencja (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Beata Żelazowska-Rutkowska

Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatricznej. Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok

e-mail: beata.zelazowska@umb.edu.pl



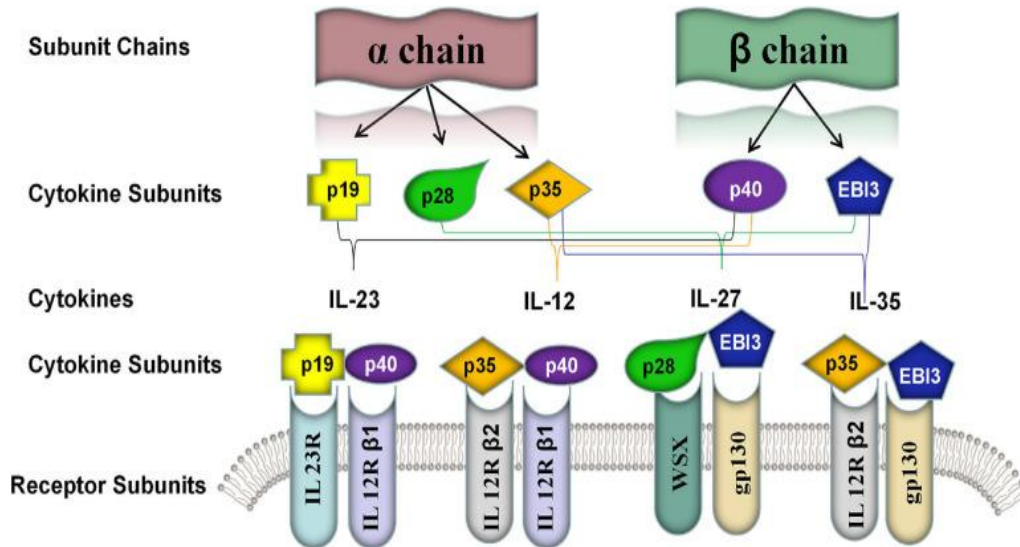
Rodzina IL-12

Interleukiny (IL) są to białka sygnałowe tworzące grupę cytokin. Syntetyzowane są głównie przez leukocyty i odgrywają rolę w komunikacji pomiędzy komórkami układu odpornościowego poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami [1].

Ze względu na heterodimerską budowę wyróżniającą się rodziną interleukin jest rodzina IL-12. Należą do niej: IL-12, IL-23, IL-27, IL-35, IL-39. Zostały one zaklasyfikowane do rodziny IL-12 na podstawie posiadania wspólnych łańcuchów dla receptorów i ligandu. Każda cytokina składa się z dwóch

podjednostek: α i β (Rycina 1). Ich funkcje zależą głównie od komórek przez które są one wydzielane oraz receptorów z którymi się łączą [2,3].

Z rodziny IL-12 wyróżniającą się cytokiną jest IL-35, która charakteryzuje się właściwościami przeciwzapalnymi [4]. W przypadku IL-35 łańcuchami α mogą być: p19 kodowane przez IL-23a, p28 kodowane przez IL-27 oraz p35 kodowane przez IL-12. Wśród łańcuchów β można wyróżnić p40 kodowane przez IL-12a oraz białko genu 3 indukowanego wirusem EBV (Ebi3). Pozostałe cytokiny: IL-12, IL-23 i IL-39 wykazują działanie wyłącznie prozapalne [5] (Tabela 1).



Rycina 1. Interleukiny należące do rodziny IL-12 posiadające wspólne jednostki oraz odpowiadające im receptory [6].

Tabela 1. Charakterystyka rodziny IL-12 [4, 7, 8]

| Interleukina | Budowa (skład podjednostek, łańcuchy α/β) | Receptor | Główny aktywowany szlak sygnałowy | Główne komórki wytwarzające | Komórki docelowe | Główne właściwości |
|--------------|---|--------------------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------|--|
| IL-12 | p35/p40 | IL-12R β 1 IL-12R β 2 | STAT4 | komórki dendrytyczne, makrofagi, monocyty, limfocyty B | limfocyty T, komórki NK | - właściwości prozapalne - indukuje wytwarzanie IFN- γ przez limfocyty T i komórki NK - aktywacja i różnicowanie limfocytów Th1 |

| | | | | | | |
|-------|----------|----------------------------|-------------|---|--|--|
| | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> - wspomaga dojrzewanie komórek dendrytycznych (DC) - indukcja cytotoxyczności |
| IL-23 | p19/p40 | IL-12R β 1 IL-23R | STAT3/STAT4 | komórki dendrytyczne, makrofagi | limfocyty T, komórki NK, makrofagi, monocyty, eozynofile | <ul style="list-style-type: none"> - właściwości prozapalne - aktywacja limfocytów Th17 - indukuje ekspresję IL-23R (dodatnie sprzężenie zwrotne, \uparrow ekspresji IL-23) - aktywacja komórek NK - regulacja produkcji przeciwciał |
| IL-27 | p28/EBI3 | gp130 WSX-1 | STAT1/STAT3 | komórki dendrytyczne, makrofagi, | limfocyty T, komórki NK, | <ul style="list-style-type: none"> - właściwości prozapalne - hamowanie odpowiedzi immunologicznej - modulowanie proliferacji limfocytów T - hamuje rozwój limfocytów Th17 - sprzyja różnicowaniu komórek Th1 |
| IL-35 | p35/EBI3 | gp130 IL-12R β 2 | STAT1/STAT4 | limfocyty Treg, monocyty, komórki śródbłonna naczyń, komórki mięśni gładkich, | limfocyty T, komórki NK | <ul style="list-style-type: none"> - hamuje proliferację limfocytów T - zwiększa produkcję IL-10 - zwiększa proliferację limfocytów Treg |

| | | | | | | |
|-------|----------|----------------|-------------|---------------------|--|--|
| | | | | komórki nabłonka | | |
| IL-39 | p19/Ebi3 | gp130 IL23R | STAT1/STAT3 | limfocyty B | | - prawdopodobnie działanie prozapalne |

Budowa i wydzielanie IL-35

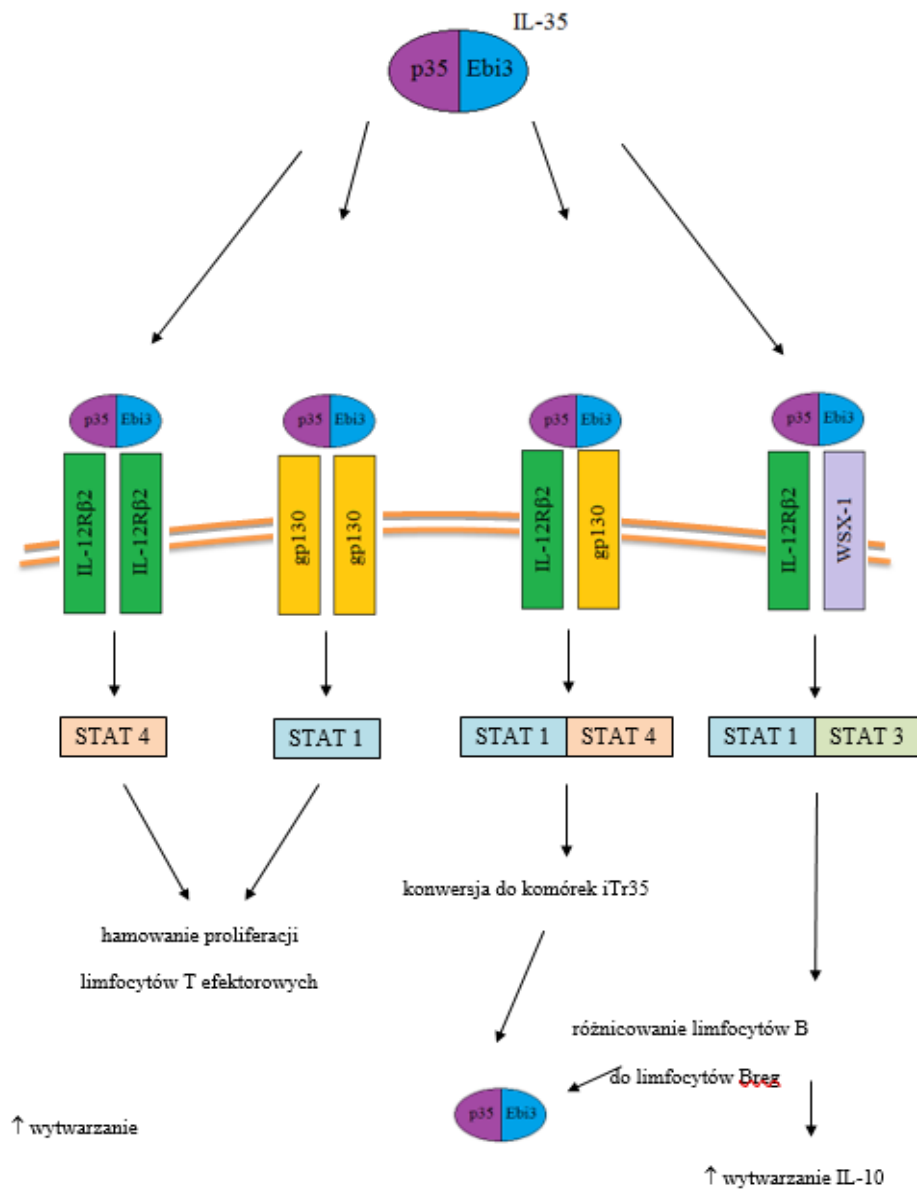
IL-35 po raz pierwszy została opisana w 2007 roku, chociaż pierwsze informacje o tym heterodimerskim kompleksie pojawiły się w 1997 roku [9]. Cytokina ta zbudowana jest z podjednostek α - p35 i β - Ebi3. Podjednostka p35 o masie 35 kDa, została po raz pierwszy opisana jako komponent czynnika stymulującego komórki NK, nazwanego później IL-12. Ekspresja p35 jest zależna od zewnętrznych i wewnętrznych regulacji potranslacyjnych [4].

Druga podjednostka – Ebi3 (*Epstein-Barr-virus-induced gene 3*) jest glikoproteiną o masie 34 kDa, której ekspresję wykazano na limfocytach B pacjentów zakażonych wirusem EBV w warunkach *in vitro* [10]. Dodatkowo Ebi3 może być nośnikiem i wykazywać autokryne działanie oraz odgrywać ważną rolę w różnicowaniu limfocytów B i T pomocniczych (Th). Wykazano, że Ebi3 wspomaga różnicowanie limfocytów Th1, Th17 i T regulatorowych (Treg), zaś łącząc się z podjednostką p35 hamuje różnicowanie limfocytów Th1 oraz Th17 [11].

Za produkcję i wydzielanie IL-35 odpowiadają głównie limfocyty Treg. Limfocyty te nie wykazują ekspresji pozostałych łańcuchów α rodziny IL-12 (p19 i p28), powodując tym samym, że IL-35 jest jedyną cytokiną syntetyzowaną przez limfocyty Treg [4, 9]. Zdolność do wydzielania IL-35 stwierdzono wśród limfocytów B regulatorowych (Breg), komórek dendrytycznych, makrofagów oraz w mniejszym stopniu przez monocyty, aktywne komórki śródbłonka i komórki mięśni gładkich [12].

Receptory IL-35

IL-35 zdolna jest do łączenia się z czterema receptorami zbudowanymi z podjednostek: gp130, IL-12R β 2 i WSX-1. Podjednostka gp130 ulega ekspresji na wszystkich komórkach, a podjednostka IL-12R β 2 głównie na aktywowanych komórkach NK i limfocytach T, a w mniejszej stopniu na DC i limfocytach B [13]. Połączenie IL-35 z odpowiednimi receptorami powoduje aktywację szlaków sygnałowych poprzez białka STAT (*Signal transducer and activator of transcription*) wywołując odmienny skutek. Wiązanie IL-35 z receptorem gp130/gp130 aktywuje STAT1, IL-12R β 2/IL-12R β 2 aktywuje STAT4, IL-12R β 2/gp130 indukuje STAT1/STAT4, a z IL-12R β 2/WSX-1 pobudza STAT1/STAT3 (Rycina 2) [5, 14].



Rycina 2. Schemat sygnałowy IL-35 [4, 18].

Działanie IL-35

IL-35 wytwarzana jest przez kilka typów komórek odpornościowych, między innymi przez limfocyty T regulatorowe, limfocyty B regulatorowe, komórki dendrytyczne oraz makrofagi. Pomimo podobieństw w budowie cytokin z grupy IL-12, IL-35 w przeciwieństwie do innych cytokin należących do tej samej grupy wykazuje działanie immunosupresyjne [4]. IL-35 odgrywa ważną rolę w modulowaniu zarówno wrodzonej jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej. W niektórych przypadkach IL-35 wykazuje rolę ochronną, natomiast może także przyczynić się do rozwoju przewlekłych infekcji. Wykazano, że różne populacje komórek reagują na IL-35 w odmienny sposób. Różnice dotyczą przede wszystkim wykorzystywania receptora

dla IL-35 oraz dalsze przekazywania sygnału przez komórki T i B.

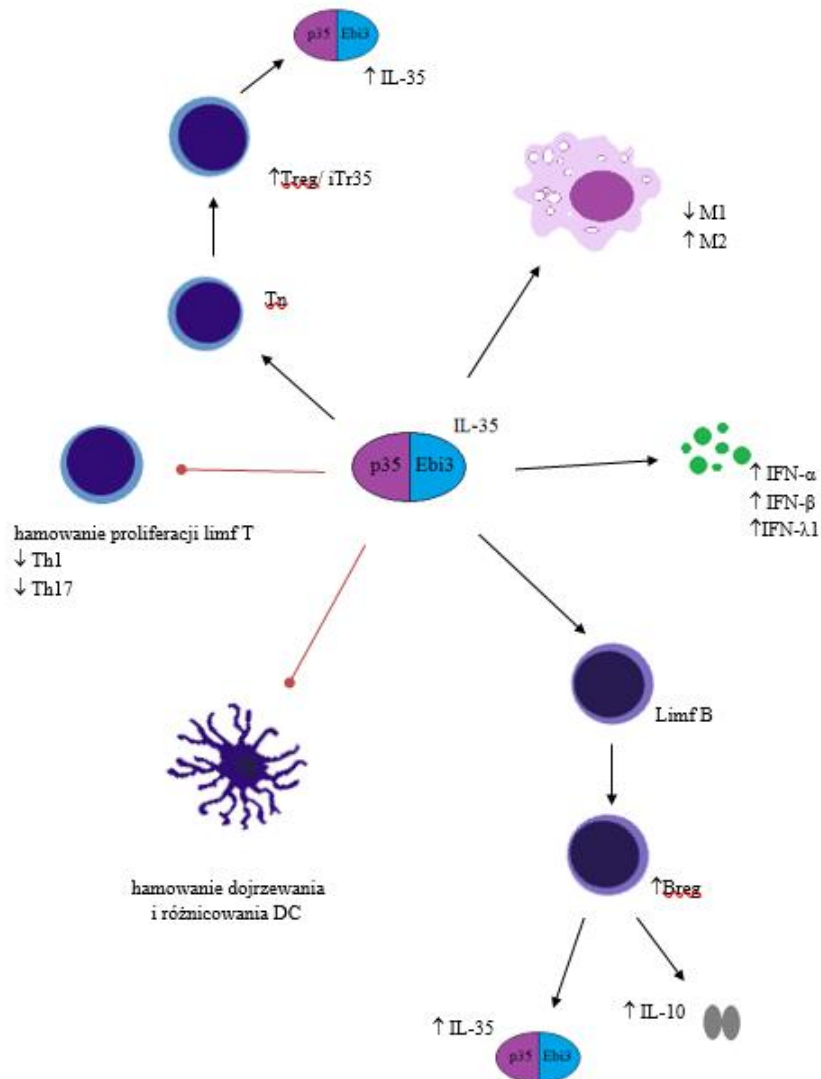
Także w populacjach innych komórek można zauważyć znaczące różnice. Badania pokazują, że IL-35 może być cytokiną przeciwzapalną indukowaną przez cytokiny prozapalne wytwarzane w innych komórkach niż komórki T. Wśród tych komórek możemy wyróżnić np. komórki nowotworowe, komórki mięśni gładkich, czy monocyty [6,17].

Rola IL-35 w układzie immunologicznym

Do podstawowych zadań IL-35 należy regulacja odpowiedzi zapalnej. IL-35 odpowiada za kontrolę proliferacji limfocytów T. Wzrost stężenia IL-35 działa hamująco na ich dojrzewanie [15, 16]. Reguluje ona

odporność humoralną poprzez oddziaływanie na limfocyty T pomocnicze. IL-35 obniża populację tych limfocytów przez co słabiej oddziałują na produkcję przeciwciał przez limfocyty B. Cytokina ta hamuje różnicowanie limfocytów Th1 i Th17 oraz osłabia ich działanie. Dodatkowo IL-35 ma zdolność do różnicowania naiwnych limfocytów T w limfocyty Treg (limfocyty iTreg), powodując wzrost ich liczby oraz nasilając efekt supresyjny [15]. Cytokina ta oddziałuje także na limfocyty B powodując przekształcanie ich do

limfocytów Breg, które produkują IL-10, a także IL-35 [16]. Może hamować również dojrzewanie i różnicowanie komórek dendrytycznych. Ponadto zmniejsza liczbę makrofagów prozapalnych (M1), a zwiększa liczbę makrofagów przeciwzapalnych (M2) [17]. IL-35 może również nasilać ekspresję interferonów: IFN- α , IFN- β i IFN- λ 1 (Rycina 3) [15].



DC – komórki dendrytyczne; Limf B – limfocyty B; Breg – limfocyt B regulatorowy; limf T – limfocyty T; Tn – limfocyty naiwne; Treg – limfocyty regulatorowe; Th1 – limfocyty T pomocnicze 1; Th17 – limfocyty T pomocnicze 17; M1 – makrofagi typu M1; M2 – makrofagi typu M2; ● – efekt hamujący; ← = efekt pobudzający/aktywujący

Rycina 3. Oddziaływanie IL-35 na komórki układu odpornościowego [13, 16, 17].

Udział IL-35 w przebiegu wybranych chorób

Za podwyższony poziom IL-35 w chorobach nowotworowych są odpowiedzialne limfocyty Treg oraz komórki DC [13]. Właściwości IL-35 mogą sprzyjać rozwojowi i progresji nowotworu przez tworzenie immunosupresyjnego środowiska. Efekt ten nasilony jest

przede wszystkim przez komórki nowotworowe i komórki zrębowe, które odpowiedzialne są za dodatkowe wytwarzanie IL-35 [19, 20]. IL-35 hamuje przeciwnowotworowe działanie i różnicowanie limfocytów T, komórek NK, zwiększa akumulację komórek szpikowych oraz wzmacnia angiogenezę nowotworu, poprzez indukowanie ekspresji czynnika

wzrostu śródbłonka naczyń VEGF (*vascular endothelial growth factor*), prowadząc do rozwoju chorób nowotworowej [12]. Dodatkowo IL-35 powoduje wzrost wydzielania cytokiny IL-6 i G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*), a hamuje IFN- γ [20].

IL-35 może odgrywać istotną rolę w procesach patofizjologicznych chorób wątroby. Dane literaturowe wskazują związek pomiędzy IL-35, a przebiegiem chorób wątroby o podłożu wirusowym np. HBV (*hepatitis B virus*), HCV (*hepatitis C virus*) [21]. Podwyższone stężenie IL-35 zaobserwowano w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B (WZW typu B), prowadzące do zaburzenia równowagi w odpowiedzi immunologicznej i dodatnio koreluje z ciężkim przebiegiem tej choroby [5]. W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B IL-35 może wpłynąć na równowagę między Treg a Th 17, indukcję wyczerpania efektorowych komórek T, a także stymulację transkrypcji i replikacji HBV [6]. Podwyższone stężenie IL-35 wykazano w zakażeniu HCV, gdzie IL-35 ze względu na swoje właściwości może zarówno indukować zakażenie poprzez tłumienie odpowiedzi immunologicznej, jak również chronić wątrobę przed jej uszkodzeniem, zmniejszając poziom cytokin prozapalnych [21]. Inne badania wykazały, że u pacjentów z mononukleozą zakaźną i jednoczesnym zapaleniem wątroby poziom IL-35 znacznie wzrasta w przeciwieństwie do pacjentów z mononukleozą zakaźną (IM) ale bez stanu zapalnego wątroby. Sugeruje to, że IL-35 wpływa hamująco na cytotoksyczność limfocytów CD8+ u osób chorych na IM. Można podejrzewać, że wzrost IL-35 na znaczny wpływ za zapobieganie rozwojowi zapalenia wątroby wywołanego przez limfocyty CD8+ u chorych na mononukleozę [22].

W przewlekłych chorobach zapalnych oraz zakażeniach bakteryjnych poziom stężenia IL-35 może wzrosnąć równolegle z innymi cytokinami zapalnymi np. IL-17, IL-25 [16]. Zaburzone wydzielanie IL-35 lub jej niedobór może prowadzić do progresji i nasilenia chorób zapalnych np. zwłóknienia wątroby, zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (Tabela 2) [13].

Inni autorzy przeprowadzili badania mające na celu ocenę poziomu IL-35 w przebiegu sepsy. Stwierdzono, że stężenie IL-35 u osób chorych było znacznie wyższe w porównaniu do osób zdrowych, zaś poziom IL-35 dodatnio korelował z ciężkością choroby [14]. Poziom IL-35 porównano z innymi parametrami zapalnymi i wykazano, że IL-35 charakteryzuje się lepszą skutecznością diagnostyczną we wczesnym etapie sepsy niż parametry takie jak: prokalcytonina, CRP, WBC. Wyniki te wskazują, że IL-35 może być wykorzystana jako nowy marker we wczesnej diagnostyce sepsy [23].

IL-35 może ograniczać występowanie zaburzeń alergicznych poprzez zdolność hamowania proliferacji limfocytów Th17 i Th2, które są zaangażowane w patogenezę reakcji alergicznych. Produkowana przez limfocyty Treg IL-35 może hamować alergiczną nadreaktywność dróg oddechowych zależną od limfocytów Th17 i zmniejszać poziom prozapalnej IL-17. W alergicznym nieżycie nosa, IL-35 łagodzi objawy alergiczne wywołane przez nieprawidłowe różnicowanie limfocytów Th2, które wytwarzają podwyższone ilości cytokin: IL-4, IL-5 oraz IL-13 [16]. Działanie IL-35 widoczne jest również w chorobach o podłożu autoimmunologicznym np.: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, łuszczyca, cukrzyca typu 1 (Tabela 2).

Tabela 2. Poziom IL-35 w przebiegu wybranych chorób.

| Nowotwór płuc | podwyższony | poziom IL-35 jest proporcjonalna do stadium nowotworu [24, 25] |
|-------------------------------------|-------------|---|
| Rak jelita grubego | obniżony | brak IL-35 silnie koreluje z przerzutami nowotworu [26] |
| Rak piersi | podwyższony | odwrotna korelacja między ekspresją IL-35 a przeżyciem/ różnicowaniem nowotworu potencjalny biomarkerpredykacyjny u pacjentów z rakiem piersi po operacji [27] |
| Niedrobnokomórkowy rak płuc | podwyższony | poziom koreluje z czynnikami prognostycznymi m.in. przerzutami do węzłów chłonnych, różnicowaniem nowotworu, całkowitym czasem przeżycia pacjentów [24] |
| Cukrzyca | obniżony | w mysich modelach leczenie IL-35 hamowało autoimmunizację komórek β i hamowało rozwój jawnej cukrzycy [28] |
| Przewlekłe WZW typu B | podwyższony | dotąd koreluje z ciężkością choroby [6] |
| WZW typu C | podwyższony | może powodować przewlekłe zakażenie [29] |
| Marskość wątroby | obniżony | ujemnie koreluje z klasyfikacją niewydolności wątroby Child-Pugh [29] |
| Miażdżyca | obniżony | w mysich modelach egzogenne leczenie IL-35 zmniejsza zmiany miażdżycowe [14] |
| Sepsa | podwyższony | poziom IL-35 dodatnio koreluje z ciężkością sepsy; potencjalny biomarker w diagnostyce sepsy [14, 23] |
| Astma alergiczna | obniżony | zwiększony poziom limfocytów T Th2 i Th17, podwyższony poziom IL-4 i IL-17 [16] |
| Toczeń rumieniowaty układowy | obniżony | poziom IL-35 ujemnie koreluje ze wskaźnikami aktywności choroby [30] |
| Pierwotny Zespół Sjögrena | obniżony | większość pacjentów z niskim poziomem IL-35 wykazuje aktywną postać choroby [31] |

Bibliografia

- Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol* 2012;13:722-728.
- Tait Wojno ED, Hunter CA, Stumhofer JS. The Immunobiology of the Interleukin-12 Family: Room for Discovery. *Immunity* 2019;50:851-870.
- Hildenbrand K, Aschenbrenner I, Franke FC i wsp. Biogenesis and engineering of interleukin 12 family cytokines. *Trends Biochem Sci* 2022;47:936-949.
- Ye C, Yano H, Workman CJ i wsp. Interleukin-35: Structure, Function and Its Impact on Immune-Related Diseases. *J Interferon Cytokine Res* 2021;41:391-406.
- Aparicio-Siegmund S, Moll JM, Lokau J i wsp. Recombinant p35 from bacteria can form Interleukin (IL-)12, but Not IL-35. *PLoS One* 2014;9:e107990.
- Li X, Liu X, Wang W i wsp. IL-35: A Novel Immunomodulator in Hepatitis B Virus-Related Liver Diseases. *Front Cell Dev Biol* 2021,11: 614847.

7. Ying L, Gong L, Meng S i wsp. Circulating interleukin-39 as a potential biomarker for rheumatoid arthritis diagnosis. *Clin Biochem* 2023;119:110616.
8. Yang M, Zhang CY. Interleukins in liver disease treatment. *World J Hepatol* 2024;16:140-145.
9. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT i wsp. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 2007;450:566-569.
10. Devergne O, Birkenbach M, Kieff E. Epstein-Barr virus-induced gene 3 and the p35 subunit of interleukin 12 form a novel heterodimeric hematopoietin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:12041-12046.
11. Ma N, Fang Y, Xu R i wsp. Ebi3 promotes T- and B-cell division and differentiation via STAT3. *Mol Immunol* 2019;107:61-70.
12. Kourko O, Seaver K, Odoardi N i wsp, Gee K. IL-27, IL-30, and IL-35: A Cytokine Triumvirate in Cancer. *Front Oncol* 2019;9:969.
13. Yazdani Z, Rafiei A, Golpour MS i wsp. IL-35, a double-edged sword in cancer. *J Cell Biochem* 2020;121:2064-2076.
14. Li X, Fang P, Yang WY i wsp. IL-35, as a newly proposed homeostasis-associated molecular pattern, plays three major functions including anti-inflammatory initiator, effector, and blocker in cardiovascular diseases. *Cytokine* 2019;122:154076.
15. Ye J, Wang Y, Wang Z i wsp. Roles and Mechanisms of Interleukin-12 Family Members in Cardiovascular Diseases: Opportunities and Challenges. *Front Pharmacol* 2020;11:129.
16. Teymouri M, Pirro M, Fallarino F i wsp. IL-35, a hallmark of immune-regulation in cancer progression, chronic infections and inflammatory diseases. *Int J Cancer* 2018;143:2105-2115.
17. Zysk W, Gleń J, Trzeciak M. Current Insight into the Role of IL-35 and Its Potential Involvement in the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 2022;23:15709.
18. Wang RX, Yu CR, Dambuza IM i wsp. Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease. *Nat Med* 2014;20:633-641.
19. Yi P, Yu W, Xiong Y i wsp. IL-35: New Target for Immunotherapy Targeting the Tumor Microenvironment. *Mol Cancer Ther* 2024;23:148-158.
20. Liu K, Huang A, Nie J i wsp. IL-35 Regulates the Function of Immune Cells in Tumor Microenvironment. *Front Immunol* 2021;12:683332.
21. Hu S, Lian PP, Hu Y i wsp. The Role of IL-35 in the Pathophysiological Processes of Liver Disease. *Front Pharmacol* 2021;11:569575.
22. GaoY, Li, L, Hu X. Interleukin-35 has a Protective Role in Infectious Mononucleosis-Induced Liver Inflammation Probably by Inhibiting CD8+ T Cell Function. *ArchImmunol Ther Exp* 2022,70:25-30.
23. Du WX, He Y, Jiang HY i wsp. Interleukin 35: A novel candidate biomarker to diagnose early onset sepsis in neonates. *Clin Chim Acta* 2016;462:90-95.
24. Hao Y, Dong H, Li W i wsp. The Molecular Role of IL-35 in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2022;12:874823.
25. Li Z, Zhu L, Zheng H i wsp. Serum IL-35 levels is a new candidate biomarker of cancer-related cachexia in stage IV non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2022;13:716-723.
26. Zhang J, Mao T, Wang S i wsp. Interleukin-35 expression is associated with colon cancer progression. *Oncotarget* 2017;8:71563-71573.
27. Ma Y, Su H, Wang X i wsp. The role of IL-35 and IL-37 in breast cancer - potential therapeutic targets for precision medicine. *Front Oncol* 2022;12:1051282
28. Zhang SM, Liang J, Xia JP i wsp. Interleukin 35: protective role and mechanism in type 1 diabetes. *Cent Eur J Immunol* 2023;48:48-53.
29. Hu S, Lian PP, Hu Y i wsp. The Role of IL-35 in the Pathophysiological Processes of Liver Disease. *Front Pharmacol* 2021;11:569575.
30. Sakkas LI, Mavropoulos A, Perricone C i wsp. IL-35: a new immunomodulator in autoimmune rheumatic diseases. *Immunol Res* 2018;66:305-312.
31. Su LC, Liu XY, Huang AF i wsp. Emerging role of IL-35 in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2018;17:665-673.