



III型干扰素最新研究进展

徐刚, 刘实, 朱应*

武汉大学生命科学学院, 病毒学国家重点实验室, 武汉 430072

* 联系人, E-mail: yingzhu@whu.edu.cn

收稿日期: 2014-10-12; 接受日期: 2014-11-16; 网络版发表日期: 2015-02-03

国家自然科学基金(批准号: 81461130019)资助项目

doi: 10.1360/N052014-00298

摘要 IFN- λ 是新发现的分类为III型干扰素的细胞因子, 由 IFN- λ 1, IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 组成, 也称作 IL29, IL28A 和 IL28B. IFN- λ 通过与其受体复合物结合进行信号转导, 该复合物由特异性的 IFN- λ R1 以及与 IL-10 相关的细胞因子共有的受体 IL-10R2 组成. IFN- λ 主要激活 Jak-STAT 通路诱导抗病毒、抗增殖、抗癌以及先天或适应性免疫反应. 其晶体结构与 IL-10 细胞因子家族相似. 诱导 IFN- λ 基因表达的通路尚未被研究透彻, 在一定程度上同 IFN- α 类似, 涉及 TRIF, RIG-I 或 IRF7 通路. IL28B 的核苷酸多态性与丙型肝炎病毒(HCV)的自发性清除及 HCV 联合疗法的结果有关联, 预示 IFN- λ 可以作为替代目前 IFN- α 治疗 HCV 感染的一个更有效的选择. 本文提供了 IFN- λ 的一些研究进展, 关于 IFN- λ 的很多机制目前仍是未知的.

关键词

IFN- λ
信号通路
抗病毒
单核苷酸多态性

IFN- λ (interferon- λ)是在 2003 年被 2 个独立的研究组共同发现的一种新的III类细胞因子家族, 由 IFN- λ 1, IFN- λ 2 和 IFN- λ 3(也称白介素 29(interleukin 29, IL29)、白介素 28A(IL28A)和白介素 28B(IL28B))组成^[1,2]. IFN- λ 现在统称为III型干扰素, 根据其结构特征、受体及生物学功能同 I 型和 II 型干扰素区分开^[3]. 它们利用一个独特的由 IFN- λ R1(CRF2-12 (cytokine receptor family 2 member 12))和 IL-10R2 (CRF2-4)形成的异二聚体受体复合物, 通过 Jak-STAT(Janus kinase-signal transducers and activators of transcription)信号通路来进行信号转导, 发挥其生物学功能^[4]. IFN- λ R1 主要存在于上皮组织的细胞, 如角质形成细胞、支气管上皮细胞和肝细胞, 一些免疫细胞也可以产生 IFN- λ R1; 而 IL-10R2 则在很多细胞中表达, 同时也是 IL-10, IL-22 和 IL-26 受体复合物

的重要组分^[2,5,6]. Lind 等人^[7]的研究揭示了人类胰岛中III型干扰素受体 IFN- λ R1 的表达, 从而为 IFN- λ 调节胰岛的柯萨奇病毒感染提供了基础, 从某方面说明, 未知的 IFN- λ R1 表达的细胞类型可能是因为很多细胞类型并没有被研究而未被发现. IFN- λ 也在相对有限的细胞类型中产生, 主要由先天免疫细胞产生, 如树突状细胞^[8,9]、巨噬细胞; 也可以在非免疫细胞中产生, 如上皮细胞^[10,11]. IFN- λ 主要作用是诱导抗病毒、抗增殖、抗癌和免疫反应^[2,12].

1 IFN- λ 和 IFN- λ R1 晶体结构

IFN- λ 典型的拓扑学结构特征是由 A~F 6 个螺旋组成, 6 个螺旋以不同长度的环相连接, 其中 A, C, D, F 形成一个标准的上-上-下-下四螺旋束(图 1), 组成

引用格式: 徐刚, 刘实, 朱应. III型干扰素最新研究进展. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 142–155

Xu G, Liu S, Zhu Y. Complicated, critical and elusive role of IFN- λ . SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 142–155, doi: 10.1360/N052014-00298

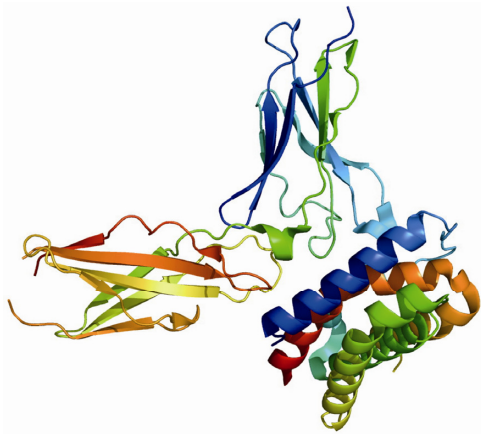


图 1 IFN-λ1 和 IFN-λR1 复合物的结构

IFN-λ的核心结构^[13]. 这与 IL-10 家族类似, 尤其因为 IFN-λ的 A 螺旋含有 2 个由 1 个短环连接的 α 螺旋而不是 1 个单一的 α 螺旋, 因而与 IL-19 亚家族更为类似^[14]. IFN-λ与 IFN-γ的结构相似性很高, 其 r.m.s.d. 值为 2.6 Å; 而 IFN-λ与 I 型干扰素的结构相似性有限, 虽然它们有很多生物学功能的相似性^[15].

IFN-λ2 和 IFN-λ3 具有 7 个半胱氨酸, 形成 3 个分子内二硫键和 1 个分子间二硫键. 第 1 个二硫键在半胱氨酸-16 和半胱氨酸-115 之间, 连接 N 末端区域和 D 螺旋的尾部; 第 2 个硫键在半胱氨酸-50 和半胱氨酸-148 之间, 连接 AB 螺旋间的环和 F 螺旋的起始处; 第 3 个二硫键在半胱氨酸-157 和半胱氨酸-164 之间, 在 F 螺旋的尾部形成一个小环; 在 IFN-λ2 和 IFN-λ3 中形成的前 2 个分子内二硫键也存在于 IFN-λ1 中; 剩余的最后 1 个自由半胱氨酸形成分子间二硫键, 没有相关的生物学功能^[16].

IFN-λR1 由 3 个区域构成, 包括含有 206 个氨基酸的胞外区、23 个氨基酸的高度亲脂性伸展的跨膜区(被预测能形成一个 α 螺旋)以及包含 207 个氨基酸的胞内区^[1]. 其中, 胞外区提供大部分的结合能量^[15], 由 2 个 β 三明治结构域 D1 和 D2 组成, 二者都是 III 型纤连蛋白结构域. IFN-λR1 结构里包含 13 个环, 为 L1~L13, D1 和 D2 结构域由 1 个在环 L7 和环 L13 之间的短接头连接, 两结构域形成 112°角, 顶点则作为配体结合位置.

IFN-λ的受体结合位点可以被分成位点 1 和位点 2. 在位点 1, A 螺旋与 IFN-λR1 的 D1 结构域的环 L3, L5, L7 相互作用; 而在位点 2, F 螺旋与 IFN-λR1 的环 L9 和环 L13 相互作用. 相互作用大部分靠范德华力

和疏水性接触, 而两相互作用位点表面氢键则少得多, 暗示氢键的识别起始作用, 以及疏水性相互作用巩固与加强相互作用的效果.

IFN-λ1R 和 IL-10R2 具体的相互作用表面尚未确定, IFN-λ的抗病毒作用效果按 IFN-λ3, IFN-λ1, IFN-λ2 依次递减, IFN-λ3 比 IFN-λ2 活性强 16 倍, 尽管它们只有 7 个氨基酸的变异^[17]. 这种差异或许可以被 IL-10R2 的影响所解释, 因为这 7 个变异的位置都不在 IFN-λ1/IFN-λR1 复合物的相互作用表面, 而是都定位于螺旋 C/D/E 和环 AB 上. 很可能是这些变异影响了 IFN-λ3 和 IFN-λ2 与 IL-10R2 的相互作用, 从而改变了信号强度或持续时间, 导致抗病毒基因表达的不同^[18].

2 IFN-λ基因结构及其转录调节

IFN-λ基因位于染色体 19q13.13 的基因组重叠群 AC011445.6 上^[19]. IFN-λ基因含有多外显子^[1], IFN-λ2 和 IFN-λ3 包含 6 个外显子, IFN-λ1 包含 5 个外显子, IFN-λ2 和 IFN-λ3 多出的外显子称 5'外显子(也称外显子 1'), 其只含 1 个编码包括起始甲硫氨酸在内的 4 个氨基酸的短编码区^[20]. IFN-λ基因内含子-外显子的组织结构同 IL-10 相关的细胞因子很类似^[21]. 尽管 IFN-λ基因内含子的大小相差很大, 其外显子的大小、位置和内含子/外显子联结的框架都高度保守, 这与编码 IL-10 相关细胞因子的基因是一致的^[22].

IFN-λ3 基因的形成源于 1 个包含 IFN-λ1 和 IFN-λ2 基因的片段, 该片段在被复制后, 以头对头的方向重新插入整合到基因组, 产生 IFN-λ3 基因. IFN-λ3 基因几乎和 IFN-λ2 基因而非 IFN-λ1 基因相同, 因为形成 IFN-λ3 基因片段中的 IFN-λ1 基因广泛发生突变, 在原本含有 IFN-λ1 基因的区域只能找到分散的一些基因片段, 编码 1 个没有功能的基因, 称作 IFN-λ4 Ψ ^[23].

IFN-λ基因的启动子被预测存在很多重要的转录因子结合位点, 包括激活子蛋白-1(activator protein 1, AP1)^[24], NF- κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)^[25,26]和多种病毒应答元件, 为各种干扰素调节因子(interferon regulatory factors, IRFs)提供结合位点. 后两者在病毒基因的激活中更为重要. 存在于 IFN-λ基因启动子中, 为磷酸化的 IRF3 和 IRF7 提供结合位点的 IRF 结合元件

(IRF-binding elements, IBEs), 也存在于 *IFN- β* 基因的启动子中^[27-31]。

IFN- λ 1 基因的转录调节被 IRF3 或 IRF7 调控, 但对于 *IFN- λ 2* 和 *IFN- λ 3* 基因启动子, 转录调控更多的依赖于 IRF7^[30]。这解释了 *IFN- λ 1* 基因的应答比较早, 而 *IFN- λ 2/IFN- λ 3* 基因的激活和应答较迟的动力学差异: 因为 IRF3 组成型广泛表达而 IRF7 没有^[32]。NF- κ B 可以独立于 IRFs 单独诱导 *IFN- λ* 基因表达, 由于 *IFN- λ* 基因远端 NF- κ B 结合位点的聚集, 这些位点可以作为起源于 *Alu*(*Arthrobacter luteus*) 和 LTR(long terminal repeat) 家族的转座子元件发挥作用^[31]。

3 *IFN- λ* 基因表达调节

诱导 I 型干扰素的基因表达主要有 3 条通路: (i) 维甲酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I) 通路. 由 RNA 病毒感染而诱导激活^[33-35]; (ii) TRIF(TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β) 通路, 通过 Toll 样受体 3(Toll-like receptor 3, TLR3) 和 TLR4 招募的接头蛋白 TRIF^[36-40]; (iii) IRF7 通路. 由 TLR7/8 和 TLR9 通路激活转录因子 IRF7^[41]。通过确定诱导 *IFN- λ* 基因表达通路中 RIG-I, IRF-3 和 NF- κ B 的重要作用, Onoguchi 等人^[29] 提出, 病毒感染后, *IFN- λ* 和 I 型干扰素的基因表达由一个相同的机制被激活。Österlund 等人^[30] 阐述了类似结论: RIG-I 介导的通路, TLR3 介导的通过 TRIF 的信号转导和 TLR7/8 介导的髓性分化原发反应基因 88(myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88) 依赖的通路都可以激活 *IFN- λ 1* 的启动子转录。相比之下, *IFN- λ 2* 和 *IFN- λ 3* 基因的启动子主要被 MyD88 依赖的通过 IRF7 的信号通路所激活, 较小程度上通过 IRF1 激活, 而 IRF5 和 IRF8 则不能诱导 *IFN- λ* 的基因表达, 另外 IRF8 可能干扰 IRF7 的 DNA 结合而使 IRF7 变得不稳定。

在不同细胞的研究中正试图找出和确定涉及 *IFN- λ* 诱导产生的通路中细胞因子。在骨髓来源的树突状细胞中, TLR2 的配体不能诱导 *IFN- λ* 基因表达, TLR3 和 TLR9 的配体均能刺激 *IFN- λ* 的产生而达到抗病毒保护的作用^[42]。怀孕的妇女在鼻病毒感染时产生有显著缺陷的 *IFN- λ* 抗病毒反应, 在孕妇的外周血单个核细胞中用 TLR7 配体诱导时, 能观察到类似的 *IFN- λ* 显著减少, 提示怀孕相关的免疫变化提供了

影响 TLR7 功能的重要因素, 同时提示了 TLR7 在 *IFN- λ* 产生通路中的重要作用^[43]。在支气管上皮细胞中证实了 TLR3 和 TLR7/8 是该细胞中主导性的 *IFN- λ* 诱导者, 但是在哮喘患者的支气管上皮细胞中, TLR7/8 不能诱导产生 *IFN- λ* ^[44]。BDCA3⁺ 树突状细胞在肝脏中数量很多, 在 BDCA3⁺ 树突状细胞中, 用 TLR1, TLR2, TLR3, TLR6, TLR7/8 和 TLR9 的配体刺激, 只有 TLR3 的配体才能导致强烈的 *IFN- λ s* 的释放; 并且 BDCA3⁺ 树突状细胞以一种 TRIF 依赖的通路识别丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV) 并产生 *IFN- λ* , 而 TRIF 在 TLR3 介导的通路中有非常重要的地位。在极化的原代气道上皮细胞中用 TLR1/2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7 和 TLR9 的配体分别刺激细胞, 检测刺激后不同时间内 IFNs 的产生, 结果表明, *IFN- λ* 是该细胞中主要产生的干扰素, 并且 TLR3 是唯一介导 *IFN- λ* 产生的 TLRs^[45]。另外, 人脑微血管内皮细胞能通过 TLR3/RIG-I 介导的信号转导系统产生有效的先天免疫反应来控制人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 的感染, 强调了 TLR3/RIG-I 在 *IFN- λ* 产生中的重要作用^[46]。

小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA) 可以通过 RIG-I 和干扰素 γ 诱导蛋白 16 抗体(interferon gamma-inducible protein 16, IFT16) 信号通路加强 DNA 介导的或 DNA 病毒刺激下 *IFN- λ 1* 的产生。siRNA 有时也被称为短干扰 RNA 或沉默 RNA, 是 21~25 nt 合成的 RNA 双链, 可干扰特定基因的表达^[47,48]。在 siRNA 存在的条件下, siRNA 双链而非正义或者反义的单链能被 RIG-I 识别与 IFI16 形成 RIG-I-siRNA-IFI16 复合物, 当有外来的 DNA 或 DNA 病毒时, IFI16 从复合物分离而与 DNA 或 DNA 病毒结合, 起始下游的 STING(stimulator of interferon genes)-TBK1(TANK-binding kinase 1)-IRF3 信号通路, 诱导 *IFN- λ 1* 的表达, 该通路也可以诱导 *IFN- β* 的表达^[49], 同时 RIG-I/MAVS(mitochondrial antiviral-signaling protein) 通路也部分参与到 *IFN- λ 1* 的诱导通路中^[50]。

IFN- λ 实际上也可以在 *IFN- α* 和 *IFN- λ* 的刺激下被诱导产生, 说明 *IFN- λ* 基因自身也是干扰素刺激基因(interferon-stimulated gene, ISG), 提示 *IFN- λ* 基因可以直接被 *IFN- λ* 刺激基因因子 3(interferon-stimulated gamma factor 3, ISGF3) 或者其他干扰素诱导的转录因子诱导产生^[10]。

目前还不能确定参与诱导 IFN- λ 产生的通路中的各种因子, 特别是还不能区别其与 I 型干扰素诱导通路相似和其自身独有的方面.

4 IFN- λ 调节的信号转导

与 I 型干扰素类似, IFN- λ 同样激活 Jak/STAT 通路^[4,51](图 2). IFN- λ 与其受体的结合刺激 Janus 家族酪氨酸激酶成员的自磷酸化, 尤其是 Jak1 和酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase 2, Tyk2), 随后 Jaks 使 STAT1 和 STAT2 上的酪氨酸磷酸化^[52,53]. 在某些细胞中它也可以激活 STAT3, STAT4 和 STAT5^[54]. 磷酸化的 STAT1 和 STAT2 形成二聚体, 转移到细胞核中, 与 IRF9 形成 ISGF3 复合物, 该复合物结合到 DNA 上的干扰素刺激反应元件(interferon-stimulated response element, ISREs)上, 诱导 ISGs 的转录, 例如, 寡腺苷酸合成酶 1(2'-5'-oligoadenylate synthetase 1, OAS1), MX1(MX dynamin-like GTPase 1), EIF2AK2 (eukaryotic translation initiation factor 2- α kinase 2) 和 IRF7 的转录^[55]. 除了形成 ISGF3 复合物, 磷酸化的 STAT1 可以形成同源二聚体, 结合到干扰素- γ 激活位

点(interferon- γ activated site, GAS)上, 诱导不同系列的干扰素刺激基因的表达^[56].

IFN- λ 的下游通路也涉及促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路, p38 和 JNK(c-Jun N-terminal kinases) 的抑制剂显著减少了 IFN- λ 刺激下 ISG56 的基本水平^[57], IFN- λ 刺激后的肠上皮细胞能导致胞外信号调节激酶 1/2 (extra-cellular-signal-regulated kinases-1/2, ERK-1/2) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的激活^[58], 后者对 IFN- λ 的反应需要磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 的作用, 它们都同 Jak-STAT 通路协调合作^[56]. Jak-STAT 通路是 IFN- λ 基因转录水平的关键调节机制, 但是翻译水平的机制并不清楚.

IFN- λ 可以激活细胞外的信号调节激酶 (ERK) 通路, Kroczyńska 等人^[59]的研究也表明, IFN- λ 利用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路来调节其下游效应, 包括核糖体蛋白 S6 激酶及其效应器核糖体蛋白 S6 和真核翻译起始因子 4E-结合蛋白 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, 4E-BP1); 并且, IFN- λ 刺激导致 MEK (mitogen-activated protein kinase kinase)/ERK 信

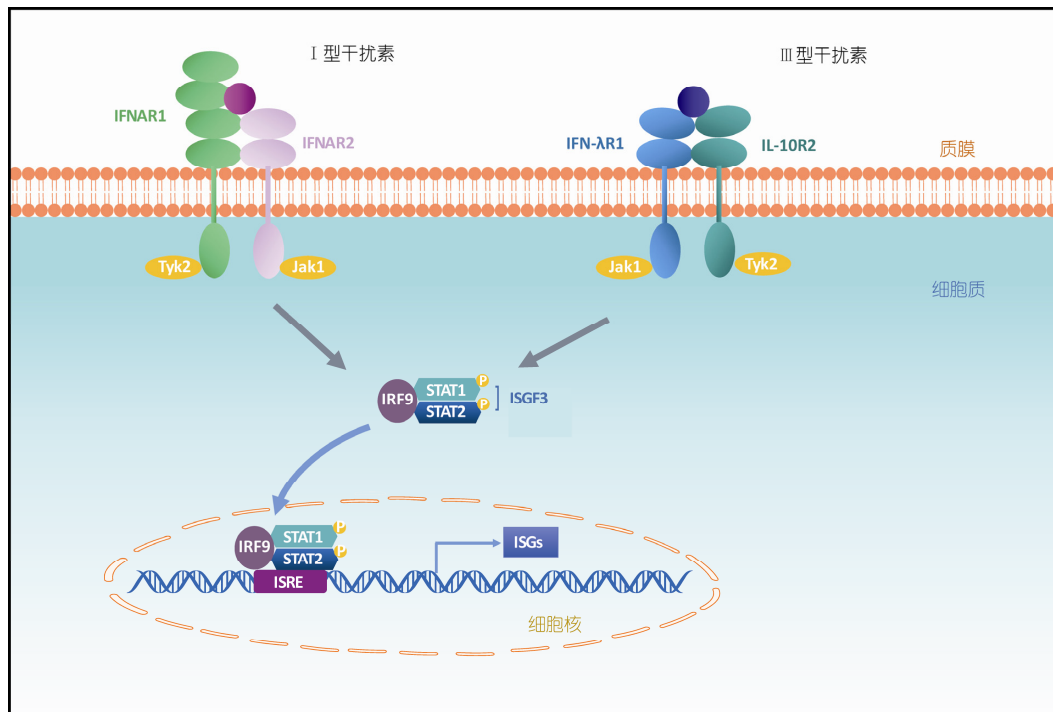


图 2 III型干扰素与 I 型诱导相同下游信号通路

号通路的激活和下游 P90 核糖体蛋白 S6 激酶 1(ribosomal protein S6 kinase alpha-1, RSK1)的参与. RSK1 非活性形式同 4E-BP1 结合形成 1 个复合物, 结合到真核起始因子 4E(eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E)上——真核起始因子 4F 复合物的组成部分, 以一种细胞类型特异性的可能方式阻止 mRNA 的翻译起始. 一旦被 IFN- λ 调节的 MEK/ERK 通路激活, RSK1 被激活并磷酸化 4E-BP1 上的苏氨酸 37/46 位点, 使其与 eIF4E 分离, 从而 eIF4F 复合物得以形成, 起始帽依赖性翻译.

5 IFN- λ 抗病毒作用

在不同种类的 RNA 或 DNA 病毒刺激下体内和体外很多细胞可产生 IFN- λ , 如轮状病毒、柯萨奇病毒、水泡性口炎病毒、仙台病毒、脑心肌炎病毒、登革热病毒等^[4,7,10,60,61]. 本文主要讨论人类免疫缺陷病毒(HIV)、呼吸道病毒和丙型肝炎病毒(HCV).

在巨噬细胞中 IFN- λ 1, IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 都具有抗 HIV 的功能. 但 IFN- λ 3 抗 HIV 的能力更强, IFN- λ 3 通过 Jak-STAT 通路抑制 HIV 的感染和复制, 上调通路下游的 ISGs 表达, 并且一种特异性抗 HIV 细胞因子 APOBEC3G/APOBEC3F(apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G/ 3F)和特异性抑制 HIV 感染的跨膜蛋白 tetherin 通过 Jak-STAT 通路被诱导表达^[62].

IFN- λ 3 反过来也能显著诱导 TLR3 的表达^[63]. TLR3 识别大多数病毒在其复制过程中都会产生双链 RNA 中间体, 继而导致多种先天抗病毒免疫的胞内应答反应对抗病毒感染. TLR3 介导很多抗 HIV 因子的表达从而抑制 HIV 复制, 包括: (i) 细胞内的 microRNAs(miRNA-28, miRNA-125b, miRNA-150, miRNA-223, miRNA-382), 它们是最近确定的 HIV 限制因子; (ii) CC 趋化因子, 作为 CCR5 的配体, 通过竞争抑制阻止 HIV 病毒链进入细胞; (iii) APOBEC3G 和 tetherin^[64]. IFN- λ 对 HIV-1 的影响更多表现在其整合和后转录时期而非有效阻遏 HIV-1 的进入. HIV-1 感染 IFN- λ 处理过的细胞 48 h 后, HIV-1 的基因组整合体被检测到有相对 40%~50%的减少; 同样, HIV-1 后转录产物, 未剪切、单剪切、多剪切的 HIV-1 mRNA 有超过 50%的降低. 在体外 CD4⁺ T 细胞中的研究也指出了这种整合和后调节的模式^[65]. 不过, 这也有争

议, 早前的一份研究表明, 用 IFN- λ 预处理未感染 HIV-1 的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)或 CD4⁺ T 细胞系可以提高 HIV-1 受体和共受体的表达, 因而促进病毒的结合与复制^[66].

呼吸道病毒包括流感病毒、呼吸道合胞病毒、鼻病毒等, 呼吸道病毒感染导致肺炎并且能加剧慢性肺病的恶化, 由于治疗方法有限, 它们导致的肺病有显著的发病率和死亡率. 早期的一项研究已经确定, IFN- λ 的产生不足诱发哮喘恶化^[67]. 哮喘大部分由鼻病毒、少部分由细菌感染导致^[67,68]. 感染鼻病毒或者用脂多糖处理哮喘患者导致受损的 IFN- λ 的诱导表达, 并且引发更强烈的哮喘恶化, 表明 IFN- λ 可以作为一种新方法预防或者阻止哮喘恶化. 鉴于 TLR3 在对抗鼻病毒感染的先天免疫反应中的重要作用^[69]以及脂多糖激活 TLR4 通路^[70], IFN- λ 的不足可能涉及 TLR3 和 TLR4 通路的不畅通.

呼吸道上皮细胞是呼吸道病毒感染的主要细胞类型, 细胞内有很高水平的 TLR2, TLR3, TLR5 和 TLR6, 它们都可以通过使表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)以配体依赖的方式^[71]被激活, 诱导 IL-8 和血管内皮生长因子, 产生先天免疫反应和炎症反应^[72-74].

在 3 种类型的干扰素中, 对于黏膜的抗病毒免疫反应, IFN- λ 呈现出最重要的作用^[75-77]. 在呼吸道病毒感染中激活的表皮生长因子受体能够以 IRF1 依赖的通路抑制 IFN- λ 的产生^[78], 这是一个新的病毒抑制内源性上皮细胞抗病毒防御的机制. IRF3 和 IRF7 是 IFN- α/β 产生的关键^[79], 但是在此, IRF1 而不是 IRF3 或者 IRF7 显示出了诱导 IFN- λ 产生的重要性; 这与另外 2 项研究结果相符合: 呼吸道病毒刺激呼吸道上皮细胞诱导 IRF1 产生以及 IRF1 和 IFN- λ 启动子有相互作用^[80,81]. 从 EGFR 到 IRF1 之间的信号转导有待进一步研究.

在人鼻腔上皮细胞中, RIG-I 依赖的 IFN- λ 诱导通路建立起对抗呼吸道合胞体病毒感染的第一道主要防线^[82]. 甲型流感病毒感染上皮细胞和浆细胞样树突细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)后, IFN- α/β 和 IFN- λ 都会产生, 但是 IFN- λ 在很长时间内产生的水平要高得多, 揭示了其在流感病毒感染后的抗病毒防御的主导地位^[83]. 一项在正常人鼻黏膜上皮细胞中的研究证实, 另一个涉及抑制甲型流感

病毒感染重要因子为活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[84]. 虽然以前有报道 ROS 是呼吸道慢性炎症疾病的病理成分之一^[85], 且 ROS 被证实涉及 EGFR 的激活^[86], 而 EGFR 抑制 IFN- λ 的产生^[87]; 但是甲型流感病毒感染以后细胞内的 ROS 产生迅速增加; 敲除 IFN- λ 或者清除 ROS (也能减少 IFN- λ 的产生) 都能使甲型流感病毒感染加剧, 提示了 ROS 在甲型流感病毒诱导的 IFN- λ 信号通路中的重要作用^[82,88].

丙型肝炎病毒感染是慢性肝炎、肝癌的主要原因之一, 也是肝移植的一个主要指示^[89]. 目前治疗 HCV 感染的标准方法为时长 48 周的聚乙二醇化干扰素 α -2a 或干扰素 α -2b 与利巴韦林联合疗法, 但会带来严重的副作用. 越来越多的证据表明, 在治疗 HCV 感染中, IFN- λ 可以代替 IFN- α .

早期研究发现, IFN- λ 在人肝细胞 Huh7 中能够阻止 HCV 复制子亚基因组和全长基因组的复制. 在人化的嵌合体小鼠(*Mus musculus*)肝脏模型中, IFN- λ 显示出很强的废除 HCV 感染的效果, 并且用阳离子脂质体和聚肌胞苷酸的复合物(cationic liposome-polyinosinic-polycytidylic acid, LIC-pIC)诱导的 IFN- λ 产生由免疫传感器接头分子线粒体抗病毒信号蛋白分子(MAVS)和 Toll/IL-1R 结构域的接头分子-1 (Toll-like receptor adaptor molecule 1, TICAM-1)的双重识别介导, 表明了 RIG-I 和 TLR3 在 IFN- λ 诱导中的要作用^[90].

虽然如此, HCV 像其他很多病毒一样, 也有成熟的机制抵制和逃避宿主抗病毒因子(如 IFNs)的影响^[91]. HCV 编码的 NS3/4 蛋白酶阻止 MAVS 和 TRIF 通路, 且通过很多不同机制抑制 Jak/STAT 信号通路^[92,93]. 不过在很多研究中, IFN- λ 的诱导和它对 HCV 的抗病毒效果都没有减弱, 表明 HCV 似乎无法逃逸 IFN- λ 介导的先天免疫应答. 而且 IFN- λ 基因的转录可被 HCV 的 RNA 聚合酶以 RIG-I 依赖的方式诱导, HCV 的 RNA 聚合酶不论在体外或体内, 在肝细胞中产生先天免疫反应、引起肝脏损害及介导促炎性反应等方面都非常重要^[94]. 但是, 又有相矛盾的实验证据证实, 在 Huh7 细胞中, HCV 和其病毒蛋白损害 TLR3 信号转导, 并且抑制胞内的 IFN- λ 1/ISG 表达^[95]. 这预示了在体内或者体外不同种类、不同状态的细胞中 HCV 逃逸和先天免疫应答之间的一个不同的难以捉摸的平衡.

2009 年, 一系列独立的研究揭示了 IL28B 的单

核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与丙型肝炎病毒感染及治疗之间的联系. Ge 等人^[96]首先确认了 rs12979860 SNP. 含有有利基因型(rs12979860 CC)的患者相比于带有不利基因型(rs12979860 TT 或 CT)的患者在实施聚乙二醇化干扰素 α 与利巴韦林联合疗法后, 有 2 倍的可能实现持续性病毒反应. 随后, Tanaka 等人^[97]和 Suppiah 等人^[98]确定了 rs8099917(TT 相比于 GT/GG)是 1 个与 rs12979860 相邻的强烈连锁不平衡的 SNP. Rauch 等人^[99]同样也确认了 rs8099917 基因型和 HCV 感染及其对治疗反应的相关性. 这些研究都肯定了 IFN- λ 的单核苷酸多态性和它的抗 HCV 感染能力以及治疗 HCV 结果之间的重要联系, 虽然其机制目前未知.

重组人 IFN- λ 作为一种新型治疗剂的临床试验正在进行^[100-102], 试图取代过去 10 年间普遍使用的聚乙二醇化干扰素 α 与利巴韦林联合疗法(该疗法会带来血液毒性, 如嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症或贫血症等副作用, 并且治疗最普遍的 HCV-1 型感染患者只有不到 1/2 能够实现持续性病毒反应(定义为治疗后 24 周内检测不到 HCV RNA))^[103,104]. 一期临床试验结果和正在进行的二期试验数据表明, 聚乙二醇化 IFN- λ 1 可以诱导抗病毒活性, 效果可以和 IFN- α 的相媲美, 并且显示出了很好的耐受性, 没有血液毒性^[101]. 不过相比于 IFN- λ 1, IFN- λ 3 的单核苷酸多态性有助于作出对 HCV 治疗结果进行预测, IFN- λ 3 或许可以更好的替代 IFN- α ^[105]. 并且事实表明, 在 Huh7 肝癌细胞和人原代肝细胞中研究 IFN- λ 刺激下的 ISGs 的表达动力学时, IFN- λ 3 诱导的 ISGs 表达量始终比 IFN- λ 1 诱导的高^[106]. 另外, IFN- λ 3 和 IFN- α 的诱导表达也有显著动力学差别: 用 HCV 刺激 Huh7.5.1 细胞和人原代肝细胞, IFN- α 很快就被诱导并且很早就达到峰值; IFN- λ 3 则表现出一个较慢但是更加持续的表达增长; 而且快速的 IFN- α 反应能被 HCV 减弱, 部分因为有效的抗炎症体系抑制了 IFN- α 的下游影响, 而 IFN- λ 的诱导动力学保持不变^[107]. 根据其动力学差异, 研究发现, HCV 的复制可以被 IFN- λ 3 和 IFN- α 协同抑制. 其中一个干扰素刺激基因——泛素特异性肽酶 18(ubiquitin specific peptidase 18, USP18)可能帮助产生这种动力学差异, 它结合 IFNAR2(interferon (alpha, beta and omega) receptor 2), 随后抑制 IFNAR2 同 Jak1 的相互作用, 从而阻止了 IFN- α 信号转导, 而 IFN- λ 信号转导不受

其影响^[108,109]。然而,最近一项研究表明,USP18是一种新型的 IFN- λ 信号通路抑制剂,其机制有待进一步研究^[110]。

6 IFN- λ 调节细菌感染的发病机制

III型干扰素被确认与杀死细胞内细菌病原体李斯特氏菌有关,其介导的免疫反应使肝脏和脾脏内的细菌聚集减少^[111]。IFN- λ 在革兰氏阳性菌感染上皮细胞后产生的免疫应答中起重要的调节作用,但是并不一定有利于宿主^[112]。Cohen 和 Prince^[113]也揭示了金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌肺炎发病机理中 IFN- λ 的主要作用,阐明了 IFN- λ 促进产生对细菌病原体长期的炎症细胞因子反应,从而有损于细菌清除的效率,促进细菌病原体的病理,这种不利性不同于 IFN- λ 消灭病毒病原体的有利作用。细菌性呼吸道感染诱导 IFN- λ , 导致 miR-21 水平下调、miR-21 的靶标——细胞程序性死亡蛋白 4(programmed cell death 4, PDCD4)的持续表达、增加促炎性细胞因子的产生,这些都依赖于 STAT3 磷酸化。这也预言了 IFN- λ /PDCD4 通路调节可以作为一个在急性呼吸道感染时限制肺损伤的潜在治疗方法^[113]。

7 IFN- λ 抗癌作用

有证据表明,IFN- λ 可作为一个很好的潜在的肺癌治疗药物。在 7 种人肺癌细胞系中检测到了 IFN- λ 的 2 个受体 IL-28R1 和 IL-10R2 的表达。用 IFN- λ 处理细胞后, caspase 3/7 的活性增加,细胞内出现核碎片,IFN- λ 通过 STAT1 激活和涉及细胞凋亡的通路抑制细胞增殖。另外,表皮生长因子受体突变的肺癌细胞对 IFN- λ 处理更敏感,表明它们可能是 IFN- λ 更合适的作用靶标^[114]。

Lasfar 等人^[23]建立了小鼠 B16 黑色素瘤模型来研究小鼠 IFN- λ 的抗黑色素瘤活性。他们设计了 2 种不同的 B16 细胞,一种称作 B16.IFN- λ 2 细胞,组成型表达鼠 IFN- λ 2; 另一种称作 B16.IFN- λ 2Res 细胞,维持 IFN- λ 2 产生但是对 IFN- λ 不产生反应。当注射这 2 种细胞时,小鼠呈现同等的 IFN- λ 剂量依赖的显著延迟和更低概率的肿瘤发生,暗示 IFN- λ 抑制肿瘤生长与肿瘤间质细胞的肿瘤支持和刺激血管生成功能被抑制有关。

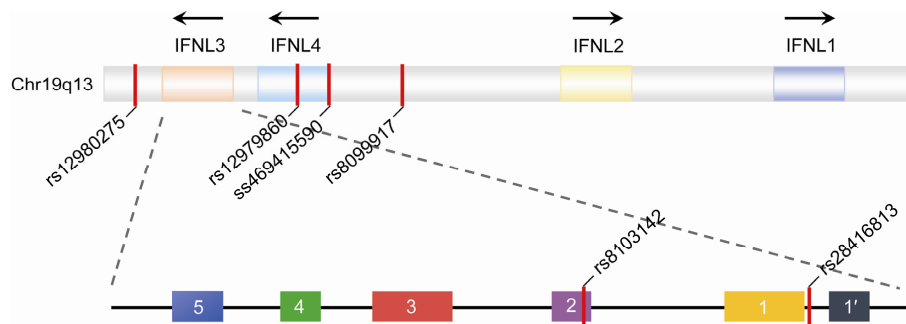
在人肺癌细胞中,IFN- λ 可以诱导细胞周期阻滞、磷脂酰丝氨酸外翻、DNA 碎片化、半胱天冬酶-3/8/9 激活,这些都是典型的细胞凋亡关键效应^[115,116]。IFN- λ 也可以刺激人类角质 HaCaT 细胞发生细胞凋亡^[55]。

8 IFN- λ 核苷酸多态性与 HCV 感染

一项全基因组关联研究在 1600 多名 HCV-1 型慢性感染并且接受了聚乙二醇 IFN- α -2a/b 利巴韦林联合疗法的患者中鉴定出了 1 个 IFN- λ 的单核苷酸多态性——SNP rs12979860。它在染色体 19q13 上(图 3),位于编码 IFN- λ 3 的 *IL28B* 基因上游的 3 kb 处,而 IFN- λ 3 与持续性病毒应答有很大关联^[96]。这个单核苷酸多态性与 *IL28B* 基因上的 1 个非同义编码变异(213A>G, K70R; rs8103142)有显著的连锁不平衡($r^2>0.85$)。SNP rs8103142 位于 *IFN- λ 3* 基因的编码区启动子 2 上,它导致赖氨酸到精氨酸的突变,在肝组织中 *IL28B* 的 mRNA 水平与它的基因型(CC 或者无 CC)并无关联,且这个蛋白序列突变并没有带来对于抗 HCV 或者 ISG 诱导上的差异^[117]。另一项包括 1008 人的全基因组关联研究进一步确认了 rs12979860 是一个最显著影响丙型肝炎病毒清除率的遗传变异。研究发现, C 等位基因频率在可以清除 HCV 的小组中更高,而且带有 C/C 基因型的患者清除 HCV 的可能性是带有 C/T 和 T/T 基因型患者的 3 倍,而后 2 种基因型在 HCV 清除上没有显著差别;研究同时指出, C/C 基因型的保护作用以及 C 等位基因是一个隐性基因。因此,很有可能是 *IL28B* 基因上的这个变异改变了 IFN- λ 3 的功能,从而解释了单核苷酸多态性 rs12979860 产生的影响^[117,118]。

除了 rs12979860 的 C/C 基因型可以明显促进 HCV 感染的消退,另外 2 个 SNP——rs8099917 上的 T/T 基因型可能有助于在 HCV 感染时提高病毒清除率和产生更好的病毒学应答^[119]; rs12980275 A/A 基因型更频繁地在可以产生强烈的持续病毒学应答的患者身上找到^[120]。不过在 HCV-2/3 型感染的患者中,只有 rs12979860 C/C 基因型与联合疗法治疗 HCV 感染后的持续性病毒反应有显著联系,并且在 HCV-1 型中相对低一些,而 rs8099917 和 rs12980275 基因型与持续性病毒反应没有什么关联^[99,121]。

另一个单核苷酸多态性, rs28416813, 位于 *IL28B* 基因的远端启动子区域,在 NF- κ B 结合位点上游只有 1 个碱基的距离。它通过接触 NF- κ B 蛋白复合

图 3 *IFN-λ* 基因结构及 SNPs 的位置

物上的 p65 氨基酸 R41 影响自发性 HCV 清除. SNP rs28416813 上的等位基因, 尤其是 C 等位基因, 抑制 IFN- λ 3 的表达^[94]. SNP rs28416813 和 rs12979860 之间有着强连锁不平衡^[122].

不同的 *IL28B* 变异导致的 *IL28B* 基因表达的改变、mRNA 的剪接、半衰期、对细胞因子受体的亲和力或特异性可能是导致 HCV 感染后产生不同结果的原因^[123].

一个新基因——*IFNL4*(interferon, lambda 4), 提供了另一种机制解释 IFN- λ 3 和 HCV 的清除遗传联系. 一种新型二核苷酸多态性 ss469415590(TT> Δ G), 与 rs12979860 有很强的关联, 包含 1 个单碱基插入或缺失的多态性(失去 T, rs67272382)和 1 个单碱基置换的变异(T>G, rs74597329), 在 *IFNL3* 和 *IFNL2* 之间创建 (Δ G)或者破坏(TT)可读框, 形成 1 个新基因, 称为 *IFNL4*^[124].

IFNL4 由带有 ss469415590 等位基因的转录本产生 1 个全长 179 aa 的蛋白(p179), 由国际人类基因组组织(Human Genome Organization, HUGO)和国际干扰素与细胞因子学会(International Society for Interferon and Cytokine Research, ISICR)命名为干扰素 4(IFN- λ 4, *IFNL4*), 与 *IFNL3* 有 29.1%的氨基酸同一性及 40.8%的氨基酸相似性. *IFNL4* 与 *IFNL3* 相似, 其 A 和 F 螺旋结构(同其特异性受体 *IFNLR1* 相互作用的核心区域)与 *IFNL3* 一致, 但是 D 螺旋结构(同另一个受体 *IL-10R2* 相互作用的区域)与 *IFNL3* 不同. 据此推断, *IFNL4* 可能有另外一条不明确的受体链, 并且它同 IFN- λ 竞争对 *IFNLR1* 的结合. 不过, 它只在现代灵长类动物(猕猴(*Macaca*)、猩猩(*Pongo*)、黑猩猩(*Pan troglodytes*)和人类(*Homo sapiens*))中被确定.

带有 ss469415590[Δ G]等位基因的 *IFNL4* 与不利基因型 rs12979860[T]在亚洲人中完全相关^[125]. 有利的 *IL28B* 基因型以及病毒清除能力都与非生产的

IFNL4 有关(即破坏可读框, 不产生 *IFNL4* 蛋白). *IFNL4* 短暂地被转录和翻译, 尽管它们诱导 STAT1 和 STAT2 的磷酸化, 最终激活 ISG 的表达, 但还是损害 HCV 的清除, 一部分可能是因为 ISGs 的表达很弱, 或者 *IFNL4* 减弱了对 I 型和 III 型干扰素的应答反应, 或者 *IFNL4* 诱导了 HCV 诱导的肝损伤标识基因, 如趋化因子 *CCL5*(chemokine (C-C motif) ligand 5)和原癌基因 *FOS*(FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog)^[126,127], 其机制暂不清楚. 根据 HapMap 的样本, 插入 ss469415590[TT]等位基因, 即破坏可读框, 消除了 *IFNL4* 蛋白的产生, 这一性质普遍存在于所有人群, 其频率为亚洲 93%, 欧洲 68%, 非洲 23%, 这表现出了一种正向选择性.

有关 *IFNL3* 多态性和慢性乙型肝炎治疗之间关联的结果很有限. Kim 等人^[128]的一项研究将对象分为 3 组: UE 组为未曾暴露于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的对象, SC 组可以自发性清除 HBV, CC 组为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)或乙肝相关肝癌的患者. 他们检测出了 3 种单核苷酸多态性: SNPs rs12979860, rs12980275 和 rs8099917. rs12979860 上的等位基因 CC, rs12980275 上的 AA 和 rs8099917 上的 TT 是主要的等位基因, 并且在 CC 组最高, 显示出它们在 HBV 感染中的不利影响. 但事实上, 相比于 HCV 感染, 其效果是相反的. 而 Zhang 等人^[129]目前的一项研究指出, 联合治疗 HBV 感染结束时带有 HBeAg 血清转换的患者、持续病毒学应答的患者、长期有 HBeAg 血清转换的患者之间, *IFNL3* 多态性的影响并无差异, 这又与其他的一些研究^[130]相一致.

9 结语

IFN- λ 在病毒感染、癌症、免疫反应中有重要作

用, 它同 I 型干扰素有很多生物学功能上的相似。没有被精确地描述, 二者之间存在很多不明确的差异, 未来需要更多的研究来全面认识 IFN- λ 。IFN- λ 信号通路也同 I 型干扰素有很多相似, 但是仍

参考文献

- 1 Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol*, 2003, 4: 63–68
- 2 Li M, Liu X, Zhou Y, et al. Interferon- λ s: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses. *J Leukoc Biol*, 2009, 86: 23–32
- 3 Donnelly R P, Kotenko S V. Interferon-lambda: a new addition to an old family. *J Interferon Cytokine Res*, 2010, 30: 555–564
- 4 Kotenko S V, Gallagher G, Baurin V V, et al. IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol*, 2003, 4: 69–77
- 5 de Weerd N A, Nguyen T. The interferons and their receptors—distribution and regulation. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90: 483–491
- 6 Kotenko S V. IFN- λ s. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23: 583–590
- 7 Lind K, Richardson S J, Leete P, et al. Induction of an antiviral state and attenuated coxsackievirus replication in type III interferon-treated primary human pancreatic islets. *J Virol*, 2013, 87: 7646–7654
- 8 O'Connor K S, Ahlenstiel G, Suppiah V, et al. IFNL3 mediates interaction between innate immune cells: implications for hepatitis C virus pathogenesis. *Innate Immun*, 2013, doi: 10.1177/1753425913503385
- 9 Yoshio S, Kanto T, Kuroda S, et al. Human blood dendritic cell antigen 3 (BDCA3)⁺ dendritic cells are a potent producer of interferon- λ in response to hepatitis C virus. *Hepatology*, 2013, 57: 1705–1715
- 10 Ank N, West H, Bartholdy C, et al. Lambda interferon (IFN- λ), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections *in vivo*. *J Virol*, 2006, 80: 4501–4509
- 11 Agrawal A. Mechanisms and implications of age-associated impaired innate interferon secretion by dendritic cells: a mini-review. *Gerontology*, 2013, 59: 421–426
- 12 Sorgeloos F, Kreit M, Hermant P, et al. Antiviral type I and type III interferon responses in the central nervous system. *Viruses*, 2013, 5: 834–857
- 13 Presnell S R, Cohen F E. Topological distribution of four-alpha-helix bundles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 6592–6596
- 14 Chang C, Magracheva E, Kozlov S, et al. Crystal structure of interleukin-19 defines a new subfamily of helical cytokines. *J Biol Chem*, 2003, 278: 3308–3313
- 15 Gad H H, Hamming O J, Hartmann R. The structure of human interferon lambda and what it has taught us. *J Interferon Cytokine Res*, 2010, 30: 565–571
- 16 Gad H H, Dellgren C, Hamming O J, et al. Interferon- λ is functionally an interferon but structurally related to the interleukin-10 family. *J Biol Chem*, 2009, 284: 20869–20875
- 17 Dellgren C, Gad H H, Hamming O J, et al. Human interferon- λ 3 is a potent member of the type III interferon family. *Genes Immun*, 2009, 10: 125–131
- 18 Miknis Z J, Magracheva E, Li W, et al. Crystal structure of human interferon- λ 1 in complex with its high-affinity receptor interferon- λ R1. *J Mol Biol*, 2010, 404: 650–664
- 19 Hubbard T, Barker D, Birney E, et al. The Ensembl genome database project. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30: 38–41
- 20 Fox B A, Sheppard P O, O'Hara P J. The role of genomic data in the discovery, annotation and evolutionary interpretation of the interferon-lambda family. *PLoS One*, 2009, 4: e4933
- 21 Kotenko S V. The family of IL-10-related cytokines and their receptors: related, but to what extent? *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13: 223–240
- 22 Donnelly R P, Dickensheets H, O'Brien T R. Interferon-lambda and therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Trends Immunol*, 2011, 32: 443–450
- 23 Lasfar A, Lewis-Antes A, Smirnov S V, et al. Characterization of the mouse IFN- λ ligand-receptor system: IFN- λ s exhibit antitumor activity against B16 melanoma. *Cancer Res*, 2006, 66: 4468–4477
- 24 Eferl R, Wagner E F. AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 859–868
- 25 Li Q, Verma I M. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2: 725–734
- 26 Silverman N, Maniatis T. NF-kB signaling pathways in mammalian and insect innate immunity. *Genes Dev*, 2001, 15: 2321–2342
- 27 Genin P, Vaccaro A, Civas A. The role of differential expression of human interferon-A genes in antiviral immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009, 20: 283–295
- 28 Honda K, Takaoka A, Taniguchi T. Type I interferon gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors. *Immunity*, 2006, 25: 349–360

- 29 Onoguchi K, Yoneyama M, Takemura A, et al. Viral infections activate types I and III interferon genes through a common mechanism. *J Biol Chem*, 2007, 282: 7576–7581
- 30 Österlund P I, Pietilä T E, Veckman V, et al. IFN regulatory factor family members differentially regulate the expression of type III IFN (IFN- λ) genes. *J Immunol*, 2007, 179: 3434–3442
- 31 Thomson S J, Goh F G, Banks H, et al. The role of transposable elements in the regulation of *IFN- λ* gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 11564–11569
- 32 Stoltz M, Klingstrom J. Alpha/beta interferon (IFN- α/β)-independent induction of IFN- λ 1 (interleukin-29) in response to Hantaan virus infection. *J Virol*, 2010, 84: 9140–9148
- 33 Konturek S J, Kieta-Fyda A, Moczurad K. The influence of gastrin analogues and 2-deoxy-D-glucose on bile secretion. *Am J Digest Dis*, 1967, 12: 955–961
- 34 Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, et al. Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J Immunol*, 2005, 175: 2851–2858
- 35 Kawai T, Takahashi K, Sato S, et al. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat Immunol*, 2005, 6: 981–988
- 36 Li K, Chen Z, Kato N, et al. Distinct poly(I-C) and virus-activated signaling pathways leading to interferon- β production in hepatocytes. *J Biol Chem*, 2005, 280: 16739–16747
- 37 Boveris A A, Stoppani A O. Action of androgens on phosphorylating rat-liver mitochondria. *Rev Soc Argent Biol*, 1966, 42: 118–129
- 38 Gale M Jr, Foy E M. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature*, 2005, 436: 939–945
- 39 Schroder M, Bowie A G. TLR3 in antiviral immunity: key player or bystander? *Trends Immunol*, 2005, 26: 462–468
- 40 Kariko K, Buckstein M, Ni H, et al. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 2005, 23: 165–175
- 41 Honda K, Yanai H, Negishi H, et al. IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. *Nature*, 2005, 434: 772–777
- 42 Ank N, Iversen M B, Bartholdy C, et al. An important role for type III interferon (IFN- λ /IL-28) in TLR-induced antiviral activity. *J Immunol*, 2008, 180: 2474–2485
- 43 Forbes R L, Gibson P G, Murphy V E, et al. Impaired type I and III interferon response to rhinovirus infection during pregnancy and asthma. *Thorax*, 2012, 67: 209–214
- 44 Sykes A, Edwards M R, Macintyre J, et al. TLR3, TLR4 and TLRs7-9 induced interferons are not impaired in airway and blood cells in well controlled asthma. *PLoS One*, 2013, 8: e65921
- 45 Ioannidis I, Ye F, McNally B, et al. Toll-like receptor expression and induction of type I and type III interferons in primary airway epithelial cells. *J Virol*, 2013, 87: 3261–3270
- 46 Li J, Wang Y, Wang X, et al. Immune activation of human brain microvascular endothelial cells inhibits HIV replication in macrophages. *Blood*, 2013, 121: 2934–2942
- 47 Fire A, Xu S, Montgomery M K, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998, 391: 806–811
- 48 Elbashir S M, Harborth J, Lendeckel W, et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*, 2001, 411: 494–498
- 49 Unterholzner L, Keating S E, Baran M, et al. IFI16 is an innate immune sensor for intracellular DNA. *Nat Immunol*, 2010, 11: 997–1004
- 50 Sui H, Zhou M, Chen Q, et al. siRNA enhances DNA-mediated interferon lambda-1 response through crosstalk between RIG-I and IFI16 signalling pathway. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42: 583–598
- 51 Zitzmann K, Brand S, Baehs S, et al. Novel interferon- λ s induce antiproliferative effects in neuroendocrine tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 344: 1334–1341
- 52 Pestka S. The interferon receptors. *Semin Oncol*, 1997, 24: S9–18–S19–40
- 53 Pestka S, Krause C D, Walter M R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev*, 2004, 202: 8–32
- 54 Dumoutier L, Lejeune D, Hor S, et al. Cloning of a new type II cytokine receptor activating signal transducer and activator of transcription (STAT)1, STAT2 and STAT3. *Biochem J*, 2003, 370: 391–396
- 55 Maher S G, Sheikh F, Scarzello A J, et al. IFN α and IFN λ differ in their antiproliferative effects and duration of JAK/STAT signaling activity. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7: 1109–1115
- 56 Platanias L C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 375–386
- 57 Zhou Z, Hamming O J, Ank N, et al. Type III interferon (IFN) induces a type I IFN-like response in a restricted subset of cells through signaling pathways involving both the Jak-STAT pathway and the mitogen-activated protein kinases. *J Virol*, 2007, 81: 7749–7758

- 58 Brand S, Beigel F, Olszak 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-Gastr Liver Physiol*, 2005, 289: G960–G968
- 59 Kroczyńska B, Joshi S, Eklund E A, et al. Regulatory effects of ribosomal S6 kinase 1 (RSK1) in IFN λ signaling. *J Biol Chem*, 2011, 286: 1147–1156
- 60 Coccia E M, Severa M, Giacomini E, et al. Viral infection and Toll-like receptor agonists induce a differential expression of type I and λ interferons in human plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells. *Eur J Immunol*, 2004, 34: 796–805
- 61 Arnold M M, Sen A, Greenberg H B, et al. The battle between rotavirus and its host for control of the interferon signaling pathway. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003064
- 62 Hou W, Wang X, Ye L, et al. Lambda interferon inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection of macrophages. *J Virol*, 2009, 83: 3834–3842
- 63 Liu M Q, Zhou D J, Wang X, et al. IFN- λ 3 inhibits HIV infection of macrophages through the JAK-STAT pathway. *PLoS One*, 2012, 7: e35902
- 64 Zhou Y, Wang X, Liu M, et al. A critical function of toll-like receptor-3 in the induction of anti-human immunodeficiency virus activities in macrophages. *Immunology*, 2010, 131: 40–49
- 65 Tian R R, Guo H X, Wei J F, et al. IFN- λ inhibits HIV-1 integration and post-transcriptional events *in vitro*, but there is only limited *in vivo* repression of viral production. *Antiviral Res*, 2012, 95: 57–65
- 66 Serra C, Biolchini 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 Retrovirus*, 2008, 24: 173–180
- 67 Contoli M, Message S D, Laza-Stanca V, et al. Role of deficient type III interferon- λ production in asthma exacerbations. *Nat Med*, 2006, 12: 1023–1026
- 68 Corne J M, Marshall C, Smith S, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*, 2002, 359: 831–834
- 69 Hewson C A, Jardine A, Edwards M R, et al. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection of human bronchial epithelial cells. *J Virol*, 2005, 79: 12273–12279
- 70 Satoh Y, Sakamoto A, Yamada K, et al. Psammoma bodies in metastatic carcinoma to the thyroid. *Mod Pathol*, 1990, 3: 267–270
- 71 Shao M X, Ueki I F, Nadel J A. Tumor necrosis factor alpha-converting enzyme mediates MUC5AC mucin expression in cultured human airway epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 11618–11623
- 72 Monick M M, Cameron K, Staber J, et al. Activation of the epidermal growth factor receptor by respiratory syncytial virus results in increased inflammation and delayed apoptosis. *J Biol Chem*, 2005, 280: 2147–2158
- 73 Liu K, Gualano R C, Hibbs M L, et al. Epidermal growth factor receptor signaling to Erk1/2 and STATs control the intensity of the epithelial inflammatory responses to rhinovirus infection. *J Biol Chem*, 2008, 283: 9977–9985
- 74 Koff J L, Shao M X, Ueki I F, et al. Multiple TLRs activate EGFR *via* a signaling cascade to produce innate immune responses in airway epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294: L1068–L1075
- 75 Mordstein M, Neugebauer E, Ditt V, et al. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections. *J Virol*, 2010, 84: 5670–5677
- 76 Khaitov M R, Laza-Stanca V, Edwards M R, et al. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy*, 2009, 64: 375–386
- 77 Pott J, Muhlakoiv T, Mordstein M, et al. IFN- λ determines the intestinal epithelial antiviral host defense. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 7944–7949
- 78 Ueki I F, Min-Oo G, Kalinowski A, et al. Respiratory virus-induced EGFR activation suppresses IRF1-dependent interferon λ and antiviral defense in airway epithelium. *J Exp Med*, 2013, 210: 1929–1936
- 79 Tamura T, Yanai H, Savitsky D, et al. The IRF family transcription factors in immunity and oncogenesis. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 535–584
- 80 Siegel R, Eskdale J, Gallagher G. Regulation of IFN- λ 1 promoter activity (IFN- λ 1/IL-29) in human airway epithelial cells. *J Immunol*, 2011, 187: 5636–5644
- 81 Zaheer R S, Proud D. Human rhinovirus-induced epithelial production of CXCL10 is dependent upon IFN regulatory factor-1. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 43: 413–421
- 82 Okabayashi T, Kojima T, Masaki T, et al. Type-III interferon, not type-I, is the predominant interferon induced by respiratory viruses in nasal epithelial cells. *Virus Res*, 2011, 160: 360–366
- 83 Jewell N A, Cline T, Mertz S E, et al. Lambda interferon is the predominant interferon induced by influenza A virus infection *in vivo*. *J Virol*, 2010, 84: 11515–11522

- 84 Kim H J, Kim C H, Ryu J H, et al. Reactive oxygen species induce antiviral innate immune response through IFN- λ regulation in human nasal epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49: 855–865
- 85 Koarai A, Sugiura H, Yanagisawa S, et al. Oxidative stress enhances toll-like receptor 3 response to double-stranded RNA in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42: 651–660
- 86 Shao M X, Nadel J A. Dual oxidase 1-dependent MUC5AC mucin expression in cultured human airway epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 767–772
- 87 Zhu L, Lee P K, Lee W M, et al. Rhinovirus-induced major airway mucin production involves a novel TLR3-EGFR-dependent pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 40: 610–619
- 88 Gonzalez-Dosal R, Horan K A, Rahbek S H, et al. HSV infection induces production of ROS, which potentiate signaling from pattern recognition receptors: role for S-glutathionylation of TRAF3 and 6. *PLoS Pathog*, 2011, 7: e1002250
- 89 Torres C, Brahm J, Venegas M. Lambda interferon serum levels in patients with chronic hepatitis C virus infection according to their response to therapy with pegylated interferon and ribavirin. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34: 106–110
- 90 Nakagawa S, Hirata Y, Kameyama T, et al. Targeted induction of interferon-lambda in humanized chimeric mouse liver abrogates hepatotropic virus infection. *PLoS One*, 2013, 8: e59611
- 91 Wang B X, Fish E N. The yin and yang of viruses and interferons. *Trends Immunol*, 2012, 33: 190–197
- 92 Baril M, Racine M E, Penin F, et al. MAVS dimer is a crucial signaling component of innate immunity and the target of hepatitis C virus NS3/4A protease. *J Virol*, 2009, 83: 1299–1311
- 93 Kumthip K, Chusri P, Jilg N, et al. Hepatitis C virus NS5A disrupts STAT1 phosphorylation and suppresses type I interferon signaling. *J Virol*, 2012, 86: 8581–8591
- 94 Yu G Y, He G, Li C Y, et al. Hepatic expression of HCV RNA-dependent RNA polymerase triggers innate immune signaling and cytokine production. *Mol Cell*, 2012, 48: 313–321
- 95 Wang Y, Li J, Wang X, et al. Hepatitis C virus impairs TLR3 signaling and inhibits IFN- λ 1 expression in human hepatoma cell line. *Innate Immun*, 2014, 20: 3–11
- 96 Ge D, Fellay J, Thompson A J, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 2009, 461: 399–401
- 97 Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*, 2009, 41: 1105–1109
- 98 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: 1100–1104
- 99 Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in *IL28B* is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*, 2010, 138: 1338–1345.e7
- 100 Miller D M, Klucher K M, Freeman J A, et al. Interferon lambda as a potential new therapeutic for hepatitis C. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1182: 80–87
- 101 Muir A J, Shiffman M L, Zaman A, et al. Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2010, 52: 822–832
- 102 Ramos E L. Preclinical and clinical development of pegylated interferon-lambda 1 in chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res*, 2010, 30: 591–595
- 103 Hadziyannis S J, Sette H Jr, Morgan T R, et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 346–355
- 104 Rosen H R. Chronic hepatitis C infection. *New Engl J Med*, 2011, 364: 2429–2438
- 105 Coto-Llerena M, Perez-Del-Pulgar S, Crespo G, et al. Donor and recipient IL28B polymorphisms in HCV-infected patients undergoing antiviral therapy before and after liver transplantation. *Am J Transplant*, 2011, 11: 1051–1057
- 106 Bolen C R, Ding S, Robek M D, et al. Dynamic expression profiling of type I and type III interferon-stimulated hepatocytes reveals a stable hierarchy of gene expression. *Hepatology*, 2014, 59: 1262–1272
- 107 Jilg N, Lin W, Hong J, et al. Kinetic differences in the induction of interferon stimulated genes by interferon- α and interleukin 28B are altered by infection with hepatitis C virus. *Hepatology*, 2014, 59: 1250–1261
- 108 Francois-Newton V, Magno de Freitas Almeida G, Payelle-Brogard B, et al. USP18-based negative feedback control is induced by type I and type III interferons and specifically inactivates interferon alpha response. *PLoS One*, 2011, 6: e22200
- 109 Makowska Z, Duong F H, Trincucci G, et al. Interferon- β and interferon- λ signaling is not affected by interferon-induced refractoriness to interferon- α *in vivo*. *Hepatology*, 2011, 53: 1154–1163
- 110 Burkart C, Arimoto K, Tang T, et al. Usp18 deficient mammary epithelial cells create an antitumour environment driven by

- hypersensitivity to IFN- λ and elevated secretion of Cxcl10. EMBO Mol Med, 2013, 5: 967–982
- 111 Lebreton A, Lakisic G, Job V, et al. A bacterial protein targets the BAHD1 chromatin complex to stimulate type III interferon response. Science, 2011, 331: 1319–1321
- 112 Bierre H, Travier L, Mahlaköiv T, et al. Activation of type III interferon genes by pathogenic bacteria in infected epithelial cells and mouse placenta. PLoS One, 2012, 7: e39080.
- 113 Cohen T S, Prince A S. Bacterial pathogens activate a common inflammatory pathway through IFN λ regulation of PDCD4. PLoS Pathog, 2013, 9: e1003682
- 114 Tezuka Y, Endo S, Matsui A, et al. Potential anti-tumor effect of IFN- λ 2 (IL-28A) against human lung cancer cells. Lung Cancer, 2012, 78: 185–192
- 115 Li W, Huang X, Liu Z, et al. Type III interferon induces apoptosis in human lung cancer cells. Oncol Rep, 2012, 28: 1117–1125
- 116 Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol Pathol, 2007, 35: 495–516
- 117 Urban T J, Thompson A J, Bradrick S S, et al. IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C. Hepatology, 2010, 52: 1888–1896
- 118 Thomas D L, Thio C L, Martin M P, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature, 2009, 461: 798–801
- 119 Hsu C S, Hsu S J, Chen H C, et al. Association of *IL28B* gene variations with mathematical modeling of viral kinetics in chronic hepatitis C patients with IFN plus ribavirin therapy. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 3719–3724
- 120 Venegas M, Villanueva R A, Gonzalez K, et al. IL28B polymorphisms associated with therapy response in Chilean chronic hepatitis C patients. World J Gastroenterol, 2011, 17: 3636–3639
- 121 Sarrazin C, Susser S, Doehring A, et al. Importance of *IL28B* gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. J Hepatol, 2011, 54: 415–421
- 122 Chinnaswamy S, Chatterjee S, Boopathi R, et al. A single nucleotide polymorphism associated with hepatitis C virus infections located in the distal region of the *IL28B* promoter influences NF- κ B-mediated gene transcription. PLoS One, 2013, 8: e75495
- 123 Afdhal N H, McHutchison J G, Zeuzem S, et al. Hepatitis C pharmacogenetics: state of the art in 2010. Hepatology, 2011, 53: 336–345
- 124 Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, et al. A variant upstream of *IFNL3* (*IL28B*) creating a new interferon gene *IFNL4* is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. Nat Genet, 2013, 45: 164–171
- 125 International HapMap Consortium. The International HapMap Project. Nature, 2003, 426: 789–796
- 126 Katsounas A, Schlaak J F, Lempicki R A. CCL5: a double-edged sword in host defense against the hepatitis C virus. Int Rev Immunol, 2011, 30: 366–378
- 127 Kang S M, Lim S, Won S J, et al. c-Fos regulates hepatitis C virus propagation. FEBS Lett, 2011, 585: 3236–3244
- 128 Kim S U, Song K J, Chang H Y, et al. Association between *IL28B* polymorphisms and spontaneous clearance of hepatitis B virus infection. PLoS One, 2013, 8: e69166
- 129 Zhang Q, Lapalus M, Asselah T, et al. IFNL3 (IL28B) polymorphism does not predict long-term response to interferon therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. J Viral Hepatitis, 2014, 21: 525–532
- 130 de Niet A, Takkenberg R B, Benayed R, et al. Genetic variation in IL28B and treatment outcome in HBeAg-positive and -negative chronic hepatitis B patients treated with Peg interferon alfa-2a and adefovir. Scand J Gastroenterol, 2012, 47: 475–481

Complicated, Critical and Elusive Role of IFN- λ

XU Gang, LIU Shi & ZHU Ying

State Key Laboratory of Virology, College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China

IFN- λ are newly described cytokines classified as type III interferon composed of IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3 (also named as IL29, IL28A, IL28B). IFN- λ s signal through the IFN- λ R complex consisting of a unique ligand-binding chain, IFN- λ R1 and an IL-10 related cytokine receptors shared accessory chain, IL-10R2 and activate primarily JAK-STAT pathway to induce antiviral, antitumor, anti-proliferative, innate or adaptive immunity. The crystal structure of IFN- λ resembles topologically to the IL-10 family of cytokines. Induction of *IFN- λ* genes expression is to some degree similar to IFN- α through TRIF, RIG-I or IRF7 pathway whereas this remains under exploration. IL28B polymorphisms are linked to spontaneous eradication of HCV and outcomes of recombinant therapy and these implicate the use of IFN- λ as a more effective therapeutic alternative for HCV infection compared with the current IFN- α . In this article, we provide a comprehensive review of IFN- λ which is still elusive with large amounts of mechanisms unclarified.

IFN- λ , signal pathway, antiviral, SNPs

doi: 10.1360/N052014-00298