

文章编号: 1004-0374(2011)08-0749-04

III型干扰素——新型抗病毒细胞因子

杨 祎, 侯 炜*

(武汉大学基础医学院, 医学病毒研究所/病毒学国家重点实验室, 武汉 430071)

摘要: 干扰素 (IFN) 是抗病毒感染的第一道防线, I 型和 II 型干扰素不仅可抑制病毒, 而且还能参与天然免疫反应和获得性免疫反应。最近干扰素家族增添一位新成员: III型干扰素, 即 IFN- λ , 因其具有类似干扰素的抗病毒活性且能诱导干扰素相关基因的表达而命名。IFN- λ 受体与 I 型干扰素的受体不同, 但具有与 I 型干扰素类似的诱导表达方式和信号转导通路, 并能激活一系列相似的干扰素刺激基因。就 IFN- λ 家族及其受体、基因表达和信号转导机制、抗病毒作用等进行综述。

关键词: III型干扰素 (IFN- λ); 天然免疫; 抗病毒作用

中图分类号: R392 **文献标志码:** A

IFN- λ : a novel cytokine in innate antiviral immunity

YANG Yi, HOU Wei*

(State Key Laboratory of Virology/Institute of Medical Virology, School of Basic Medical Science, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract: The first line of defense against viral infections is mediated by interferons (IFNs), which are produced rapidly by the infected host. Type I IFNs (IFN- α/β) and type II IFNs (IFN- γ) are known to combat viruses both directly by inhibiting viral replication in the cells and indirectly by stimulating the innate and adaptive immune responses. Recently, a novel class of cytokines was discovered and named IFN- λ “alternatively type III IFN or interleukin-28/29 (IL-28/29)”, based on IFN-like antiviral activity and induction of typical IFN-inducible genes. Although IFN- λ and IFN- α/β bind distinct receptors, IFN- λ has the similar type I interferon induced expression and signal transduction pathways, and can activate a series of similar interferon stimulated genes (ISGs). Here, we review the literature on IFN- λ and discuss the current knowledge of the functions and mechanisms of action of IFN- λ .

Key words: type III IFNs (IFN- λ); innate immunity; antiviral activity

天然免疫是机体抵御病原体入侵的第一道防线, 通过胚系基因编码的模式识别受体识别病原分子相关模式, 区分自身与非己, 从而在第一时间启动针对病原微生物感染的免疫反应。干扰素 (interferon, IFN) 的诱导表达是机体抗病毒感染的主要初始应答之一。根据来源、序列和受体的不同, 干扰素最初分为两型: I 型干扰素在体内大多数细胞中都有表达, 主要成员包括 IFN- α 、IFN- β 等, 它们均可通过由 IFNAR-1 和 IFNAR-2 组成的受体复合物向下游传递信号; II 型干扰素, 即 IFN- γ , 主要由 NK 细胞和活化的 T 细胞产生, 与 I 型干扰

素在结构上没有相关性, 通过由 IFNGR-1 和 IFNGR-2 组成的异二聚体启动信号转导通路。

III型干扰素是近年来新发现的, 人类III型干扰素家族包括三个成员, 分别被命名为 IFN- λ 1(IL-29)、

收稿日期: 2011-03-07; 修回日期: 2011-04-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(30972754); 教育部留学回国人员科研启动基金项目(教外司留(2010)609号); 中央高校基本科研业务费专项资金项目

*通信作者: E-mail: houwei@whu.edu.cn; Tel: 027-87331911

IFN- λ 2(IL-28A) 和 IFN- λ 3(IL-28B)^[1]；而小鼠体内仅表达 IFN- λ 2 和 IFN- λ 3，因其 IFN- λ 1 的编码基因中第一个外显子内有终止密码子而被认为是假基因^[2]。IFN- λ 在基因组水平上与 IL-10 超家族成员具有相似的内含子/外显子结构，但在蛋白质水平上与 I 型干扰素关系更为密切^[3]。病毒感染或 Toll 样受体 (TLR) 的活化均能诱导 IFN- λ 的表达，IFN- λ 与其特异性受体结合后可激活 I 型干扰素信号途径，发挥类似 IFN- α/β 的抗病毒作用。此外，在外周血单核细胞中，IFN- λ 1 还可上调 IFN- γ 诱导的单核因子 (MIG/CXCL9)、干扰素诱导蛋白 10(IP-10/CXCL10)、干扰素诱导的 T 细胞 α 趋化因子 (I-TAC/CXCL11) 等 IFN- γ 特异性诱导的细胞因子的表达，提示 IFN- λ 可能具有类似 II 型干扰素的作用^[4]。Jordan 等^[5] 用 ConA 刺激测定法和同种混合淋巴细胞反应 (MLR) 双向法都观察到 IFN- λ 1 导致 IL-13 分泌减少，而 IFN- γ 的分泌水平升高；在 IFN- λ 1 存在下，当未致敏 T 细胞受到发育成熟的单核细胞衍生的树突状细胞 (MD-DC) 刺激时，IL-13 分泌量明显减少，而 IFN- γ 分泌量却无明显改变，这表明 IFN- λ 还具有调节 Th1/Th2 反应的免疫调节活性。

1 IFN- λ 家族及其受体

人类 IFN- λ 的基因定位于 19 号染色体 19q13+13 区，其中 IFN- λ 1 的编码序列中有 5 个外显子，IFN- λ 2 与 IFN- λ 3 的编码序列则均有 6 个外显子。IFN- λ 基因所编码的分泌单体蛋白相对分子质量约为 20 000，IFN- λ 1 在 Asn43 处有一个 N-连接糖基化位点，而 IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 中没有。IFN- λ 1 与 IFN- λ 2 之间氨基酸同源性为 81%，IFN- λ 2 与 IFN- λ 3 之间则达到 96%^[3]。IFN- λ mRNA 主要在抗原递呈细胞中表达，如 MD-DC 和类浆细胞衍生的树突状细胞 (pDC)，在许多来自于非粒性白细胞的癌细胞系中亦有表达。

IFN- λ 家族的功能性受体复合物是 IL-28R α (IFNLR-1) 和 IL-10R β (IL10R-2) 组成的异二聚体。其中，IL-28R α 链是 IFN- λ 受体所特有的，而 IL-10R β 链同时也是 IL-10、IL-22 和 IL-26 受体的亚单位^[3]。IL-28R α 基因定位于 1 号染色体 (1p36+11)，邻近编码 IL-22R 的基因；IL-10R β 基因则位于 21 号染色体上。IL-28R α 仅存在于以上皮细胞为代表的少数类型的细胞和组织中，成纤维细胞和内皮细胞上检测不到 IL-28R α 的表达，而类淋巴母细胞却

能低表达。虽然单核细胞上也无 IL-28R α 表达，但经 IL-4/粒-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 处理后分化为 DC 时，可诱导出 IL-28R α 的表达。IL-28R α /IL-10R β 的共表达对 IFN- λ 发挥作用至关重要，因为当细胞仅表达一种受体的亚单位时，其生物学效价明显降低。

2 IFN- λ 表达与信号转导机制

病毒被免疫细胞识别后，激活干扰素调节因子 (interferon regulatory factor, IRF) 3 和 IRF-7，从而诱导产生 I 型干扰素。IFN- λ 基因的启动子区与 IFN- α/β 的启动子区相似，其诱导表达也受 IRF-3 和 IRF-7 的调控。研究显示，IFN- λ 1 类似于 IFN- β ，由 IRF-3 和 IRF-7 共同诱导；而 IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 的表达则类似于 IFN- α ，仅需 IRF-7 激活^[6]。IRF-3 在各种细胞中持续性表达；IRF-7 的表达量很低，但可被 I 型干扰素介导的信号通路反馈调节而大量诱导。

自分泌或旁分泌的 IFN- λ 与 IL-28R α /IL-10R β 受体复合物相互作用后，引起受体酪氨酸激酶 (Jak1 和 Tyk2) 的活化，使信号转导因子和转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 家族成员 (STAT1 和 STAT2) 被磷酸化，STAT1 与 STAT2 因此形成异二聚体，其他转录因子的活性也被激活^[7]。JAK-STAT 信号通路是干扰素系统胞内信号通路的重要组成部分，STAT1 和 STAT2 与 IRF-9 一起形成三聚化的转录因子复合物干扰素激活基因因子 3 (IFN-stimulated gene factor 3, ISGF3)，并被募集到特定的 DNA 序列干扰素激活反应元件 (IFN-stimulated response elements, ISRE) 上，从而诱导多种干扰素激活基因 (IFN-stimulated gene, ISGs) 的表达。

核糖核酸依赖性蛋白激酶 (protein kinase RNA-dependent, PKR) 是干扰素诱导的 dsRNA 依赖蛋白激酶，其激活后能磷酸化真核翻译起始因子 (eukaryotic translation initiation factor 2, eIF2) 的 α 亚单位 (eIF2- α)，eIF2- α 的磷酸化能抑制蛋白质翻译，从而实现 PKR 的抗病毒感染和控制细胞增殖的作用。2',5'-寡腺苷酸合成酶 (2',5'-oligoadenylate synthetase, OAS) 是另一类依赖 dsRNA 激活的干扰素诱导蛋白，形成的 2'-5' 连接寡聚体可特异性地刺激非活性形式的核糖核酸酶 L (ribonuclease L, RnaseL)，并且被 RnaseL 降解的病毒 RNA 还可激

活其他模式识别受体, 进一步增强 I 型干扰素信号。黏病毒抗性蛋白 A(myxovirus resistance protein A, MxA) 则是干扰素诱导的黏病毒抗性蛋白鸟苷三磷酸酶 (myxovirus resistance protein guanosine triphosphatase, Mx GTPase) 的组成亚单位, 其与病毒核衣壳蛋白的结合引起自身的活化, 使病毒核衣壳水解, 随后病毒核酸释放到胞质中被核酸内切酶降解。Brand 等^[8]报道 IFN- λ 可上调人结肠癌 HCT116 细胞及肝细胞上 OAS 和 MxA 蛋白的表达, 但 PKR 的上调需 IFN- λ 与 IFN- β 的协同作用。其后, OAS、MxA 和 ISG56 等 I 型干扰素诱导的抗病毒效应因子也被用来评价 IFN- λ 的抗病毒作用。

3 IFN- λ 抗病毒作用

IFN- λ 鉴定之初, Kotenko 等^[1]就发现登革病毒、水泡口炎性病毒、脑心肌炎病毒分别感染 HeLa、HuH7 和 HT29 细胞时, 均能诱导 IFN- λ 产生。之后陆续有报道流感病毒、麻疹病毒、呼吸道合胞病毒等均可诱导淋巴系和髓系细胞产生 IFN- λ 。随着研究工作的不断深入, IFN- λ 抗病毒的具体作用机制在多种病毒感染模型上得到揭示。

3.1 单纯疱疹病毒(HSV)

Melchjorsen 等^[9]在人单核细胞来源的巨噬细胞和树突状细胞上发现, 经 IFN- λ 1 和 IFN- α 联合处理可显著降低 HSV-1 病毒极早抗原蛋白 (IE)、细胞感染蛋白 27 (infected-cell protein 27, ICP27) 的转录水平, 这种抑制主要是通过激活 IRF-3 和 NF- κ B 来实现。Ank 等^[10]利用 Poly I:C 活化 TLR3 之后, IFN- λ 受体基因敲除小鼠的抗 HSV-2 活性较正常小鼠明显降低, 提示 IFN- λ 可能参与 TLR3 激活引起的抗 HSV-2 效应。

3.2 人类免疫缺陷病毒(HIV)

Serra 等^[11]研究发现, IFN- λ 2 预处理外周血单核细胞后增加了 HIV-1 的吸附和复制, 其机制是上调了细胞上 CD4、趋化因子 C-X-C 型受体 4 (chemokine CXC-type receptor 4, CXCR4) 和趋化因子 C-C 型受体 5 (chemokine CC-type receptor 5, CCR5) 的表达。Hou 等^[12]则发现, IFN- λ 1/ λ 2 可抑制 HIV-1 在人巨噬细胞中的感染和复制, 其作用途径: 一是 IFN- λ 1/ λ 2 预处理的巨噬细胞明显增加了 CC- 趋化因子 [巨噬细胞炎症蛋白 -1 α / β (macrophage inflammatory protein 1 α / β , MIP-1 α / β) 和调节活化正常 T 细胞表达和分泌的趋化因子 (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted, RANTES)] 表达; 二是

IFN- λ 1/ λ 2 诱导巨噬细胞产生了一些天然抗病毒因子, 如 IFN- α / β 、载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3G 和 3F (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G/3F, APOBEC3G/3F) 等。

3.3 肝炎病毒

Robek 等^[13]发现, 在永生化的鼠肝细胞系 HBV-Met 细胞上 IFN- λ 可不依赖 IFN- α / β 或 IFN- γ 表达而抑制 HBV 的复制, 在人 Huh7 细胞上也发现 IFN- λ 能阻抑 HCV 亚基因组和全长基因组的复制。近来有报道 IFN- λ 3 基因上游 3 kb 处的单核苷酸多态性 (SNP) 位点 rs12979860 与体内 HCV 的自然清除有关, 非自发的 213A \rightarrow G 突变可能使 IFN- λ 3 的功能发生改变, 从而影响机体正常的免疫应答^[14]。基于分子流行病学的研究结果也显示, 应用 PEG-IFN- α 与利巴韦林 (Ribavirin) 联合治疗的慢性乙肝患者的持续病毒应答 (SVR) 与 IFN- λ 3 编码区中的 SNP 位点 rs8099917 有关^[15]。

3.4 流感病毒

Wang 等^[16]报道, IFN- λ 1 预处理的肺泡 II 型分化上皮细胞 (AT II s) 在甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 感染后可诱导 OAS、MxA 和 ISG56 mRNA 的表达, 且具有时间与剂量效应, 但 IFN- β 并未上调, 这表明 AT II s 上 IFN- λ 可不依赖 IFN- β 发挥抗病毒作用。Mordstein 等^[17]用 IFN- λ 滴鼻已感染的 *IFNARI*^{-/-} 小鼠, 发现其肺脏中可持续诱导产生 MxA 蛋白, 保护小鼠免受致死性感染; 而给已感染索戈托病毒或裂谷热病毒等嗜肝病毒的 *IFNARI*^{-/-} 小鼠腹腔注射 IFN- λ , 却并没有在肝脏中检测出 MxA 蛋白。Jewell 等^[18]也发现, 滴鼻感染 IAV 的野生型和 *IFNARI*^{-/-} 小鼠的肺脏中都可检出 IFN- λ 的大量表达, 这提示 IAV 感染诱导合成的干扰素中 IFN- λ 可能占主导地位。

3.5 汉坦病毒

Stoltz 等^[19]研究发现, 汉坦病毒 (hantavirus, HTNV) 及普马拉病毒 (puumalavirus, PUUV) 感染的肾综合征出血热 (hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS) 患者血清中 IFN- λ 的水平都是降低的, 尤其是急性期; 体外实验发现 IFN- λ 预处理的 A549 细胞中 HTNV 的复制受到抑制, 但已感染的细胞不受影响。最近, Prescott 等^[20]报道, 辛诺柏病毒 (sin nombre hantavirus, SNV)、安第斯病毒 (andes virus, ANDV) 和希望山病毒 (prospect hill virus, PHV) 都能在 I 型干扰素表达缺陷的 Vero E6 细胞系上诱导

IFN- λ 表达, 同时 IFN- λ 应答反应可降低上述病毒的滴度, 但由于 IRF-3 的表达水平较低且缺乏 I 型干扰素, 该抗病毒状态可能是迟发且低效的。

4 小结与展望

现已明确, IFN- λ 与 IFN- α/β 在体内和体外都具有类似的诱导表达和信号转导机制, 在机体抵御病毒入侵的天然免疫体系中具有重要地位; 但由于 IFN- λ 具有的独特受体, 某些对 IFN- α/β 免疫逃逸的病毒感染可能对 III 型干扰素敏感。同时, 受体表达和分布的局限性提示 IFN- λ 在一些上皮细胞及免疫细胞上发挥着相对独立和特异性的抗病毒作用。Liu 等^[21] 的研究提出, 由于 IL-28R α 这一特有受体亚单位的表达差异, IFN- λ 1 对单核细胞来源的巨噬细胞和 DC 有不同的作用效果, IFN- λ 1 刺激可引起巨噬细胞上 IFN- γ 诱导的 IL-12p40 蛋白表达增加, 而 IFN- α 却有抑制作用; 另一方面, IFN- λ 1 预处理的巨噬细胞对 IFN- γ 有更强的应答, 并且 IFN- λ 1 可以上调巨噬细胞表面受体 IFNGR-1 的表达, 而 IFN- α 则是下调。这表明 IFN- λ 在巨噬细胞上调细胞因子的表达方面具有异于 IFN- α 的重要作用, 而这一作用将有助于增强免疫系统对病毒感染的应答。

当然, 这一研究领域还有很多问题需要去解释和阐明, 比如 IFN- λ 的诱导性表达是否有不依赖于 IFN- α/β 的信号途径, 除活化 JAK-STAT 信号通路, IFN- λ 是否还激活其他的旁路途径; 病毒感染的不同方式及不同时期下, IFN- λ 会引起抗病毒通路怎样的协同或拮抗, 并如何进一步影响适应性免疫, 等等问题尚需对 IFN- λ 进行深入地研究和探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. IFN- λ mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 69-77
- [2] Lasfar A, Lewis-Antes A, Smirnov SV, et al. Characterization of the mouse IFN- λ ligand-receptor system: IFN- λ exhibit antitumor activity against B16 melanoma. *Cancer Res*, 2006, 66(8): 4468-77
- [3] Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 63-8
- [4] Pekarek V, Srinivas S, Eskdale J, et al. Interferon λ -1 (IFN- λ 1/IL-29) induces ELR-CXC chemokine mRNA in human peripheral blood mononuclear cells, in an IFN- γ -independent manner. *Genes Immun*, 2007, 8(2): 177-80
- [5] Jordan WJ, Eskdale J, Boniotto M, et al. Modulation of the human cytokine response by interferon λ -1 (IFN- λ 1/IL-29). *Genes Immun*, 2007, 8(1): 13-20
- [6] Osterlund PI, Pietilae TE, Veckman V, et al. IFN regulatory factor family members differentially regulate the expression of type III IFN (IFN- λ) genes. *J Immunol*, 2007, 179(6): 3434-42
- [7] Sadler AJ, Williams BR. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(7): 559-68
- [8] Brand S, Biegel F, Olszek T, et al. IL-28A and IL-29 mediate antiproliferative and antiviral signals in intestinal epithelial cells and murine CMV infection increases colonic IL-28A expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 289(5): G960-68
- [9] Melchjorsen J, Siren J, Julkunen I, et al. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophage and dendritic cells is dependent on virus replication and is counteracted by ICP27 targeting NF κ B and IRF-3. *J Gen Virol*, 2006, 87(5): 1099-108
- [10] Ank N, Iversen MB, Bartholdy C, et al. An important role for type III interferon (IFN- λ /IL-28) in Toll-like receptor-induced antiviral activity. *J Immunol*, 2008, 180(4): 2474-85
- [11] Serra C, Biochini A, Mei A, et al. Type III and I interferons increase HIV uptake and replication in human cells that overexpress CD4, CCR5, and CXCR4. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2008, 24(2): 173-80
- [12] Hou W, Wang X, Ye L, et al. λ interferon inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection of macrophages. *J Virol*, 2009, 83(8): 3834-42
- [13] Robek MD, Boyd BS, Chisari FV. λ interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *J Virol*, 2005, 79(6): 3851-4
- [14] Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 2009, 461(7265): 798-802
- [15] Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1100-5
- [16] Wang J, Oberley-Deegan R, Wang S, et al. Differentiated human alveolar type II cells secrete antiviral IL-29 (IFN- λ 1) in response to influenza A infection. *J Immunol*, 2009, 182(3): 1296-304
- [17] Mordstein M, Kochs G, Dumoutier L, et al. Interferon- λ contributes to innate immunity of mice against influenza A virus but not against hepatotropic viruses. *PLoS Pathog*, 2008, 4(9): e1000151
- [18] Jewell NA, Cline T, Mertz SE, et al. λ interferon is the predominant interferon induced by influenza A virus infection *in vivo*. *J Virol*, 2011, 84(21): 11515-22
- [19] Stoltz M, Ahlm C, Lundkvist A, et al. Lambda interferon (IFN- λ) in serum is decreased in hantavirus-infected patients, and *in vitro*-established infection is insensitive to treatment with all IFNs and inhibits IFN γ -induced nitric oxide production. *J Virol*, 2007, 81(16): 8685-91
- [20] Prescott J, Hall P, Acuna-Retamar M, et al. New world hantaviruses activate IFN- λ production in type I IFN-deficient Vero E6 cells. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11159
- [21] Liu BS, Janssen HL, Boonstra A. IL-29 and IFN α differ in their ability to modulate IL-12 production by TLR-activated human macrophages and exhibit differential regulation of the IFN γ receptor expression. *Blood*, 2011, 117(8): 2385-95