

文章编号 :1004-0374(2010)06-0539-07

## IL-27 : 保持免疫平衡的重要因子

夏思源, 赵立青, 吴震洲, 尹芝南\*

(南开大学生命科学学院, 天津 300071)

**摘要:** 由 EBI-3 和 p28 组成的 IL-27 是 IL-12 家族的新成员, 主要来源于树突状细胞(dendritic cells, DCs)的分泌。当 DCs 表面的 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 受到外界信号刺激的时候, 通过激活下游因子 MyD88、IRF3、c-Rel 以及 JNK 等通路介导 IL-27 表达。IL-27 受体由 WSX-1 和 gp130 两个亚基组成, 表达于多种免疫细胞和非免疫细胞表面。IL-27 对这些细胞的发育、分化和功能都发挥着不可或缺的作用。IL-27 与其受体结合后, 通过激活下游的 STAT1/STAT3 途径诱导 naïve T 细胞向 Th1 方向分化, 同时抑制其向 Th2、Th17 和 Foxp3<sup>+</sup> Treg 方向分化。B 细胞抗体类型的转换、DCs 表面共刺激分子的表达和促进 Th1 反应的能力也受到 IL-27 的调节。另外, IL-27 还可以诱导一些非免疫细胞的表面表达 MHC 分子, 使其具有抗原呈递的功能。更具有临床意义的是, IL-27 在许多感染性疾病、自身免疫病和肿瘤中都发挥了重要作用, 是相关疾病潜在的作用靶点。

**关键词:** IL-27 ; 树突状细胞 ; T 细胞 ; B 细胞 ; 疾病

**中图分类号:** R392.11 **文献标识码:** A

## IL-27: important factor to keep immune balance

XIA Si-yuan, ZHAO Li-qing, WU Zhen-zhou, YIN Zhi-nan\*

(College of Life Science, Nankai University, Tianjin 300071, China)

**Abstract :** IL-27 is a new member of IL-12 family, a heterodimer of EBI-3 and p28, which is mainly secreted by dendritic cells (DCs). When the Toll-like receptors on the surface of DCs are stimulated, their downstream factor MyD88, IRF3, c-Rel and JNKs are activated and induce IL-27 expression. IL-27 receptor, which is composed by WSX-1 and gp130, is expressed by lots of immunocytes or non-immunocytes. IL-27 plays an important role on the development, differentiation and function of these cells. IL-27 can induce naïve T cell differentiate to Th1 cells whereas inhibit Th2, Th17 and Foxp3<sup>+</sup> Treg differentiation by activating STAT1/STAT3 pathway. Switch of B cell Ig isoform and DCs co-stimulatory factor expression are also influenced by IL-27. In addition, IL-27 can induce MHC molecules expression on several kinds of non-immunocytes, thus make them get the ability of antigen presentation. In the clinical research, IL-27 plays important roles in plenty kinds of inflammatory diseases, autoimmune diseases and cancers. Therefore, IL-27 may be a new target for the medicines of these diseases.

**Keywords :** IL-27 ; DCs ; T cells ; B cells ; diseases

免疫系统作为人体的天然防线, 在排除异己保护自身方面具有重要的作用。人类的许多疾病都是由于免疫系统的平衡被打破所产生的, 免疫反应过强且持续通常导致炎症和自身免疫性疾病, 而肿瘤的发生则与免疫反应能力低下密切相关。在免疫调节中, 细胞因子扮演了非常重要的角色, 参与免疫细胞的增殖、激活、分化、相互作用以及凋亡过

程。

IL-27 属于 IL-12 家族<sup>[1]</sup>, 这个家族还包括 IL-12、IL-23 和 IL-35, 它们是惟一一种以异二聚体形式存在的细胞因子。IL-12 由 p35 和 p40 两个亚基组

收稿日期 : 2010-05-18 ; 修回日期 : 2010-05-25

\* 通讯作者 : E-mail : yinzn@nankai.edu.cn

成;与之相类似, IL-23 由 p19 和 p40 组成; IL-27 由 p28 和 EB13 组成;而 IL-35 则由 p35 和 EB13 组成。IL-12 家族成员在 T 细胞的分化和维持方面有着重要的作用。

IL-27 主要由激活后的 DCs 产生<sup>[2]</sup>, 它可以反馈作用于 DCs, 促进 DCs 表面共刺激分子的表达以及提高其激活辅助性 T 细胞(Th)的能力。IL-27 也可以直接作用于 naïve CD4<sup>+</sup> T 细胞, 调节其向 Th1 方向分化同时抑制其向 Th2 和 Th17 方向的发育<sup>[3-5]</sup>。IL-27 还具有控制 B 细胞抗体类型转换和抑制巨噬细胞产生炎症因子的功能<sup>[6]</sup>。在抑制性免疫中, 通常认为 IL-27 虽然不能够诱导 Foxp3<sup>+</sup> Treg 的产生, 但是可以促进分泌 IL-10 的 Tr1 细胞的发育和分化<sup>[7, 8]</sup>。

由于 IL-27 在免疫反应和免疫耐受的调节中扮演了不可或缺的角色, 因此在对于临床上许多炎症反应、自身免疫性疾病以及肿瘤等病症的研究中都发现了 IL-27 表达和功能的变化。

这篇综述主要讲述细胞因子 IL-27 及其受体的结构, 其生物学作用以及在临床疾病中的影响。

## 1 IL-27 和 IL-27 受体

IL-27 是 IL-12 家族的新成员<sup>[1]</sup>, 它是一个由 EB13 和 p28 组成的异二聚体, EB13 与 IL-12 的 p40 亚基同源, 在结构上类似于可溶性的细胞因子受体, 而 p28 则与 IL-12 的 p35 亚基类似, 是一个具有四个螺旋的结构<sup>[9, 10]</sup>。IL-27 的两个亚基并不是靠二硫键连接的, 因此它们可以在不同的细胞中独立产生, 之后再结合。EB13 的独立表达在哺乳动物中很常见, 但 p28 独立表达的情况却非常罕见<sup>[1]</sup>。

IL-27 受体也是 1 个异二聚体, 由 WSX-1 和 gp130 两个亚基组成。WSX-1 具有 Ⅱ型细胞因子受体的典型特征, 含有 1 个细胞因子受体同源(CRH)亚基, 两对保守的半胱氨酸残基, 一个 WGEWS 特征基序和 3 个与 Ⅱ型纤连蛋白同源的亚基<sup>[11]</sup>。WSX-1 的一些酪氨酸残基非常保守, 它们给含有 SH2 亚基的蛋白(如磷酸化的 STATs)提供了结合位点, 另外 WSX-1 还含有可以与 JAKs 通路相连接的 MPB1 基序<sup>[12]</sup>。gp130 是 IL-27 和其他多种细胞因子(如 IL-6、IL-11 等)信号转导的重要分子<sup>[13-15]</sup>。IL-27 可以在缺少 gp130 的情况下与 WSX-1 结合, 因此 WSX-1 的 Fc 融合蛋白可以用来中和 IL-27, 但是而可溶性的 gp130 在没有 WSX-1 的情况下却没有中和功能<sup>[11, 15, 16]</sup>。IL-27 及其受体结构见图 1。

IL-27 主要由 DCs 分泌, 某些其他免疫细胞(如巨噬细胞、NK 细胞等)也可以分泌一定量的 IL-27, 但不同的 DCs 亚群产生 IL-27 的能力有所差别。通过 Realtime-PCR 和 ELISA 等方法检测得出: 肝脏 DC 产生高水平的 IL-27, 而脾脏 DC 则产生更多的 IL-12<sup>[17]</sup>, Ⅱ型 DC 也比 Ⅰ型 DC 产生 IL-27 更多<sup>[18]</sup>。当 DCs 表面的 Toll 样受体(TLRs)受到病原体相关分子模式(PAMP)刺激后会分泌 IL-27。其中 TLR2、TLR4 和 TLR9 通路下游的 MyD88 激活, 可以促使 NF- $\kappa$ B 和 PU.1 等结合到 EB13 基因的启动子区, 诱导其大量表达<sup>[2]</sup>; TLR3 和 TLR4 下游的 TRIF 可以激活 IRF3 和 c-Rel, 两者结合到 p28 基因的启动子区, 诱导其表达<sup>[19]</sup>。Ⅰ型 IFN 刺激同样可以通过 IRF1 和 IRF3 途径诱导 p28 表达<sup>[19, 20]</sup>。某些病毒感染之后, TLR3 和 TLR7 受到刺激, 细胞的 JNK 通路激活诱导 p28 表达上调<sup>[21]</sup>。有趣的是, 新生儿的髓系 DC (myeloid DC, mDC)产生的 p28 mRNA 的量远远超过成人, 这种现象很可能是由于新生儿产生的 IL-12 量不足, IL-27 则作为补偿引起 Th1 反应<sup>[22]</sup>。IL-27 同时也能反馈作用于 DC 进而影响其功能。WSX-1 敲除的小鼠中 DC 在体外受到 LPS 刺激后表面分子 CD80/CD86 表达上调, 诱导 Th1 细胞增殖和产生 IFN- $\gamma$  的能力也大大提高<sup>[23]</sup>。

## 2 IL-27 对许多免疫细胞甚至非免疫细胞的分化和功能都产生重要影响

IL-27 能够强烈地诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞增殖, 这种作用是通过诱导 IL-12 敏感性受体产生而实现的<sup>[1, 5]</sup>。IL-27 也能够调节 T 细胞发育, 启动早期激活的 T 细胞的 STAT1 通路, STAT1 的激活进一步诱导 T-bet 的产生和活化, T-bet 诱导早期的 naïve CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th1 分化<sup>[24]</sup>, 促进 Th1 的 IFN- $\gamma$  产生。同时, 在 IL-27 介导的 T-bet 的帮助下, naïve CD4<sup>+</sup> T 细胞对随后的 IL-12 刺激的反应更加敏感<sup>[25]</sup>。在 WSX1 敲除的小鼠中 Th1 功能产生障碍, 不能产生 IFN- $\gamma$ , 但是在感染后期 IFN- $\gamma$  的产量又恢复正常水平<sup>[26]</sup>。因此, IL-27/WSX1 途径仅仅在 Th1 分化初期产生作用。IL-27 也可以通过 STAT1-T-bet 依赖性途径诱导 CD8<sup>+</sup> T 细胞产生 IFN- $\gamma$ <sup>[27]</sup>。同时, IL-27 抑制 naïve CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th2 分化, 并能通过下调 GATA3 的表达抑制 Th2 细胞产生 IL-4、IL-5 和 IL-13<sup>[3]</sup>。另外, IL-27 能够拮抗 TGF- $\beta$  和 IL-6 对 naïve CD4<sup>+</sup> T 细胞的作用, 几乎可以完全地抑制

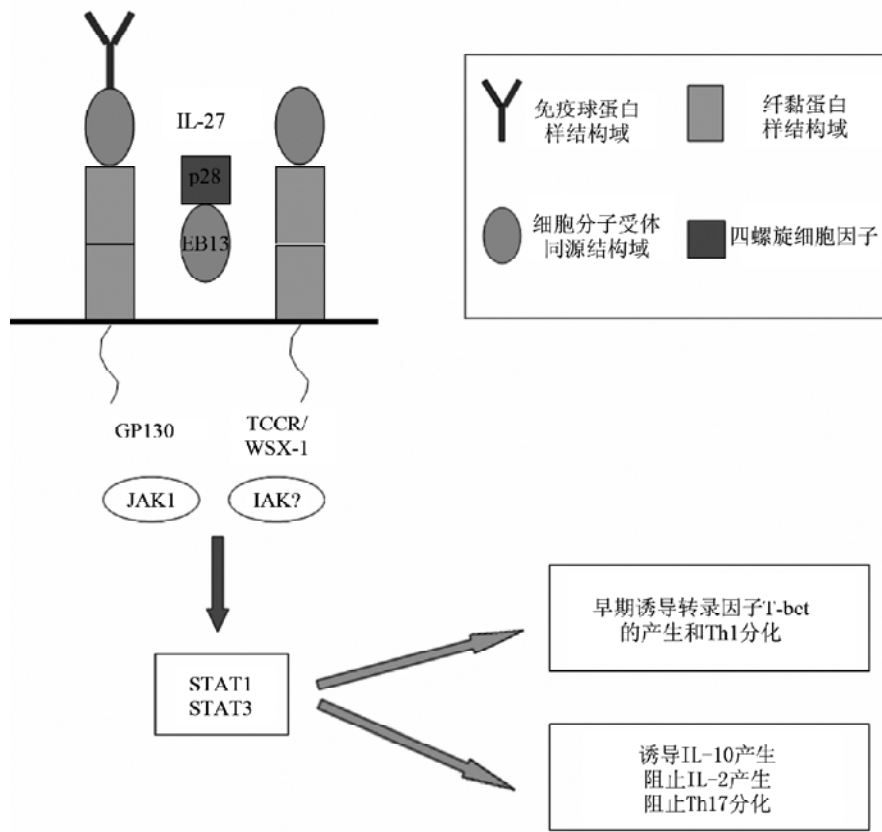


图1 IL-27和IL-27受体结构和主要的信号通路

注: IL-27 结合到其受体上, 通过 JAK1 通路诱导 STAT1/STAT3 表达, 在免疫反应前期和过度免疫反应的抑制方面发挥重要作用。

Th17 的分化产生, 但有趣的是 IL-27 对于已经分化为 Th17 的细胞的功能则极少有或没有影响<sup>[4]</sup>。其原因可能是 IL-27 通过 STAT1 依赖性途径抑制 Th17 特异性转录因子 ROR  $\gamma$ t 的表达, 从而阻止 naïve CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th17 分化, 而并非抑制 Th17 细胞表达 IL-17A 和 IL-17F<sup>[28]</sup>。IL-27 也能够抑制 Foxp3<sup>+</sup> Treg 的分化和作用。在 TGF- $\beta$  诱导 naïve CD4<sup>+</sup> T 细胞分化成 Foxp3<sup>+</sup> Treg 的体系中加入 IL-27, naïve CD4<sup>+</sup> T 细胞则会持续分泌 TNF- $\alpha$  和 IL-2, 进而使 Foxp3<sup>+</sup> Treg 的分化受到抑制。另外, IL-27 也可以启动 STAT3 通路, 并通过该途径抑制 Treg 特征性分子标志 Foxp3、CD25 和 CTLA-4 的表达进而抑制其免疫调节的作用<sup>[7]</sup>。IL-27 可以通过诱导 c-Maf 的表达来促进生长因子 IL-21 的产生和上调共刺激分子 ICOS 的表达, 进而诱导分泌 IL-10 的 Tr1 细胞的分化和增殖<sup>[8]</sup>。IL-27 诱导 CD4<sup>+</sup>T 的分化见图 2<sup>[29]</sup>。

对于激活和分化状态不同的 B 细胞, IL-27 的作用也不尽相同。虽然被 CD40 或者免疫球蛋白抗体刺激活化的 naïve B 细胞和记忆性 B 细胞都可以在 IL-27 的进一步刺激下产生 T-bet 以及表面分子

CD54, CD86 和 CD95 的表达, 但是只有在由免疫球蛋白抗原激活的 naïve B 细胞中 IL-27 可以诱导显著的 IL-12R $\beta$ 2 的表达, 而记忆性 B 细胞中没有类似现象。而且 IL-27 介导这两种细胞产生 STAT1 和 STAT3 磷酸化的水平不同, naïve B 细胞要远高于记忆性 B 细胞。被 anti-CD40 或者 LPS 激活的 naïve B 细胞受到 IL-27 刺激后表面 WSX-1 的表达上调且 STAT1 被迅速激活, 表达 T-bet, 而且迅速发生增殖并产生 IgG2a 类型的抗体转换, 同时 IL-4 的产生受到抑制, 阻止了 IgG1 型抗体转换, 而记忆性 B 细胞的增殖却不受其影响<sup>[30,31]</sup>。

不仅获得性免疫反应有 IL-27 的参与, 天然免疫同样受到 IL-27 的调节。它可以抑制激活的巨噬细胞产生前期炎症因子, 在激活的巨噬细胞中, IL-4 的表达上调, IL-4 增强 WSX-1 的表达因此 IL-27 信号通路作用增强, IL-27 反过来抑制炎症因子的过度表达<sup>[6]</sup>。在人类单核细胞中, IL-27 能够增加表面 MHC 的表达, 并能够上调共刺激分子 CD80/CD86 以及黏附分子 CD54 的表达<sup>[32]</sup>。

一些非免疫细胞也可以表达 IL-27 受体, 人类

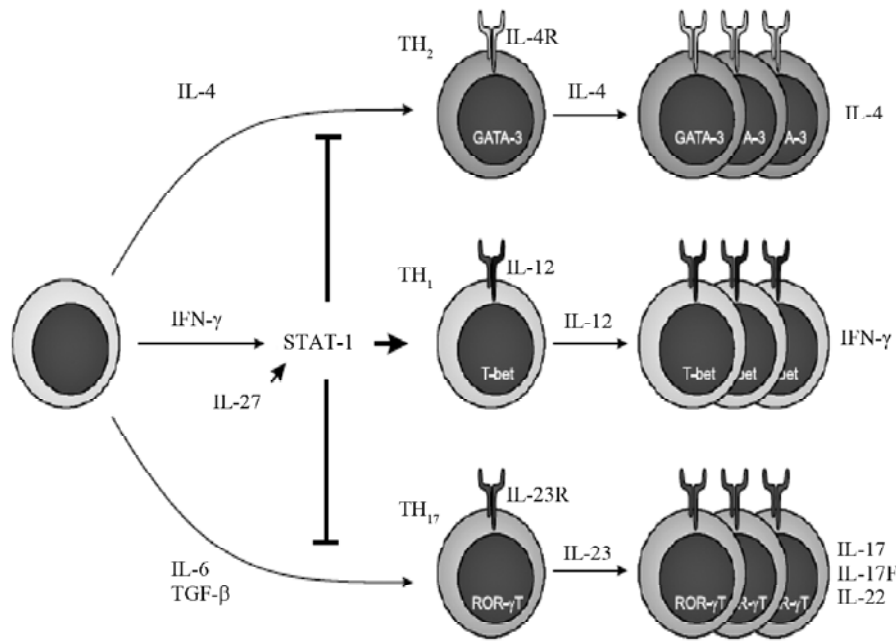


图2 IL-27通过激活STAT1途径影响T细胞的分化命运<sup>[29]</sup>

脐静脉上皮细胞被 IL-27 刺激后迅速表达 IRF1，并且大量上调与 MHC 表达相关的转录激活剂(C TA)。IL-27 也可以上调 MHC 分子的表达。另外，在 IL-27 的作用下  $\beta 2$  微球蛋白和抗原加工相关的运载蛋白的表达量上调。说明 IL-27 可能赋予这些非免疫细胞一定的免疫功能<sup>[33]</sup>。

### 3 IL-27 与疾病

IL-27在感染性疾病中是一种非常重要的免疫因子。IL-27 基因的多态性与哮喘及肠炎等疾病的易感性密切相关。在小鼠哮喘模型中，NK 细胞分泌的 IL-27 抑制 Th2 反应和过敏性炎症<sup>[34]</sup>。IL-27 在不同类型的肠炎中的表达水平也不尽相同，Crohn's 疾病(Crohn's disease, CD)中 IL-27 的转录本有明显的上调，但在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)中就没有这一现象。在炎症肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中，IL-27 基因 g.-964A>G 的多态性定位于 IBD 基因位点，使得其与 IBD 的易感性密切相关<sup>[35]</sup>。在肠炎模型中，IL-27 也调节肠内的 CD4<sup>+</sup>T 细胞的量和比例<sup>[36]</sup>。而迟发型超敏反应的加强主要是由于 IL-27 促进了 IL-10 的分泌的同时抑制 IL-17 的分泌所引起的<sup>[37]</sup>。临床研究表明，IL-27 在许多炎症和过敏(如大肠炎<sup>[36]</sup>、哮喘<sup>[34]</sup>、鼻炎<sup>[38]</sup>、肺结核<sup>[7]</sup>等)以及自身免疫性疾病(例如系统性红斑狼疮<sup>[39]</sup>、多发性硬化症<sup>[40]</sup>、自身免疫性糖尿病<sup>[41]</sup>、风湿性关节炎<sup>[42]</sup>和自身免疫性眼炎<sup>[43]</sup>等)中都发挥着至关重要

的作用。在刀豆蛋白 A(ConA)诱导的小鼠肝炎模型中，注射 4 h 后，EBI3 敲除鼠的 CD11c<sup>+</sup> 细胞和 CD11b<sup>+</sup>CD11c<sup>-</sup> 细胞中的 IFN- $\gamma$ 、T-bet 和 pSTAT1 的表达都有明显下调，但 pSTAT3 和 pSTAT4 的表达却没有明显的变化。这一现象说明了 IL-27 诱导的 STAT1/T-bet 途径激活促进的 IFN- $\gamma$  的表达在 ConA 诱导的肝损伤中发挥了重要作用。注射 ConA 6 h 后分离肝脏 CD11c<sup>+</sup> 细胞和 CD11b<sup>+</sup> CD11c<sup>-</sup> 细胞，通过 Realtime-PCR 检测，可以看到明显的 EBI3 和 p28 的表达上调。利用 EBI3 敲除小鼠进行研究，发现这种小鼠的肝损伤明显减轻。利用 IL-27 受体的可溶性抗体封闭 IL-27 的作用后，野生型小鼠在 ConA 的也产生了与 EBI3 敲除小鼠同样的 pSTAT1 和 T-bet 的表达上升，并且肝损伤也明显减轻<sup>[44]</sup>。

Guzzo 等<sup>[45]</sup>发现 HIV 患者的病毒负载、HCV 的共感染情况以及 CD4<sup>+</sup>T 细胞的数量与血清中 IL-27 的水平密切相关。X4 型 HIV 感染的人类 CD4<sup>+</sup>T 细胞在 IL-27 存在的条件下体外培养 7 d，HIV DNA 的复制受到 IL-27 剂量依赖性抑制，抑制效率可以达到 70%~80%，同时，台盼蓝染色证明 IL-27 不会对 CD4<sup>+</sup>T 细胞产生毒性<sup>[46]</sup>。IL-27 也可以增强杀伤性 T 细胞(CTL)在病毒(如 HCV<sup>[47]</sup>和 HIV<sup>[48]</sup>)感染后的激活和增殖。

IL-27在肿瘤免疫中的作用是近年来研究领域的热点。IL-27 在小鼠结肠癌 C26 细胞<sup>[49]</sup>和 B16F 黑色素瘤细胞中过表达，引起 IFN- $\gamma$  介导的肿瘤生长抑

制以及机体对肿瘤细胞的免疫记忆性。在鼠肿瘤模型中, IL-27 的过表达导致体内 CD8<sup>+</sup>T 细胞的 IFN- $\gamma$  产量上调, 杀细胞和清除肿瘤能力增强<sup>[50]</sup>。但同时 IL-27 也能够通过抑制 DC 的抗原呈递和免疫激活

功能促进肿瘤生长<sup>[51]</sup>。因此, IL-27 在肿瘤发生发展过程中的作用具有复杂性。IL-27 对免疫系统的调节作用见图 3。

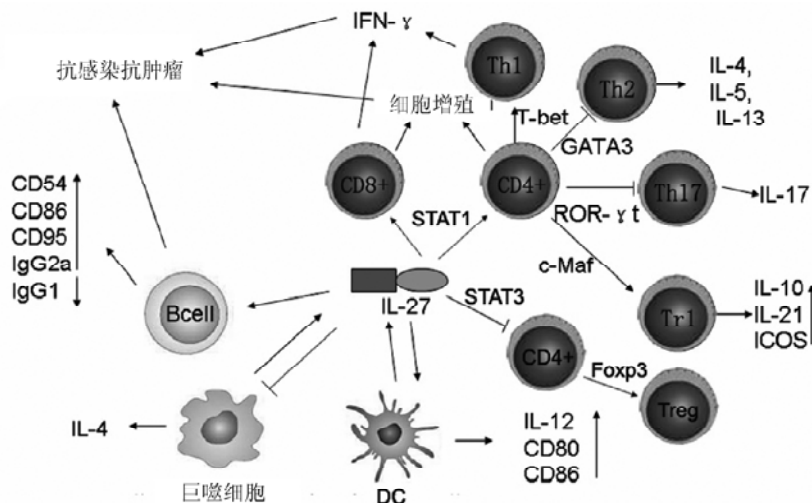


图3 IL-27对各种免疫细胞的作用

#### 4 结论

在免疫反应的调节中, 一方面 IL-27 可以诱导 naïve T 细胞向 Th1 方向分化, 促进其 IFN  $\gamma$  的产生, 通过激活 CTL 起到抗病毒和抗肿瘤的效果。另一方面, IL-27 也可以抑制 Th2 型和 Th17 型免疫反应。在免疫耐受调节中, IL-27 既可以介导 Tr1 细胞的分化和 IL-10 的分泌, 又能够阻止 CD4<sup>+</sup> T 细胞在 TGF- $\beta$  和 IL-6 的作用下向 Foxp3<sup>+</sup> Treg 的分化。目前, STAT1 和 STAT3 是比较公认的 IL-27 的下游分子, 在免疫反应的不同阶段和不同的微环境下不同的通路的激活很可能是导致 IL-27 发挥免疫促进或者抑制作用的决定性因素。那么, IL-27 的表达在不同的时间和空间层面上是如何受到调控的, 以及 IL-27 是以何种方式对免疫反应和免疫耐受发生作用, 随着这些问题答案的不断揭示, IL-27 在多种感染性疾病、自身免疫病以及肿瘤治疗的应用也会呈现更为广阔的开发前景。

#### [参 考 文 献]

- [1] Pflanz S, Timans JC, Cheung J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EB13 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4<sup>+</sup> T cells. *Immunity*, 2002, 16(6): 779-90
- [2] Wirtz S, Becker C, Fantini MC, et al. EBV-induced gene 3 transcription is induced by TLR signaling in primary dendritic cells via NF- $\kappa$ B activation. *J Immunol*, 2005, 174(5): 2814-24
- [3] Yoshimoto T, Yasuda K, Mizuguchi J, et al. IL-27 suppresses Th2 cell development and Th2 cytokines production from polarized Th2 cells: a novel therapeutic way for Th2-mediated allergic inflammation. *J Immunol*, 2007, 179(7): 4415-23
- [4] El-behi M, Ciric B, Yu S, et al. Differential effect of IL-27 on developing versus committed Th17 cells. *J Immunol*, 2009, 183(8): 4957-67
- [5] Holscher C. The power of combinatorial immunology: IL-12 and IL-12-related dimeric cytokines in infectious diseases. *Med Microbiol Immunol*, 2004, 193(1): 1-17
- [6] Ruckerl D, Hessmann M, Yoshimoto T, et al. Alternatively activated macrophages express the IL-27 receptor  $\alpha$  chain WSX-1. *Immunobiology*, 2006, 211(6-8): 427-36
- [7] Huber M, Steinwald V, Guralnik A, et al. IL-27 inhibits the development of regulatory T cells via STAT3. *Int Immunol*, 2008, 20(2): 223-34
- [8] Pot C, Jin H, Awasthi A, et al. Cutting edge: IL-27 induces the transcription factor c-Maf, cytokine IL-21, and the costimulatory receptor ICOS that coordinately act together to promote differentiation of IL-10-producing Tr1 cells. *J Immunol*, 2009, 183(2): 797-801
- [9] 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 USA*, 1997, 94(22): 12041-6
- [10] Devergne O, Hummel M, Koeppen H, et al. A novel

- interleukin-12 p40-related protein induced by latent Epstein-Barr virus infection in B lymphocytes. *J Virol*, 1996, 70(2): 1143-53
- [11] Sprecher CA, Grant FJ, Baumgartner JW, et al. Cloning and characterization of a novel class I cytokine receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 246(1): 82-90
- [12] Villarino AV, Huang E, Hunter CA. Understanding the pro- and anti-inflammatory properties of IL-27. *J Immunol*, 2004, 173(2): 715-20
- [13] Chen Q, Ghilardi N, Wang H, et al. Development of Th1-type immune responses requires the type I cytokine receptor TCCR. *Nature*, 2000, 407(6806): 916-20
- [14] Yoshida H, Hamano S, Senaldi G, et al. WSX-1 is required for the initiation of Th1 responses and resistance to *L. major* infection. *Immunity*, 2001, 15(4): 569-78
- [15] Pflanz S, Hibbert L, Mattson J, et al. WSX-1 and glycoprotein 130 constitute a signal-transducing receptor for IL-27. *J Immunol*, 2004, 172(4): 2225-31
- [16] Wirtz S, Tubbe I, Galle PR, et al. Protection from lethal septic peritonitis by neutralizing the biological function of interleukin 27. *J Exp Med*, 2006, 203(8): 1875-81
- [17] Chen Y, Jiang G, Yang HR, et al. Distinct response of liver myeloid dendritic cells to endotoxin is mediated by IL-27. *J Hepatol*, 2009, 51(3): 510-9
- [18] Wesa A, Kalinski P, Kirkwood JM, et al. Polarized type-1 dendritic cells (DC1) producing high levels of IL-12 family members rescue patient TH1-type antimelanoma CD4<sup>+</sup> T cell responses in vitro. *J Immunother*, 2007, 30(1): 75-82
- [19] Molle C, Nguyen M, Flamand V, et al. IL-27 synthesis induced by TLR ligation critically depends on IFN regulatory factor 3. *J Immunol*, 2007, 178(12): 7607-15
- [20] Pirhonen J, Siren J, Julkunen I, et al. IFN- $\alpha$  regulates Toll-like receptor-mediated IL-27 gene expression in human macrophages. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(5): 1185-92
- [21] Hause L, Al-Salleh FM, Petro TM. Expression of IL-27 p28 by Theiler's virus-infected macrophages depends on TLR3 and TLR7 activation of JNK-MAP-kinases. *Antiviral Res*, 2007, 76(2): 159-67
- [22] Krumbiegel D, Anthogalidis-Voss C, Markus H, et al. Enhanced expression of IL-27 mRNA in human newborns. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19(6): 513-6
- [23] Wang S, Miyazaki Y, Shinozaki Y, et al. Augmentation of antigen-presenting and Th1-promoting functions of dendritic cells by WSX-1(IL-27R) deficiency. *J Immunol*, 2007, 179(10): 6421-8
- [24] Brombacher F, Kastelein RA, Alber G. Novel IL-12 family members shed light on the orchestration of Th1 responses. *Trends Immunol*, 2003, 24(4): 207-12
- [25] Takeda A, Hamano S, Yamanaka A, et al. Cutting edge: role of IL-27/WSX-1 signaling for induction of T-bet through activation of STAT1 during initial Th1 commitment. *J Immunol*, 2003, 170(10): 4886-90
- [26] Zahn S, Wirtz S, Birkenbach M, et al. Impaired Th1 responses in mice deficient in Epstein-Barr virus-induced gene 3 and challenged with physiological doses of *Leishmania major*. *Eur J Immunol*, 2005, 35(4): 1106-12
- [27] Mayer KD, Mohrs K, Reiley W, et al. Cutting edge: T-bet and IL-27R are critical for in vivo IFN-gamma production by CD8 T cells during infection. *J Immunol*, 2008, 180(2): 693-7
- [28] Diveu C, McGeachy MJ, Boniface K, et al. IL-27 blocks RORc expression to inhibit lineage commitment of Th17 cells. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5748-56
- [29] Batten M, Ghilardi N. The biology and therapeutic potential of interleukin 27. *J Mol Med*, 2007, 85(7): 661-72
- [30] Larousserie F, Charlot P, Bardel E, et al. Differential effects of IL-27 on human B cell subsets. *J Immunol*, 2006, 176(10): 5890-7
- [31] Yoshimoto T, Okada K, Morishima N, et al. Induction of IgG2a class switching in B cells by IL-27. *J Immunol*, 2004, 173(4): 2479-85
- [32] Feng XM, Liu N, Yang SG, et al. Regulation of the class II and class I MHC pathways in human THP-1 monocytic cells by interleukin-27. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 367(3): 553-9
- [33] Feng XM, Chen XL, Liu N, et al. Interleukin-27 upregulates major histocompatibility complex class II expression in primary human endothelial cells through induction of major histocompatibility complex class II transactivator. *Hum Immunol*, 2007, 68(12): 965-72
- [34] Fujita H, Teng A, Nozawa R, et al. Production of both IL-27 and IFN-gamma after the treatment with a ligand for invariant NK T cells is responsible for the suppression of Th2 response and allergic inflammation in a mouse experimental asthma model. *J Immunol*, 2009, 183(1): 254-60
- [35] Li CS, Zhang Q, Lee KJ, et al. Interleukin-27 polymorphisms are associated with inflammatory bowel diseases in a Korean population. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(10): 1692-6
- [36] Troy AE, Zaph C, Du Y, et al. IL-27 regulates homeostasis of the intestinal CD4<sup>+</sup> effector T cell pool and limits intestinal inflammation in a murine model of colitis. *J Immunol*, 2009, 183(3): 2037-44
- [37] Miyazaki Y, Shimano Y, Wang S, et al. Amelioration of delayed-type hypersensitivity responses by IL-27 administration. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(3): 397-402
- [38] Shimano Y, Miyazaki Y, Hara H, et al. Amelioration of experimental allergic rhinitis with suppression of topical immune responses by lack of IL-27/WSX-1 signaling. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009, 102(3): 223-32
- [39] Kwan BC, Tam LS, Lai KB, et al. The gene expression of type 17 T-helper cell-related cytokines in the urinary sediment of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology: Oxford*, 2009, 48(12): 1491-7
- [40] Fitzgerald DC and Rostami A. Therapeutic potential of IL-27 in multiple sclerosis? *Exp Opin Biol Ther*, 2009, 9(2): 149-60
- [41] Wang R, Han G, Wang J, et al. The pathogenic role of interleukin-27 in autoimmune diabetes. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(23): 3851-60
- [42] Fasnacht N, Muller W. Conditional gp130 deficient mouse mutants. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19(4): 379-84
- [43] Sonoda KH, Yoshimura T, Takeda A, et al. WSX-1 plays a

- significant role for the initiation of experimental autoimmune uveitis. *Int Immunol*, 2007, 19(1): 93-8
- [44] Siebler J, Galle PR, Weber MM. The gut-liver-axis: endotoxemia, inflammation, insulin resistance and NASH. *J Hepatol*, 2008, 48(6): 1032-4
- [45] Guzzo C, Hopman WM, Mat NF, et al. Impact of HIV infection, highly active antiretroviral therapy, and hepatitis C coinfection on serum interleukin-27. *AIDS*, 2010; 24(9): 1371-4
- [46] Fakruddin JM, Lempicki RA, Gorelick RJ, et al. Noninfectious papilloma virus-like particles inhibit HIV-1 replication: implications for immune control of HIV-1 infection by IL-27. *Blood*, 2007, 109(5): 1841-9
- [47] Matsui M, Moriya O, Belladonna ML, et al. Adjuvant activities of novel cytokines, interleukin-23 (IL-23) and IL-27, for induction of hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocytes in HLA-A\*0201 transgenic mice. *J Virol*, 2004, 78(17): 9093-104
- [48] Greenwell-Wild T, Vazquez N, Jin W, et al. Interleukin-27 inhibition of HIV-1 involves an intermediate induction of type I interferon. *Blood*, 2009, 114(9): 1864-74
- [49] Pawin H, Beylot C, Chivot M, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol*, 2004, 14(1): 4-12
- [50] Villarino AV, Hunter CA. Biology of recently discovered cytokines: discerning the pro- and anti-inflammatory properties of interleukin-27. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6(5): 225-33
- [51] Shinozaki Y, Wang S, Miyazaki Y, et al. Tumor-specific cytotoxic T cell generation and dendritic cell function are differentially regulated by interleukin 27 during development of anti-tumor immunity. *Int J Cancer*, 2009, 124(6): 1372-8