

DOI: 10.13376/j.cblls/2014130

文章编号: 1004-0374(2014)09-0912-06

模式识别受体介导的病原免疫逃逸

胡茂志^{1,2}, 潘志明^{1,2}, 焦新安^{1,2*}

(1 扬州大学江苏省高校动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 扬州 225009;

2 扬州大学江苏省人兽共患病学重点实验室, 扬州 225009)

摘要: 天然免疫通过细胞模式识别受体识别病原相关分子模式来清除感染。但是, 在长期的进化过程中, 许多病原体已经形成了自身的保护机制, 从而逃逸天然免疫的杀伤。综述了模式识别受体介导的病原体的主要逃逸机制, 以期为疾病的控制和预防提供新认识。

关键词: 病原体; 模式识别受体; 免疫逃逸

中图分类号: Q939.91; R392.1 **文献标志码:** A

Escape mechanisms of pathogen mediated by pattern-recognition receptors

HU Mao-Zhi^{1,2}, PAN Zhi-Ming^{1,2}, JIAO Xin-An^{1,2*}

(1 Jiangsu Co-innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China; 2 Jiangsu Key Laboratory of Zoonosis, Yangzhou University,

Yangzhou 225009, China)

Abstract: Innate immunity can clear the pathogen through the recognition of pathogen-associated molecular pattern recognition receptors (PRRs). But, in the long-time evolutionary process, many pathogens have developed some protective mechanisms to escape the killing of innate immunity. Here, we reviewed the research progress on escape mechanisms of pathogens mediated by PRRs, in order to benefit the control and prevention of diseases.

Key words: pathogen; PRRs; immune escape

天然免疫系统是机体防御病原体入侵的首道防线。病原微生物感染后, 机体细胞通过模式识别受体 (pattern-recognition receptors, PRRs) 识别病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)^[1], 然后激活下游信号通路, 诱导炎症因子和 I 型干扰素的表达, 从而激发天然免疫应答; 同时, 还可活化树突状细胞 (dendritic cells, DCs), 进而启动获得性免疫应答^[2-3]。这一识别机制对于控制病原体的入侵和感染发挥了重要作用。依据受体的结构特点, PRRs 可以分为 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)、RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I protein, RIG-I) 样受体、NOD 样受体 (nucleotide oligomerization domain-like receptor, NLR) 等。

虽然机体通过 PRRs 识别机制可以清除入侵的病原体, 但是, 在长期的进化过程中, 许多病原微生物也具有自身的调节或干扰机制, 从而逃逸 PRRs

介导的免疫应答^[4-5]。

1 PRRs介导的细菌免疫逃逸

1.1 干扰TLRs信号途径

1.1.1 改变PAMPs

细菌典型的PAMPs包括脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、鞭毛蛋白等。LPS是革兰氏阴性菌细胞壁中的一种成分, 鞭毛蛋白是细菌鞭毛的主要成分, 它们能分别被TLR4和TLR5所识别, 在宿主的防御

收稿日期: 2014-04-14

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973项目”)(2012CB518805); 国家自然科学基金重点项目(31230070); 国家自然科学基金项目(31372414); 教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-12-0745)

*通信作者: E-mail: jiao@yzu.edu.cn; Tel: 0514-87971803

过程中发挥重要作用。幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*)、牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*) 和嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*) 能够通过修饰 LPS 来逃逸 TLR4 的识别^[4,6]。鼠疫耶尔森菌 (*Yersinia pestis*) 在 37℃ 表达的 LPS 激发 TLR4 信号通路的能力较弱^[2], 空肠弯曲菌 (*Campylobacter jejuni*)、幽门螺旋杆菌和杆菌样巴尔通体 (*Bartonella bacilliformis*) 能产生不被 TLR5 识别的鞭毛蛋白亚类^[4], 从而逃避机体的免疫监视。

1.1.2 竞争性结合

PRRs 识别 PAMPs 后, 通过 TIR (Toll/interleukin-1 receptor) 结构域介导的异源蛋白互作而产生促炎性因子。但是, 有些病原体具有与 TIR 相似的结构, 如病原菌的 Tcps (TIR-domain containing proteins), 可干扰 TLR 信号途径, 从而抑制 NF- κ B 的激活。目前已见报道的有肠炎沙门菌 (*Salmonella enteritidis*) 的 TlpA、布鲁氏菌 (*Brucella melitensis*) 的 TcbP、尿道致病性大肠杆菌 (Uropathogenic *E. coli*, UPEC) 的 TcbC 以及金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 的 SaTlp^[7] 等。金黄色葡萄球菌的超抗原样蛋白 (staphylococcal superantigen-like protein, SSL) 也能通过 SSL3 与 TLR2 竞争, 从而下调 TLR2 介导的 IL-8 的产生^[6]。

1.1.3 分泌毒力因子

细菌通过分泌毒力因子来调节宿主细胞功能是其逃逸免疫杀伤的重要途径之一。志贺氏菌 (*Shigella*)、沙门菌和耶尔森菌等肠道致病菌的 III 型分泌系统 (type III secreting system, T3SS) 能将毒力因子运送到细胞内, 以调节细胞的功能。如鼠疫耶尔森菌的 Yop 效应蛋白是一种去泛素化酶, 能作用于 TRAF6 和 TRAF3, 可分别抑制 NF- κ B/MAPK (mitogen-activated protein kinase) 和 IRF (IFN regulatory factor) 信号途径。Yop 蛋白也作为一种乙酰转移酶修饰 MAPK6 和 I κ B kinase β (IKK β) 激活过程中特定的残基, 阻止磷酸化和下游信号。志贺氏菌的效应子 OspG 蛋白激酶能与泛素结合酶 (如介导 I κ B 降解的酶) 结合, 阻止 NF- κ B 的核转位。另外, 耶尔森菌的 V 抗原能激活 TLR2 信号途径产生 IL-10, 诱导抗炎性应答。同样, 伤寒沙门菌 (*S. typhi*) 的 Vi 抗原能在小肠黏膜发挥免疫抑制功能, 促进细菌的扩散。由于仅导致局部炎症的鼠伤寒沙门菌不表达 Vi 抗原, 所以推测, Vi 抗原可能是伤寒沙门菌和鼠伤寒沙门菌 (*S. typhimurium*) 致病性不同的因素之一^[4]。TNF 家族是维持机体自身稳定、细胞死亡和炎症的重要成分。而肠道病原性 *E. coli* (entero-

pathogenic *Escherichia coli*, EPEC) T3SS 效应子 NleB 能够抑制宿主细胞的 NF- κ B 信号途径和 TNF- α 诱导的细胞死亡^[8], 以逃避免疫应答。另外, 结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 的 ESAT6 和 CFP10 也能干扰 LPS 诱导的信号通路^[9]。

1.2 干扰 NLRs 信号途径

NOD 样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 存在于细胞质中^[10], 能够识别微生物运送到细胞质中与致病相关的成分^[11-12], 因此, NLRs 在抵御胞内菌感染方面具有重要意义^[13-15]。但是, 某些胞内菌能够调节 NLRs 介导的信号通路 (图 1^[16])。

1.2.1 改变 PAMPs

沙门菌 T3SS1 主要介导细菌的入侵, 一旦细菌进入细胞后, 则主要依靠 T3SS2 效应蛋白来调节细胞功能, 使其在细胞内存活。PrgJ 和 SsaI 分别是沙门菌 T3SS1 和 T3SS2 基座的内部 rod 蛋白, 两者在 NLRC4 (NLR family, CARD domain containing 4) 所识别的关键位点的氨基酸不同。NLRC4 炎性体能够识别 PrgJ, 而不识别 SsaI, 说明沙门菌在细胞内通过氨基酸的变化来逃避免疫识别^[17-19]。

福氏志贺菌 (*Shigella flexneri*) 的 LPS 能激活天然免疫应答。与体外培养的志贺菌的 LPS 相比, 上皮细胞内的细菌 LPS (iLPS) 组成 (如脂类 A 和中心区域) 发生改变, iLPS 刺激巨噬细胞内炎性体介导的 IL-1 β 的释放能力降低^[20]。

1.2.2 降低 PAMPs 的表达

沙门菌鞭毛蛋白能激活巨噬细胞内 NLRC4 炎性体信号通路, 但是, 沙门菌在细胞内可通过降低鞭毛蛋白的表达, 以逃避 NLRC4 炎性体信号通路所介导的免疫应答^[17-19]。

1.2.3 干扰炎性体的活化

沙门菌感染 B 细胞也能激活 NLRC4 炎性体。但沙门菌却能通过 T3SS1 下调 NLRC4 的表达。另外, 沙门菌感染可诱导 Yap 蛋白的磷酸化, 促进 Yap 蛋白与 Hck 蛋白的互作, 阻碍 NLRC4 的激活^[21-22]。弗朗西丝菌的 *FTT0584* 和 *FTT0748* 基因、结核分枝杆菌的 *zmp1* (zinc metalloprotease 1) 基因等能直接或间接地抑制或推迟炎性体的活化^[23-24]。

副溶血性弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) 的外膜蛋白 VopQ 和 VopS 能够抑制 NLRC4 炎性体中通过 ASC 的斑点 (speck) 形成。VopQ 能诱导巨噬细胞的自噬, 这可能是抑制炎性体途径的一个原因。VopS 能结合和灭活内源性 Cdc42, 从而抑制 NLRC4 炎性体活化^[16,25]。

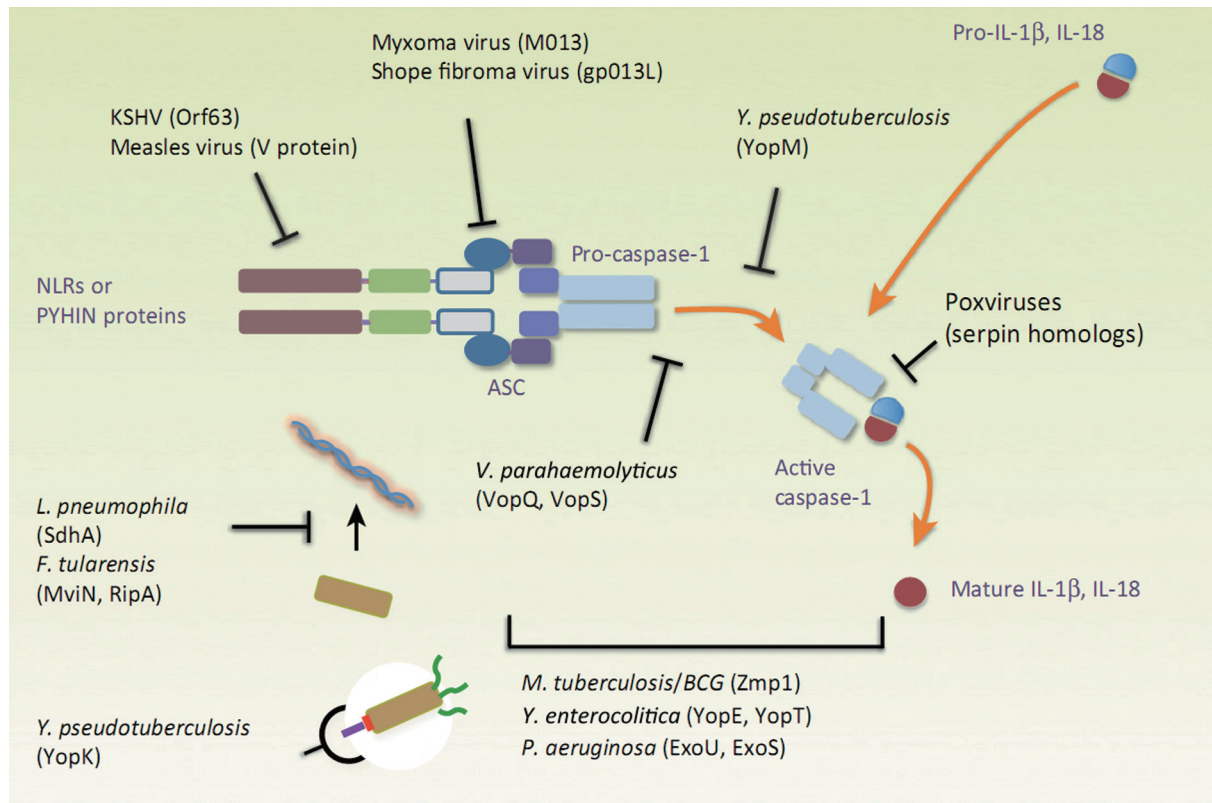


图1 病原体毒力因子干扰炎性体途径^[16]

耶尔森菌效应蛋白 YopK、YopE、YopM 和 YopT 可抑制炎性体的活化和巨噬细胞的 caspase-1 依赖性程序性死亡 (pyroptosis)，这有助于细菌的胞内存活^[24]。另外，假结核耶尔森菌 (*Y. pseudotuberculosis*) 外膜蛋白 YopK 发挥了 T3SS 守门作用，以调节鞭毛蛋白等 PAMPs 的外溢，从而抑制了 NLRC4 和 NLRP3 炎性体的活化。YopM 也能直接结合 caspase-1，阻止其激活。结肠炎耶尔森菌 (*Y. enterocolitica*) 的 T3SS 分泌的 YopE 和 YopT 蛋白也能抑制 caspase-1 的活化^[16]。

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) *rhsT* 基因编码的毒素能活化炎性体，但其效应蛋白胞外酶 (exoenzyme, Exo) ExoS 和 ExoU 却能够抑制 NLRC4 炎性体的激活^[16,25]。

土拉热弗朗西丝菌 (*Francisella tularensis*) 效应蛋白 FTL_0325 能抑制炎性体信号途径^[25]。

1.3 干扰DNA受体信号途径

嗜肺军团菌通过 IVB 型分泌系统 Dot/Icm (defective organelle trafficking/intracellular multiplication) 分泌效应蛋白至细胞质中，其效应蛋白琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, Sdh) A 能够通过抑制细菌

DNA 释放至细胞质中来抑制 AIM2 炎性体途径^[16,25]。弗朗西丝菌的小鼠毒力因子 (mouse virulence, mvi) N 或胞内复制必需因子 (required for intracellular proliferation factor, rip) A 也可能抑制细菌 DNA 的释放^[16]。

2 PRRs介导的病毒免疫逃逸

2.1 干扰TLRs信号通路

TLRs 诱导的信号途径主要有 NF- κ B、MAPK 和 IRF，前两者主要诱导促炎性应答，而 IRF 主要刺激 IFN 的产生。

2.1.1 干扰促炎性反应

病毒具有多种干扰促炎性反应的分子机制，如通过干扰宿主细胞的 NF- κ B 和 IRF 等信号通路，抑制促炎性因子和 IFN 的产生^[4]。痘病毒 (poxviruses) 蛋白 A46R 和 A52R 能作用于宿主细胞的 MyD88 和 TRIF 等的 TLR 结构域，抑制 TLR 和 IL-1R 诱导的 NF- κ B 的活化^[26-28]，其毒力因子蛋白 C6 能结合 TBK-1 衔接蛋白，抑制 IRF3 和 IRF7 的激活^[29]。单纯疱疹病毒 -1 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 感染细胞蛋白 0 (infected-cell protein 0, ICP0) 的 RING

结构域, 抑制 IRF3 和 IRF7 信号通路介导的 IFN 刺激基因的活化^[30]。呼吸道合胞体病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 的 NS1/2 蛋白能干扰 TBK1 介导的 IRF3 的磷酸化^[31], 而麻疹病毒 (measles virus) 能阻止 IRF7 的磷酸化^[32]。在 MARC-145 细胞体外实验中发现, 猪繁殖与呼吸综合征病毒 (porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV) 能促进 IRF3 的磷酸化, 并微弱激活 IFN- β 启动子; 但是, 随着感染继续, IFN 启动子的活性很快被抑制, 这是 PRRSV 通过减少 IRF3 蛋白的表达和抑制 IRF3 的磷酸化而实现的^[33-34]。

2.1.2 干扰 mRNA 的后转录调控

某些病毒具有干扰促炎性因子和 IFN 的 mRNA 后转录调控机制的功能^[4]。水泡性口炎病毒 (vesicular stomatitis virus, VSV) M 蛋白能阻止编码 IFN- α/β 的 mRNA 从核到胞浆的输出, 从而调控 IFN 的表达^[35]。HSV-1 的早期蛋白 ICP4 和 ICP27 可介导促炎性因子 mRNA 的去稳定作用, 抑制了前炎性细胞因子的合成, 因此, 影响了宿主的抗病毒应答^[35-36]。

2.2 干扰 RLRs 信号通路

RIG-I 和 MAD5 是 IFN 可诱导性 RNA 螺旋酶, 在识别胞质中的 RNA 方面发挥了重要作用。dsRNA 或 5'-三磷酸 RNA 与 RIG-I 样受体 (RIG-I-like receptors, RLRs) 的 C-端结合, 通过 RNA 螺旋酶和衔接蛋白 IPS-1 (IFN- β promoter stimulator 1) 的 CARD-CARD 互作活化信号通路, 最终产生 I 型 IFN 来介导抗病毒应答^[4]。

在长期的进化过程中, 某些病毒已经能够逃逸该机制的杀伤^[37]。例如, PRRSV 能抑制 IPS-1 的活性, 阻碍信号向下游转导, 抑制 IFN- β 的产生^[38]。丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 的 NS3/4 丝氨酸裂解酶靶向 RIG-I 信号通路的 IPS-1 分子, 阻止胞内的 dsRNA 诱导 I 型 IFN 的产生^[39-41]。流感病毒 (influenza virus) NS1 蛋白可直接与 RIG-I 和 IPS-1 互作, 从而抑制 IRF3 下游信号通路^[42]。最近的研究表明, IFN 信号途径中泛素和泛素样修饰是天然免疫信号功能的重要步骤; 但是, 某些病毒蛋白通过调节泛素途径抑制抗病毒因子的产生, 也是病毒逃逸抗病毒应答的重要机制, 如口蹄疫病毒 (foot and mouth disease virus) 的前导蛋白酶 (leader proteinase) 能使 RIG-I、TBK1、TRAF6 和 RRAF3 去泛素化, 抑制 IFN 和 NF- κ B 的产生^[43]。

2.3 干扰 NLRs 信号途径

关于炎性体信号调节的报道是在病毒感染过程

中首次提出来的, 如痘病毒产生的与细胞内丝氨酸蛋白酶抑制剂类似的蛋白质和牛痘病毒细胞因子应答修饰物 (cytokine response modifier, CrmA) 能抑制 caspase-1 的催化活性^[16,44]。

另外, 有些病毒蛋白能够干扰炎性体的组装。如卡波济肉瘤相关疱疹病毒 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) 开放阅读框 Orf63 蛋白 (NLRP1 类似物, 缺少 CARD 基序) 与人 NLRP1 和 NLRP3 互作, 抑制炎性体的激活^[45]。麻疹病毒 V 蛋白能抑制 NLRP3 炎性体的激活^[46]。黏液瘤病毒 (myxoma virus) 和 Shope 纤维瘤病毒 (shope fibroma virus, SFV) 分别产生的 POP (PYRIN domain-only protein) 样蛋白 M013 和 gp013L 能与 ASC 结合, 干扰炎性体的组装^[16,47-48] (图 1)。

总之, 病原体可通过调控 PRRs 的识别机制来逃逸机体的免疫应答, 因此, 进一步阐明 PRRs 介导的病原体的逃逸机制, 将为相关疾病的控制和预防提供新的理论和方法, 亦为抗感染免疫开辟了新的研究领域。

[参 考 文 献]

- [1] Sasai M, Yamamoto M. Pathogen recognition receptors: ligands and signaling pathways by Toll-like receptors. *Int Rev Immunol*, 2013, 32(2): 116-33
- [2] Diacovich L, Gorvel JP. Bacterial manipulation of innate immunity to promote infection. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8(2): 117-28
- [3] Vladimer G, Marty-Roix R, Ghosh S, et al. Inflammasomes and host defenses against bacterial infections. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(1): 23-31
- [4] Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22(2): 240-73
- [5] Kumar Y, Valdivia RH. Leading a sheltered life: intracellular pathogens and maintenance of vacuolar compartments. *Cell Host Microbe*, 2009, 5(6): 593-601
- [6] Johannessen M, Askarian F, Sangvik M. Bacterial interference with canonical NF- κ B signaling. *Microbiology*, 2013, 159(Pt 10): 2001-13
- [7] Patterson NJ, Werling D. To con protection: TIR-domain containing proteins (TcP) and innate immune evasion. *Vet Immunol Immunopathol*, 2013, 155(3): 147-54
- [8] Li S, Zhang L, Yao Q, et al. Pathogen blocks host death receptor signalling by arginine GlcNAcylation of death domains. *Nature*, 2013, 501(7466): 242-6
- [9] Ganguly N, Giang PH, Gupta C, et al. *Mycobacterium tuberculosis* secretory proteins CFP-10, ESAT-6 and the CFP10: ESAT6 complex inhibit lipopolysaccharide-induced NF- κ B transactivation by downregulation of reactive oxidative species (ROS) production. *Immunol Cell Biol*, 2008, 86(1): 98-106

- [10] Monie TP, Bryant CE, Gay NJ. Activating immunity: lessons from the TLRs and NLRs. *Trends Biochem Sci*, 2009, 34(11): 553-61
- [11] Miao EA, Alpuche-Aranda CM, Dors M, et al. Cytosolic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1 β via Ipaf. *Nat Immunol*, 2006, 7(6): 569-75
- [12] Franchi L, Amer A, Body-Malapel M, et al. Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1 β in *Salmonella*-infected macrophages. *Nat Immunol*, 2006, 7(6): 576-82
- [13] Zhao Y, Yang J, Shi J, et al. The NLR4 inflammasome receptors for bacterial flagellin and type III secretion apparatus. *Nature*, 2011, 477(7366): 596-600
- [14] Becker CE, O'Neill LAJ. Inflammasomes in inflammatory disorders: the role of TLRs and their interactions with NLRs. *Semin Immunopathol*, 2007, 29(3): 239-48
- [15] Shaw MH, Reimer T, Kim YG, et al. NOD-like receptors (NLRs): bona fide intracellular microbial sensors. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(4): 377-82
- [16] Higa N, Toma C, Nohara T, et al. Lose the battle to win the war: bacterial strategies for evading host inflammasome activation. *Trends Microbiol*, 2013, 21(7): 342-9
- [17] Miao EA, Mao DP, Yudkovsky N, et al. Innate immune detection of the type III secretion apparatus through the NLR4 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(7): 3076-80
- [18] Miao EA, Rajan JV. *Salmonella* and caspase-1: a complex interplay of detection and evasion. *Front Microbiol*, 2011, 2(85): 1-6
- [19] Moltke J, Trinidad NJ, Moayeri M, et al. Rapid induction of inflammatory lipid mediators by the inflammasome *in vivo*. *Nature*, 2012, 490(7418): 107-11
- [20] Paciello I, Silipo A, Lembo-Fazio L, et al. Intracellular *Shigella* remodels its LPS to dampen the innate immune recognition and evade inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(46): E4345-54
- [21] Perez-Lopez A, Rosales-Reyes R, Alpuche-Aranda CM, et al. *Salmonella* downregulates nod-like receptor family CARD domain containing protein 4 expression to promote its survival in B cells by preventing inflammasome activation and cell death. *J Immunol*, 2013, 190(3): 1201-9
- [22] Rosales-Reyes R, Perez-Lopez A, Sanchez-Gomez C, et al. *Salmonella* infects B cells by macropinocytosis and formation of spacious phagosomes but does not induce pyroptosis in favor of its survival. *Microb Pathogenesis*, 2012, 52(6): 367-74
- [23] Weiss DS, Brotcke A, Henry T, et al. *In vivo* negative selection screen identifies genes required for *Francisella* virulence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(14): 6037-42
- [24] Master SS, Rampini SK, Davis AS, et al. *Mycobacterium tuberculosis* prevents inflammasome activation. *Cell Host Microbe*, 2008, 3(4): 224-32
- [25] Cunha LD, Zamboni DS. Subversion of inflammasome activation and pyroptosis by pathogenic bacteria. *Front Cell Infect Microbiol*, 2013, 3: 76
- [26] Bowie A, Kiss-Toth E, Symons JA, et al. A46R and A52R from vaccinia virus are antagonists of host IL-1 and toll-like receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(18): 10162-7
- [27] Stack J, Haga IR, Schroder M, et al. Vaccinia virus protein A46R targets multiple Toll-like-interleukin-1 receptor adaptors and contributes to virulence. *J Exp Med*, 2005, 201(6): 1007-18
- [28] Lysakova-Devine T, Keogh B, Harrington B, et al. Viral inhibitory peptide of TLR4, a peptide derived from vaccinia protein A46, specifically inhibits TLR4 by directly targeting MyD88 adaptor-like and TRIF-related adaptor molecule. *J Immunol*, 2010, 185(7): 4261-71
- [29] Unterholzner L, Sumner PP, Baran M, et al. Vaccinia virus protein C6 is a virulence factor that binds TBK-1 adaptor proteins and inhibits activation of IRF3 and IRF7. *PLoS Pathog*, 2011, 7(9): e1002247
- [30] Lin R, Noyce RS, Collins SE, et al. The herpes simplex virus ICP0 RING finger domain inhibits IRF3- and IRF7-mediated activation of interferon-stimulated genes. *J Virol*, 2004, 78(4): 1675-84
- [31] Goswami R, Majumdar T, Dhar J, et al. Viral degradasome hijacks mitochondria to suppress innate immunity. *Cell Res*, 2013, 23(8): 1025-42
- [32] Yamaguchi M, Kitagawa Y, Zhou M, et al. An anti-interferon activity shared by paramyxovirus C proteins: inhibition of Toll-like receptor 7/9-dependent α interferon induction. *FEBS Lett*, 2014, 588(1): 28-34
- [33] Shi, X, Wang L, Zhi Y, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) could be sensed by professional β interferon-producing system and had mechanisms to inhibit this action in MARC-145 cells. *Virus Res*, 2010, 153(1): 151-6
- [34] Sagong M, Lee C. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus nucleocapsid protein modulates interferon- β production by inhibiting IRF3 activation in immortalized porcine alveolar macrophages. *Arch Virol*, 2011, 156(12): 2187-95
- [35] Kuss SK, Mata MA, Zhang L, et al. Nuclear imprisonment: viral strategies to arrest host mRNA nuclear export. *Viruses*, 2013, 5(7): 1824-49
- [36] Mogensen TH, Melchjorsen J, Malmgaard L, et al. Suppression of proinflammatory cytokine expression by herpes simplex virus type 1. *J Virol*, 2004, 78(11): 5883-90
- [37] Zinzula L, Tramontano E. Strategies of highly pathogenic RNA viruses to block dsRNA detection by RIG-I-like receptors: hide, mask, hit. *Antivir Res*, 2013, 100(3): 615-35
- [38] Luo R, Xiao S, Jiang Y, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) suppresses interferon- β production by interfering with the RIG-I signaling pathway. *Mol Immunol*, 2008, 45(10): 2839-46
- [39] Li K, Foy E, Ferreón JC, et al. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(8): 2992-7
- [40] Meylan E, Curran J, Hofmann K, et al. Cardif is an

- adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature*, 2005, 437(7062): 1167-72
- [41] Ahlen G, Derk E, Weiland M, et al. Cleavage of the IPS-1/Cardif/MAVS/VISA does not inhibit T cell-mediated elimination of hepatitis C virus non-structural 3/4A-expressing hepatocytes. *Gut*, 2009, 58(4): 560-9
- [42] Wu X, Qi X, Qu B, et al. Evasion of antiviral immunity through sequestering of TBK1/IKK ϵ /IRF3 into viral inclusion bodies. *J Virol*, 2014, 88(6): 3067-76
- [43] Rajsbaum R, Garcia-Sastre A. Viral evasion mechanisms of early antiviral responses involving regulation of ubiquitin pathways. *Trends Microbiol*, 2013, 21(8): 421-9
- [44] Best SM. Viral subversion of apoptotic enzymes: escape from death row. *Annu Rev Microbiol*, 2008, 62: 171-92
- [45] Gregory SM, Davis BK, West JA, et al. Discovery of a viral NLR homolog that inhibits the inflammasome. *Science*, 2011, 331(6015): 330-4
- [46] Komune N, Ichinohe T, Ito M, et al. Measles virus V protein inhibits NLRP3 inflammasome-mediated interleukin-1 β secretion. *J Virol*, 2011, 85(24): 13019-26
- [47] Johnston JB, Barrett JW, Nazarian SH, et al. A poxvirus-encoded pyrin domain protein interacts with ASC-1 to inhibit host inflammatory and apoptotic responses to infection. *Immunity*, 2005, 23(6): 587-98
- [48] Dorfleutner A, Talbott SJ, Bryan NB, et al. A Shope Fibroma virus PYRIN-only protein modulates the host immune response. *Virus Genes*, 2007, 35(3): 685-94