寨卡病毒与 I 型干扰素反应相互作用研究进展

纪雪^{1,2}, 赵慧², 黄星耀², 李晓峰², 秦成峰^{1,2*}

1. 广西医科大学研究生院, 南宁 530021;

2. 军事科学院军事医学研究院微生物流行病学研究所, 病原微生物生物安全国家重点实验室, 北京 100071

* 联系人, E-mail: qincf@bmi.ac.cn

2017-11-01 收稿, 2017-12-26 修回, 2017-12-27 接受, 2018-01-23 网络版发表

国家自然科学基金(81522025, 81621005, 81661148054, 31770190)和国家重点研发计划(2016YFD0500304)资助

摘要 寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)是一种主要通过蚊虫传播的RNA病毒,可引起新生儿小头畸形和成人格林-巴利综合征等严重疾病。目前,ZIKV已扩散至全球70多个国家和地区,对全球公众健康产生严重威胁。研究发现,ZIKV感染可激活包括 I 型干扰素信号通路等在内的一系列抗病毒天然免疫反应,亦可通过多种机制阻断宿主的干扰素反应,借此逃避宿主天然免疫的监控。深入了解ZIKV与宿主干扰素反应相互作用不仅有助于研究ZIKV的致病机制,对开发ZIKV疫苗和研制抗ZIKV药物同样具有重要意义。本文就相关领域研究进展作一简要综述。

关键词 ZIKV, I 型干扰素, JAK-STAT 信号通路, 免疫逃逸

寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)属于黄病毒科黄病毒属,是一种具有包膜的单股正链RNA病毒,主要通过蚊虫叮咬传播。1947年,ZIKV首次在乌干达塞卡森林被发现,此后的60年间,由于仅在非洲和亚洲地区出现散发的ZIKV感染病例,且症状均较为轻微,因此并未引起广泛关注。2007年,西太平洋地区的雅浦岛(Yap)上暴发了大规模寨卡疫情,波及全岛四分之三人口,这是ZIKV首次在亚非大陆以外的地区传播。2013年,南太平洋地区的法属波利尼西亚(Polynesia)再次暴发寨卡疫情。在此次流行中,首次出现了小头畸形和格林-巴利综合征等严重并发症的病例,引起了人们的重视。2015年,ZIKV传入巴西,并迅速波及美洲和加勒比海地区的40多个国家,引起了全世界的广泛关注^[1]。2016年2月1日,世界卫生组织宣布,ZIKV感染导致的小头畸形和其他神经系统疾病疫情为国际关注的突发公共卫生事件。

病毒感染过程是病毒与宿主免疫反应之间的博弈。ZIKV经蚊虫叮咬进入人体后,将激活包括 I 型

干扰素(type I interferon, IFN-I)在内的一系列天然免疫反应。病毒为实现自身在宿主体内的复制和传播,进化出一系列抵抗宿主天然免疫的机制。2016年至今,ZIKV与宿主干扰素反应的研究取得了一系列重要进展,推进了抗ZIKV药物和疫苗的研发进程。本文就ZIKV与 I 型干扰素反应相互作用研究进展作一综述。

1 寨卡病毒

ZIKV与登革病毒(dengue virus, DENV)、黄热病毒(yellow fever virus, YFV)和日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)等同属黄病毒科黄病毒属重要成员,基因组为单股正链RNA,长约11 kb,两端为非编码区(UTR),内部为单一的可读框,依次编码3种结构蛋白(C, prM和E)和7种非结构蛋白(NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B和NS5)(图1)。结构蛋白主要参与病毒对宿主细胞的吸附以及病毒颗粒的组装,非结构蛋白则在病毒的复制和翻译过程中

引用格式: 纪雪, 赵慧, 黄星耀, 等. 寨卡病毒与 I 型干扰素反应相互作用研究进展. 科学通报, 2018, 63: 495-501

Ji X, Zhao H, Huang X Y, et al. Interplay between Zika virus and host type I interferon mediated immune response (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63: 495-501, doi: 10.1360/N972017-01129

图1 ZIKV基因组结构示意图

Figure 1 Schematic diagram of the ZIKV genome

发挥重要作用。其中, NS1蛋白通常以同源二聚体的形式作用于细胞膜, 并作为辅助因子参与病毒基因组的复制。NS2B蛋白与NS3蛋白形成的NS2B-NS3组合酶对病毒的复制起着决定性作用。NS5是病毒基因组编码的最大蛋白, 与干扰素敏感性相关, 其C-端的RNA依赖的RNA聚合酶(RNA dependent RNA polymerase, RdRp)对病毒基因组的复制至关重要, N-端的甲基转移酶(Methy-ltransferase, MTase)主要参与病毒RNA的5'端的加帽过程。

ZIKV感染人类的临床表现较为温和, 主要表现为发热、斑丘疹、关节痛、结膜炎等, 一般具有自限性, 患者在感染后2~7天内痊愈^[2]。少数患者会发展为格林-巴利综合征, 常出现四肢瘫软, 感觉障碍等症状, 严重时可危及生命^[2]。值得关注的是, 在2015年的巴西寨卡疫情中, 小头症患儿的病例数异常增加。随后, Benjamin等人^[3]在小头症患儿母亲的羊水中检测到了ZIKV。包括我们在内的多个研究团队通过动物模型证实ZIKV感染可直接导致小头症^[4,5]。

ZIKV与其他黄病毒的传播方式类似, 主要通过蚊虫叮咬途径传播^[6]。性传播也是ZIKV重要的传播方式。Foy等人^[7]在2008年塞内加尔暴发的寨卡疫情中发现, 一例男性寨卡患者通过性传播将ZIKV传染给妻子。2016年纽约市卫生局报道了一例女性ZIKV感染者将ZIKV传染给男性伴侣的案例^[8]。同时, Deckard等人^[9]报道了寨卡病毒存在男-男性传播。

2 ZIKV感染诱导的 I 型干扰素反应

I 型干扰素(IFN- α/β)系统是宿主天然免疫系统的重要组成部分, 是宿主防御病毒入侵的第一道防线。细胞受到ZIKV感染时, 胞内的模式识别受体RIG-I (retinoic acid-induced gene 1) 或 MDA-5 (melanoma differentiation-associated gene-5)与病毒复制产生的dsRNA (double-stranded RNA)、ssRNA (single-stranded RNA)等病原相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)结合, 通过激活

一系列信号分子, 最终诱导包括干扰素 β 等多种靶基因的表达^[10]。I 型干扰素并不能直接发挥抗病毒作用, 而是以信号分子的形式诱导尚未被感染的细胞进入抗病毒状态。I 型干扰素以旁分泌或自分泌的方式, 与细胞表面的 I 型干扰素受体(interferon- α/β receptor, IFNAR)结合, 激活JAK1 (janus kinase 1)和TYK2 (tyrosine kinase 2), 进而激活STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1)和STAT2 (signal transducer and activator of transcription 2)磷酸化和异源二聚体化^[11,12], 并进一步与干扰素调控因子9 (IFN regulatory factor 9, IRF9)作用, 形成三聚化的转录因子复合体ISGF3 (IFN-stimulated gene factor 3), 该复合体进入细胞核后可进一步与干扰素刺激反应元件(IFN stimulated response element, ISRE)结合, 激活下游抗病毒蛋白的表达, 从而抑制病毒的复制和扩散^[10]。

多项体外研究结果表明, ZIKV可诱导多种宿主细胞产生 I 型干扰素反应, 建立抗病毒防御体系。树突状细胞(dendritic cells, DCs)是机体功能最强的专职抗原递呈细胞, 能高效地摄取、加工处理和递呈抗原, 在病毒感染过程中具有重要作用。研究表明, ZIKV可有效感染人DCs, 介导 I 型干扰素转录水平显著上调, 并诱导抗病毒蛋白的表达^[13]。此外, Pagani等人^[14]发现, ZIKV可感染人子宫内层间质细胞, 并诱导具有生物学活性的干扰素 β 的分泌。进一步研究显示, 与ZIKV非洲株MR766相比, 巴西株INMI-1感染仅诱导产生较低水平的干扰素 β 。然而, 两种病毒株对细胞内ISGs的上调能力无显著性差异。ZIKV是一种嗜神经病毒, 在其感染小鼠中枢神经系统时, 星形细胞发挥了限制病毒扩散的关键作用。Lindqvist等人^[15]发现, ZIKV对缺失 I 型干扰素受体的星形细胞的感染效率更高, 这说明星形细胞的 I 型干扰素反应可有效抑制ZIKV的增殖。此外, Quicke等人^[16]发现, ZIKV可感染胎盘的巨噬细胞, 通过介导模式识别受体RIG-I, MDA5和LGP2转录水平的上调, 促使细胞

分泌 I 型干扰素, 进而诱导 RSAD2, IFIT1, IFIT2, IFIT3, OAS1 等抗病毒基因的高表达。最近, 我们在体外研究中也发现, ZIKV 感染人肺癌细胞系 A549, 可显著上调细胞内多种 ISGs 的表达^[17]。

同时, 体内研究结果也表明, ZIKV 感染可迅速激活宿主产生 I 型干扰素反应。我们采用脑室接种的方法, 感染胚胎期第 13.5 天的胎鼠脑, 感染后第 3 天对胎鼠脑组织进行转录组分析, 生物信息学分析 (gene ontology, GO) 结果显示, 感染 ZIKV 的胎鼠脑组织内, 天然免疫反应相关的基因被富集。其中, 大多为 I 型干扰素反应相关基因, 如 TLR3, DDX58, IFIH1, OAS2, ISG15, MX1 和 IFNB1 等^[4]。此外, Vermillion 等人^[18]在研究 ZIKV 经胎盘传播的能力时发现, 孕鼠子宫内感染 ZIKV 后 48 h 即可在胎盘中检测到干扰素 β 的分泌, ISG15, IFITM3, OAS1b 等 ISGs 转录水平的显著上调。

3 宿主 I 型干扰素反应在 ZIKV 感染过程中作用

宿主的 I 型干扰素反应在寨卡感染过程中发挥关键的抗病毒作用。正常野生型小鼠对 ZIKV 不易感, 高剂量病毒注射仅导致一过性的病毒血症, 小鼠未出现明显的临床症状^[19]。I 型干扰素受体缺陷型小鼠 (A129) 则对 ZIKV 非常敏感。Rossi 等人^[20]研究发现, 不同鼠龄的 A129 小鼠在感染 ZIKV 后, 均出现耸毛、蜷缩等症状, 而 AG129 小鼠 (I 型和 II 型干扰素受体缺陷) 对 ZIKV 具有更强的易感性, ZIKV 可通过不同的接种途径感染 AG129 小鼠, 均能导致其死亡。此外, 敲除 I 型干扰素信号通路分子的小鼠, 如 *IRF3*^{-/-}, *IRF5*^{-/-} 和 *IRF7*^{-/-}, 其感染 ZIKV 后, 所有脏器均可检测到较高滴度的 ZIKV^[21]。Yockey 等人^[22]利用 *IFNAR*^{-/-}, *TLR7*^{-/-}, *MAVS*^{-/-}, *IRF3*^{-/-} 或 *IRF7*^{-/-} 的 C57BL/6 小鼠, 发现缺失 I 型干扰素相关分子的小鼠阴道黏膜组织对 ZIKV 的清除能力明显下降。最近, Tripathi 等人^[23]证实, ZIKV 可在 *Stat2*^{-/-} 小鼠模型上呈现出典型的嗜神经特征, 被感染小鼠出现了明显的神经系统症状。同时, 在 *Stat2*^{-/-} 小鼠模型的生殖系统和其他内脏器官中也可检测到 ZIKV。上述研究证明, I 型干扰素反应在抵御 ZIKV 建立早期感染的过程中发挥了重要作用。

I 型干扰素及其下游信号分子在体内外模型中均呈现出显著的抗 ZIKV 效果。Hamel 等人^[10]用 10⁴

IU/mL 干扰素 α 和干扰素 β 预处理人表皮成纤维细胞 6 h, 细胞中病毒基因组 RNA 拷贝数较未处理的细胞分别下降了 75% 和 90%。同时, I 型干扰素激活的一系列广谱抗病毒蛋白也有明显的抗 ZIKV 的作用。Savidis 等人^[24]证实, 在干扰素诱导的跨膜蛋白 (interferon-inducible transmembrane proteins, IFITMs) 家族成员中, IFITM1 和 IFITM3 能够阻断病毒复制周期中的早期环节, 经 IFITM3 处理, 可显著降低 ZIKV 感染介导的细胞凋亡现象。Snyder 等人^[25]发现, 在 Huh7 细胞系上, I 型干扰素与索非布韦 (sofosbuvir) 共同作用, 能够有效抑制 ZIKV 的复制。二者共同处理后的细胞中, 病毒滴度可降低 99%; 免疫荧光结果显示, 病毒蛋白的表达量也有很大程度的降低。然而, 并非所有的抗病毒蛋白均具有抑制 ZIKV 感染的作用。Yockey 等人^[22]发现, 与野生型 C56BL/6 小鼠相比, Mx1 转基因小鼠并不能限制 ZIKV 在小鼠阴道中的复制。因此, 确定抑制 ZIKV 复制的关键 ISGs, 对于抗 ZIKV 药物研发极为重要。

Kara 等人^[26]发现, I 型干扰素反应的激动剂也有望成为新的抗 ZIKV 药物。一种名为 AV-C 的物质可激活 TRIF 信号通路, 用它处理过的人类细胞, 其天然免疫和 I 型干扰素反应都有所增强, 并能有效抑制 ZIKV 的复制。最近, 我们发现 ZIKV 感染可显著上调包括胆固醇-25-羟化酶 (cholesterol-25-hydroxylase, CH25H) 在内的多种 ISG 的表达, 敲除 CH25H 可促进 ZIKV 复制。胆固醇-25-羟化酶负责催化胆固醇转变成 25-羟基胆固醇 (25-hydroxycholesterol, 25HC), 我们进一步证实 25-羟基胆固醇具有广谱的抗黄病毒活性, 可显著降低感染 ZIKV 的小鼠和猴体的病毒血症, 并可有效预防胎鼠小头症^[17]。上述结果提示, 与 I 型干扰素反应相关的代谢产物也可作为抗 ZIKV 的候选药物。

4 ZIKV 拮抗 I 型干扰素系统的作用机制

ZIKV 感染可有效诱导宿主产生 I 型干扰素反应, 并使机体处于抗病毒状态。但是, 如果 ZIKV 在宿主细胞内建立了感染, I 型干扰素对其复制和增殖的抑制作用明显降低, 提示 ZIKV 能够有效抵御宿主细胞的 I 型干扰素防御系统^[13,27]。目前已经发现, ZIKV 可以通过多种机制拮抗宿主的干扰素反应, ZIKV 的 NS1, NS2B, NS3, NS4B 和 NS5 蛋白, 以及黄病毒亚基因组 RNA (noncoding subgenomic flavivirus

RNA, sfRNA)在拮抗干扰素反应的不同阶段发挥作用(图2)。

多数虫媒黄病毒能够拮抗 I 型干扰素的抗病毒反应, NS5在此过程中发挥关键作用. Grant等人^[28]发现, ZIKV NS5可利用蛋白酶体降解STAT2, 从而阻断下游信号通路, 抑制抗病毒蛋白的表达. 进一步研究发现, ZIKV NS5的甲基转移酶功能区(MTase)可与STAT2直接作用, 介导STAT2蛋白的降解, 但这一过程与NS5的MTase功能无关. 此外, MTase对STAT2的降解能力远不及完整的NS5蛋白, 表明ZIKV NS5的其他区域也可能参与了这一过程. 研究还发现, ZIKV NS5只能降解人源STAT2, 却无法降解鼠源STAT2, 具有物种特异性, 这也初步解释了为何ZIKV无法在免疫健全小鼠体内建立明显病毒血症. 因此, I 型干扰素反应相关分子缺陷型小鼠被广泛应用于ZIKV的小鼠模型的研究中. ZIKV利用NS5拮抗 I 型干扰素信号通路的分子机制与DENV相似, 但二者之间也存在一定差异: (1) DENV NS5需要招募E3泛素连接酶UBR4协助降解STAT2, 而ZIKV则不

需要UBR4的参与^[28]; (2) 完整的NS5是DENV降解STAT2的前提, 但缺失N端10个氨基酸的NS5并未影响ZIKV对STAT2的降解^[13]. 有趣的是, ZIKV NS5的表达则促进STAT1复合体的形成, 进而介导干扰素 γ 的产生, 诱导CXCL10前炎症因子的表达, 最终促进ZIKV的复制^[29]. 因此, ZIKV NS5不但能够抑制 I 型干扰素信号通路, 同时可激活 II 型干扰素信号通路, 协助病毒建立感染. 最近发现, ZIKV NS5亦可在 I 型干扰素系统的上游直接发挥抑制作用, 通过阻断IRF-3和NF- κ B受体, 阻碍 I 型干扰素的产生, 进而逃避宿主 I 型干扰素防御系统的监视^[27].

ZIKV的非结构蛋白NS1, NS4B以及NS2B-NS3亦可不同方式抑制 I 型干扰素的产生及其下游干扰素刺激基因的表达. ZIKV NS1和NS4B可在TBK1(TANK-binding kinase1)水平阻断干扰素 β 的产生, NS2B-NS3则通过降解JAK1来抑制JAK-STAT信号通路. 此外, NS2B-NS3也是病毒感染介导的细胞凋亡的抑制因子, 通过阻断凋亡辅助ZIKV的复制. 尽管宿主的 I 型干扰素可利用自噬作用降解NS2B-NS3

图2 (网络版彩色)ZIKV抑制 I 型干扰素系统示意图

Figure 2 (Color online) Schematic diagram of inhibition of IFN-I signaling by ZIKV infection

来抑制ZIKV的复制,但是NS1和NS4B亦可通过抑制I型干扰素的产生来避免NS2B-NS3发生降解^[30]。因此,ZIKV利用多种非结构蛋白协同作用来拮抗宿主的抗病毒作用。

sfRNA是病毒感染过程中由宿主核酸酶XRN1剪切病毒基因组产生的,来源于病毒基因组的3'非编码区(3'UTR)^[31]。已有研究表明,虫媒黄病毒的感染性和致病性与sfRNA密切相关^[32,33]。Akiyama等人^[34]发现,在ZIKV感染的猴、人的上皮细胞、小鼠神经细胞和蚊细胞内均可检测到sfRNA。此外,Donald等人^[35]利用患者标本中分离获得的ZIKV,采用Northern Blot法,进一步确认了在ZIKV感染过程中sfRNA的存在。同时,研究还发现ZIKV的sfRNA可拮抗RIG-I介导的I型干扰素的产生,但对MDA-5信号途径影响较小,其具体作用机制目前尚不清楚。

5 展望

自2015年ZIKV疫情暴发以来,ZIKV相关的科学研究进展迅速,初步阐明了ZIKV感染激活的抗病毒

天然免疫反应特征,明确了I型干扰素在病毒感染过程中的重要作用,并揭示了ZIKV不同蛋白拮抗I型干扰素信号通路的作用机制,发现了包括25-羟胆固醇在内的多种潜在抗病毒药物。然而,对于ZIKV与I型干扰素反应的相互作用机制仍有许多问题有待阐明,如ZIKV不同编码蛋白和sfRNA拮抗I型干扰素反应是否存在协同作用,不同ZIKV株在拮抗宿主天然免疫反应的能力方面是否存在差异,这种差异是否会影响病毒的毒力与致病性等。

ZIKV拮抗干扰素反应的作用机制及相应关键位点的发现,为ZIKV疫苗合理设计提供了新的靶标。最近,Shan等人^[36]通过删除ZIKV基因组3'非编码区的10个核苷酸,获得了一种ZIKV减毒活疫苗候选株(10-del ZIKV),该疫苗候选株可保护A129小鼠免受致死剂量ZIKV的攻击,其减毒可能是病毒对I型干扰素具有高度敏感性所致。深入研究ZIKV拮抗宿主I型干扰素系统的分子机制,在此基础上特异地增强干扰素诱导能力或干扰素敏感性,将为新型寨卡疫苗的研发提供新思路。

参考文献

- Gregianini T S, Ranieri T, Favreto C, et al. Emerging arboviruses in Rio Grande do Sul, Brazil: Chikungunya and Zika outbreaks, 2014–2016. *Rev Med Virol*, 2017: 1–10
- Grard G, Caron M, Mombo I M, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)—2007: A new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8: 1–7
- Benjamin I, Fernandez G, Figurira J V, et al. Zika virus detected in amniotic fluid and umbilical cord blood in an *in vitro* fertilization-conceived pregnancy in Venezuela. *Fertil Steril*, 2017, 107: 1319–1322
- Li C, Xu D, Ye Q, et al. Zika virus disrupts neural progenitor development and leads to microcephaly in mice. *Cell Stem Cell*, 2016, 19: 120–126
- Nguyen S M, Antony K M, Dudley D M, et al. Highly efficient maternal-fetal Zika virus transmission in pregnant rhesus macaques. *PLoS Pathog*, 2017, 13: 1–22
- Best S M. The many faces of the flavivirus NS5 protein in antagonism of type I interferon signaling. *J Virol*, 2016, 91: pii: e01970–16
- Foy B D, Kobylinski K C, Foy J L, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17: 880
- Davidson A, Slavinski S, Komoto K, et al. Suspected female-to-male sexual transmission of Zika virus—New York City, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65: 716–717
- Deckard D T, Chung W M, Brooks J T, et al. Male-to-male sexual transmission of Zika virus—Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65: 372–374
- Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol*, 2015, 89: 4–40
- Ivashkiv L B, Donlin L T. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 36–49
- Levy D E, Darnell J R J E. Transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3: 651–662
- Bowen J R, Quicke K M, Maddur M S, et al. Zika virus antagonizes type I interferon responses during infection of human dendritic cells. *PLoS Pathog*, 2017, 13: e1006164
- Pagani I, Ghezzi S, Ullisse A, et al. Human endometrial stromal cells are highly permissive to productive infection by Zika virus. *Sci Rep*, 2017, 7: 44286

- 15 Lindqvist R, Mundt F, Gilthorpe J D, et al. Fast type I interferon response protects astrocytes from flavivirus infection and virus-induced cytopathic effects. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 277
- 16 Quicke K M, Bowen J R, Johnson E L, et al. Zika virus infects human placental macrophages. *Cell Host Microbe*, 2016, 20: 83–90
- 17 Li C F, Deng Y Q, Wang S, et al. 25-hydroxycholesterol protects host against Zika virus infection and its associated microcephaly in a mouse model. *Immunity*, 2017, 46: 446–456
- 18 Vermillion M S, Lei J, Shabi Y, et al. Intrauterine Zika virus infection of pregnant immunocompetent mice models transplacental transmission and adverse perinatal outcomes. *Nat Commun*, 2017, 8: 14575
- 19 Larocca R A, Abbink P, Peron J P S, et al. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature*, 2016, 536: 474–478
- 20 Rossi S L, Tesh R B, Azar S R, et al. Characterization of a novel murine model to study Zika virus. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 94: 1362–1369
- 21 Lazear H M, Govero J, Smith A M, et al. A mouse model of Zika virus pathogenesis. *Cell Host Microbe*, 2016, 19: 720–730
- 22 Yockey L J, Varela L, Rakib T, et al. Vaginal exposure to Zika virus during pregnancy leads to fetal brain infection. *Cell*, 2016, 166: 1247–1256
- 23 Tripathi S, Balasubramaniam V R M T, Brown J A, et al. A novel Zika virus mouse model reveals strain specific differences in virus pathogenesis and host inflammatory immune responses. *PLoS Pathog*, 2017, 13: e1006258
- 24 Savidis G, Perreira J M, Portmann J M, et al. The IFITMs inhibit Zika virus replication. *Cell Rep*, 2016, 15: 2323–2330
- 25 Snyder B, Goebel S, Koide F, et al. Synergistic antiviral activity of sofosbuvir and type I interferons (alpha and beta) against Zika virus. *J Med Virol*, 2018, 90: 8–12
- 26 Kara M P, Abraham J, Sali T M, et al. A novel agonist of the TRIF pathway induces a cellular state refractory to replication of Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses. *MBio*, 2017, 8: 22
- 27 Kumar A, Hou S, Airo A M, et al. Zika virus inhibits type-I interferon production and downstream signaling. *EMBO Rep*, 2016, 17: 1766–1775
- 28 Grant A, Ponia S S, Tripathi S, et al. Zika virus targets human STAT2 to inhibit type I interferon signaling. *Cell Host Microbe*, 2016, 19: 882–890
- 29 Chaudhary V, Yuen K S, Chan J F W, et al. Selective activation of type II interferon signaling by Zika virus NS5 protein. *J Virol*, 2017, 91: e00163–17
- 30 Wu Y X, Liu Q X, Zhou J, et al. Zika virus evades interferon-mediated antiviral response through the co-operation of multiple nonstructural proteins *in vitro*. *Cell Discov*, 2017, 3: 17006
- 31 Pijlman G P, Funk A, Kondratieva N, et al. A highly structured, nuclease-resistant, noncoding RNA produced by flaviviruses is required for pathogenicity. *Cell Host Microbe*, 2008, 4: 579–591
- 32 Schuessler A, Funk A, Lazear H M, et al. West Nile virus noncoding subgenomic RNA contributes to viral evasion of the type I interferon-mediated antiviral response. *J Virol*, 2012, 86: 5708–5718
- 33 Chapman E G, Moon S L, Wilusz J, et al. RNA structures that resist degradation by *Xrn1* produce a pathogenic Dengue virus RNA. *Elife*, 2014, 3: e01892
- 34 Akiyama B M, Laurence H M, Massey A R, et al. Zika virus produces non-coding RNAs using a multi-pseudoknot structure that confounds a cellular exonuclease. *Science*, 2016, 354: 1148–1152
- 35 Donald C L, Brennan B, Cumberworth S L, et al. Full genome sequence and sfRNA interferon antagonist activity of Zika virus from Recife, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10: e0005048
- 36 Shan C, Muruato A E, Nunes B T D, et al. A live-attenuated Zika virus vaccine candidate induces sterilizing immunity in mouse models. *Nat Med*, 2017, 23: 763–767

Summary for “寨卡病毒与 I 型干扰素反应相互作用研究进展”

Interplay between Zika virus and host type I interferon mediated immune response

Xue Ji^{1,2}, Hui Zhao², Xingyao Huang², Xiaofeng Li² & Chengfeng Qin^{1,2*}

¹ Graduate School, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China;

² Department of Virology, State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology, Beijing 100071, China

* Corresponding author, E-mail: qincf@bmi.ac.cn

Zika virus (ZIKV) is a single-stranded, positive-sense RNA virus that is mainly transmitted by mosquito biting. ZIKV belongs to the family *Flaviviridae*, genus *Flavivirus*, which includes other important human pathogens including dengue virus, yellow fever virus, West Nile virus, and Japanese encephalitis virus. ZIKV was first isolated from a sentinel rhesus monkey in the Zika forest of Uganda in 1947. Following the outbreak of ZIKV in Yap Island of Micronesia in 2007 and the largest Zika pandemic in Brazil in 2015, ZIKV has rapidly spread through the Pacific islands and the Americas, resulting in an estimated two million infections per year. Due to its unexpected causal link to microcephaly in fetus and Guillain-Barre syndrome in adults, the current ongoing ZIKV epidemic was declared as a public health emergency of international concern by the World Health Organization in February, 2016. Accumulated evidence has demonstrated that ZIKV preferentially targets human neuronal progenitor cells, disrupts proliferation and differentiation, and triggers a strong immune response, resulting in significant neuronal cell death and microcephaly phenotype. Currently, no vaccines or specific antiviral drugs are available to prevent or treat ZIKV infections. Upon ZIKV infection, host cells immediately initiate several lines of antiviral innate immune responses, including the production of type I interferon (IFN) and its downstream signaling pathways. Type I IFN response is well evidenced to play a critical role during ZIKV infection, and mice deficient in type I IFN receptor are highly susceptible to ZIKV infection upon various injection routes. Type I IFN and its downstream signaling molecules (e.g. IFITM1 and IFITM3) show significant anti-ZIKV effects in both cell culture and animal models. Meanwhile, ZIKV has evolved diverse strategies to antagonize the host defense system through blocking the production of type I IFN and its downstream signaling, or escaping from antiviral effects of individual ISGs. Like other mosquito-borne flaviviruses, the viral proteins NS2B, NS3, NS4B and NS5, as well as the subgenomic flavivirus RNA (sfRNA), have been identified as potent suppressors of type I IFN induction and its effector pathways. Especially, ZIKV NS5 directly binds to STAT2, and leads to the proteasomal degradation of STAT2, resulting in the silencing of type I IFN signaling. These remarkable achievements in recent two years not only lead to the better understanding of ZIKV infection and pathogenesis, but also provide useful clues for the development of antiviral drugs and vaccine candidates. Several ISGs and their enzymatic products, including 25-Hydroxycholesterol, have been well characterized with potent anti-ZIKV activity. A few recombinant live-attenuated ZIKV vaccine candidates have been rationally constructed via reverse genetics with increased IFN sensitivity, which attributed to the attenuation phenotype in immunocompetent animals. Here, we summarize recent advances in the interplay between ZIKV and host type I IFN-mediated immune response.

Zika virus, type I interferon response, JAK-STAT signaling pathway, immune escape

doi: 10.1360/N972017-01129