



III 型干扰素相关生物学功能的研究进展

洪天旗^{1,2,3}, 陶洁^{1,4}, 杨溢^{1,2,3}, 王鹏志^{1,2,3}, 朱国强^{1,2,3*}

¹扬州大学兽医学院, 江苏 扬州 225009

²江苏省动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 江苏 扬州 225009

³教育部农业与农产品安全国际合作联合实验室, 江苏 扬州 225009

⁴上海市农业科学院畜牧兽医研究所, 上海 201106

摘要: 干扰素(Interferon, IFN)是一类具有多功能生物活性的糖蛋白, 包含 3 个家族(I 型、II 型和 III 型)。III 型干扰素(Type III interferon, IFN-III)是近 16 年发现的新型干扰素, 其诱导过程及生物学功能与 I 型干扰素(Type I interferon, IFN-I)相似, 在抗病毒、免疫调节、抗肿瘤、抑制自身免疫病、抑制过敏性哮喘以及抗细菌和真菌等方面具有重要作用。本文将从 IFN-I 和 IFN-III 的分类、序列同源性和信号传导等方面进行阐述, 并结合近年来 IFN-III 在疾病治疗过程中所取得的成就, 综述 IFN-III 的生物学功能, 旨在为 IFN-III 的深入研究以及在多种疾病的诊断和防控中提供参考。

关键词: III 型干扰素, 生物学功能, 信号传导, 受体, 屏障

1957 年, Alicek Isaacs 和 Jean Lindenman 在研究热灭活流感病毒对鸡绒毛膜尿囊膜中活病毒生长的影响时, 热灭活流感病毒与绒毛尿囊膜共孵育后, 检测到一种新的因子, 该因子对绒毛尿囊膜中活流感病毒的生长产生干扰作用, 因此该因子被称为干扰素^[1]。此报道之后, 干扰素受到广泛关注 and 探索, 逐步发现 IFN 具有广谱抗病毒、抗肿瘤、抑制细胞增殖和免疫调控等生物学活性。随着研究的推进, 越来越多的干扰素成员被发现。

2003 年, Sheppard 和 Kolenko 两团队相继报道了 IFN-III 家族^[2-3], 此后研究者不断探索 IFN-III 的生物学活性, 目前已取得了大量研究成果。本文从干扰素分类、序列同源性、信号传导等角度, 论述 IFN-I 和 IFN-III 的异同, 结合 IFN-III 的生物学功能, 综述了 IFN-III 的最新研究进展。

1 干扰素的分类

干扰素属于 II 类细胞因子家族的一部分, 该

基金项目: 江苏现代农业(奶牛)产业技术体系(疾病防控创新团队)(JATS[2018]315); 江苏高校优势学科建设工程; 上海市科技兴农重点推广项目(沪农科推字 2017 第 1-11 号)

*通信作者。Tel: +86-514-87972590; Fax: +86-514-87972218; E-mail: yzgzqzhu@yzu.edu.cn

收稿日期: 2019-09-24; 修回日期: 2019-12-07; 网络出版日期: 2020-03-13

家族除 IFNs 之外, 还包括 IL-10 相关细胞因子 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 和 IL-26)^[4]。其中, 本综述所关注的 IFNs, 基于序列同源性被分为三大类: I 型、II 型和 III 型。如表 1 所示, 在人类中, IFN-I 家族由 IFN- α (含 13 个亚型)、IFN- β 、IFN- δ 、IFN- ϵ 、IFN- κ 、IFN- τ 和 IFN- ω 1-3 组成^[5]。在小鼠中, IFN-I 家族由 IFN- α (含 14 个亚型)、IFN- β 、IFN- ϵ 、IFN- κ 和 IFN- ξ 组成^[6]。

IFN-II 仅含 IFN- γ 一个成员, 该类型 IFN 主要由 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞产生, 具有不同于 IFN-I 和 IFN-III 的促炎和免疫调节功能^[7], 在此综述中不作深入论述。

2003 年首次从人类基因组序列中鉴定出 IFN-III (也被称为 IFN- λ) 家族, 包括 IFN- λ 1、IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 (国际人类基因组组织分别命名为 IL-29、IL-28A 和 IL-28B), 研究发现其具有与 IFN-I 类似的抗病毒机制, 这预示着 IFN-III 可能作为 IFN-I 的替代物参与机体抗病毒反应^[2-3]。2013 年, 人 IFN- λ 4 被首次报道, 由 IFN- λ 3 上游

的一个基因移码变异而产生^[8]。在人类中, IFN-III 家族由 IFN- λ 1、IFN- λ 2、IFN- λ 3 和 IFN- λ 4 组成。在小鼠中, 由于 IFN- λ 1 是假基因, 且基因组中不存在编码 IFN- λ 4 的基因, 因此 IFN-III 家族仅含 IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 两个成员^[9]。

2 序列同源性

IFN-I 基因位于人类 9 号染色体和小鼠 4 号染色体上, 仅含 1 个外显子; 而 IFN-III 基因位于人类 19 号染色体和小鼠 7 号染色体上, 与其他 IL-10 家族细胞因子共享 5 个保守的外显子, 但在 IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 基因中含额外的第 6 个外显子^[10,19]。对人类氨基酸序列比对发现, IFN-III 与 IL-10 和 IFN-I 的序列同源性较低, 其中, 与 IL-10 的氨基酸同源性 11%–13%; 与 IFN- α 和 IL-22 的氨基酸同源性是 15%–19%^[2]。在人类 4 种 IFN-III 中, IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 氨基酸同源性最高为 96%, 而 IFN- λ 1 和 IFN- λ 2 的氨基酸同源性为 81%, IFN- λ 4

表 1. IFN-I 和 IFN-III 相关生物学特性的对比

Table 1. Comparison of IFN-I and IFN-III involved in the related biological characteristics

	IFN-I	IFN-III
Members	Human: IFN- α (contains 13 subtypes), IFN- β , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- τ and IFN- ω 1-3 ^[5] Mouse: IFN- α (contains 14 subtypes), IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ and IFN- ξ ^[6]	Human: IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3 and IFN- λ 4 ^[2-3,8] Mouse: IFN- λ 2 and IFN- λ 3 ^[9]
Gene location	Human: Chromosome 9 Mouse: Chromosome 4 ^[10]	Human: Chromosome 19 Mouse: Chromosome 7 ^[10]
Number of exons	1 ^[10]	5–6 ^[10]
Receptor	IFNAR, composed of IFNAR1 chain and IFNAR2 chain ^[11]	IFNLR, composed of IFNLR1 chain and IL-10R2 chain ^[2-3,12-13]
Receptor distribution	Widely distributed on the surface of each cell	Mainly distributed in epithelial cells ^[14] , some are located in specific immune cells ^[15-16]
The participation form of MAVS	MAVS located on mitochondria ^[17]	MAVS located on mitochondria and peroxisomes ^[17]
Whether needing enhanceosome	Yes ^[18]	No ^[18]
Whether needing IRF1	No ^[17]	Yes ^[17]

与以上 3 种 IFN-III 的氨基酸同源性较低, 仅具有 29% 同源性^[2,20]。IFN-III 含有 6 个二级结构元件 (A-F), 其中 α -螺旋由 A、C、D 和 F 组成, 形成典型的 II 类细胞因子的四螺旋束核心^[21]。

3 信号传导

3.1 受体组成

IFN-I 和 IFN-III 均通过结合受体而诱导下游信号传导。所有 IFN-I 通过共有的异二聚体受体 IFNAR (interferon-alpha/beta receptor subunit, IFNAR) 激发信号, 其中, IFNAR 由 IFNAR1 和 IFNAR2 亚基组成。IFN-I 以高亲和力结合 IFNAR2, 然后募集低亲和力的 IFNAR1, 产生具有信号传导能力的 IFNAR1-IFN-I-IFNAR2 复合物^[11]。

IFN-III 特异性受体首先在人类中被鉴定, 其用于信号传导的异二聚体受体不同于 IFN-I^[2-3,12]。IFN-III 受体的一条链最初由 3 个不同的团队同时发现, 分别称其为 IL-28R α ^[2]、LICR2^[12] 或 CRF2-12^[3], 现在常被称为 IFNLR1 (interferon lambda receptor 1, IFNLR1) 链。该链与 IL-10 受体 (IL-10R2, 也被称为 IL-10R β) 的 β 链结合, 形成 IFN-III 信号传导所必需的异二聚体受体, 即 IFNLR 由 IFNLR1 链和 IL-10R2 链组成。其中, IFN-III 和其他 IL-10 家族细胞因子共享 IL-10R2 链, 该链是所有 IL-10 家族异二聚体受体的一部分^[13]。IFN-III 与 IFNLR1 和 IL10R2 以 1:1:1 的化学计量比结合, 而 IL-10 与 IL10R1 和 IL10R2 的结合比值为 2:1:1^[22]。IFN-III 以高亲和力结合 IFNLR1, 然后募集低亲和力的 IL-10R2, 产生具有信号传导能力的 IFNLR1-IFN-III-IL-10R2 复合物。

3.2 受体分布

IFN-I 受体 IFNAR 广泛分布于各细胞表面, 可产生全身性保护作用。不同于 IFN-I, IFN-III 受体中, 虽然 IL-10R2 链几乎存在于所有细胞表面, 但 IFNLR1 链仅在特定组织或细胞中表达, 由于单独的链无受体活性, 只有两条链同时存在才能发挥受体作用, 使得 IFNLR 的分布具有组织或细胞特异性^[14]。尽管在人体胎盘、卵巢、前列腺、睾丸、血液、胰腺、垂体、脑和肺中可检测到 IFN-III 的表达^[2], 但 Galani 表明, IFN-III 受体主要分布于上皮来源的细胞, 包括呼吸道、肠道和生殖道上皮细胞、肺细胞、肝细胞和角质形成细胞等^[14]。除此之外, IFN-III 受体还分布于特定的免疫细胞, 如嗜中性粒细胞、浆细胞样树突状细胞 (pDC)、髓样树突状细胞 (mDC)、单核细胞和自然杀伤细胞 (NK)^[15-16]。

IFN-III 在上皮屏障 (如皮肤、胃肠道、呼吸道和泌尿生殖道) 以及组织屏障 (如血脑屏障和胎盘屏障) 上的作用尤为明显, 表明它有助于上皮表面的特异性免疫反应^[23]。由于上皮表面会经常接触共生微生物和致病微生物, 因此 IFN-III 在不激活全身性促炎反应的情况下, 可在关键的屏障处提供更有针对性的保护^[24]。

3.3 IFN-III 的诱导和抗病毒信号传导途径

IFN-I 和 IFN-III 的信号传导过程和作用机制相似^[25-27]。均通过激活 JAK-STAT 信号通路诱导干扰素刺激基因 (IFN-stimulated genes, ISGs), 从而发挥生物活性。近年来研究发现, IFN-I 和 IFN-III 除受体组成和分布不同之外, 在信号传导过程中也存在差异。例如, 线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS) 根据其在胞内的定位不同可以分为线粒体 MAVS

和过氧化物酶体 MAVS, 并参与激活细胞的抗病毒反应。其中, 线粒体 MAVS 主要负责激活 IFN-I, 同时可产生少量 IFN-III, 而过氧化物酶体 MAVS 只诱导 IFN-III 依赖性抗病毒应答^[17]。除此之外, IFN-I 的诱导需要 IFN 增强体(由高度协调和合作的 NF- κ B、IRF3 和 IRF7 组成的多组分复合物); 而 IFN-III 不需要形成增强体形式, IRF 和 NF- κ B 可以独立作用^[18]。与 IFN-I 相似, IRF3、IRF7 和 NF- κ B 也是 IFN-III 的必需成分, 但除此之外, 转录因子 IRF1 对于 IFN-III 的表达具有不可或缺的作用^[17]。以上表明, 尽管 IFN-I 和 IFN-III 的诱导和信号传导过程相似, 但仍存在许多不同, 需要我们进一步深入挖掘和探索。

病原微生物感染后(如病毒、细菌、真菌等), 被机体模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 识别, 进而激活下游信号通路, 调节机体先天免疫反应和适应性免疫。此处以单链 RNA 病毒(牛病毒性腹泻病毒, 简称 BVDV) 感染上皮细胞为例, 阐述 IFN-III 的诱导和抗病毒信号传导途径。如图 1 所示, BVDV 感染后被 PRRs (RIG-I 样受体和 Toll 样受体) 识别, RIG-I 受体可通过其 N 端 CARD 结构域, 将信号传至接头分子 MAVS, 而 Toll 样受体主要通过接头分子 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF) 和髓样分化因子 (myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88) 接收上游受体分子信号。不同接头分子将信号向下游传导, 激活下游转录因子, 包括干扰素调节因子 (IRF1、IRF3 和 IRF7) 和 NF- κ B。转录因子磷酸化后移位至细胞核, 与 IFN-III 上游启动子区域结合, 诱导 IFN-III 的合成。

合成的 IFN-III 通过自分泌(作用于分泌细胞上)或旁分泌(作用于邻近细胞上)的方式与其受体

结合, 激活 JAK-STAT 信号通路。图 1 中仅展示了旁分泌形式, 首先, IFN-III 与 IFNLR1 和 IL10R2 的细胞外部分结合, 导致受体亚单位的细胞内部分构象发生变化, 进而激活与异二聚体受体组成相关的 Janus 激酶 (JAK) 家族成员 (包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2)^[15,28]。磷酸化的 JAK1 和 TYK2 反过来使细胞内特定酪氨酸残基磷酸化, 继而导致信号传导及转录激活因子 1 和 2 (STAT1 和 STAT2) 的募集和磷酸化。随后 STAT1 和 STAT2 募集 IRF9 形成 IFN 刺激基因因子 3 (ISGF3)^[29], ISGF3 复合物从细胞质移位至细胞核, 与 IFN 刺激反应元件 (ISRE) 的 DNA 序列结合, 诱导数百种 ISGs 表达 (如 ISG15, OAS, MX1 等), 从而抑制 BVDV 复制和扩散^[30-31]。

4 IFN-III 的生物学功能

4.1 抗病毒作用

多种病原微生物或其代谢产物刺激机体后, 导致体内 IFN-III 的瞬时表达量增加。IFN-III 对不同种类 DNA 和 RNA 病毒感染具有抗病毒活性, 参与机体对多种疾病的免疫应答, 包括主要的呼吸道疾病 (流感和副流感病毒、鼻病毒、呼吸道合胞病毒、冠状病毒等诱发的疾病)^[25,32-33], 胃肠道疾病 (由轮状病毒、呼肠孤病毒、诺如病毒和肠道病毒引发的疾病)^[34-36], 嗜肝性疾病 (乙型肝炎和丙型肝炎)^[37], 中枢神经系统疾病 (西尼罗河病毒、亨德拉病毒、尼帕病毒等引起的疾病)^[38-39] 和胎盘感染 (寨卡病毒、风疹病毒、人巨细胞病毒、水痘带状疱疹病毒和疱疹病毒等感染所致)^[23]。仅以上述各组织的部分病毒为例进行描述, 证实 IFN- λ 可能成为治疗病毒感染的有吸引力的选择。

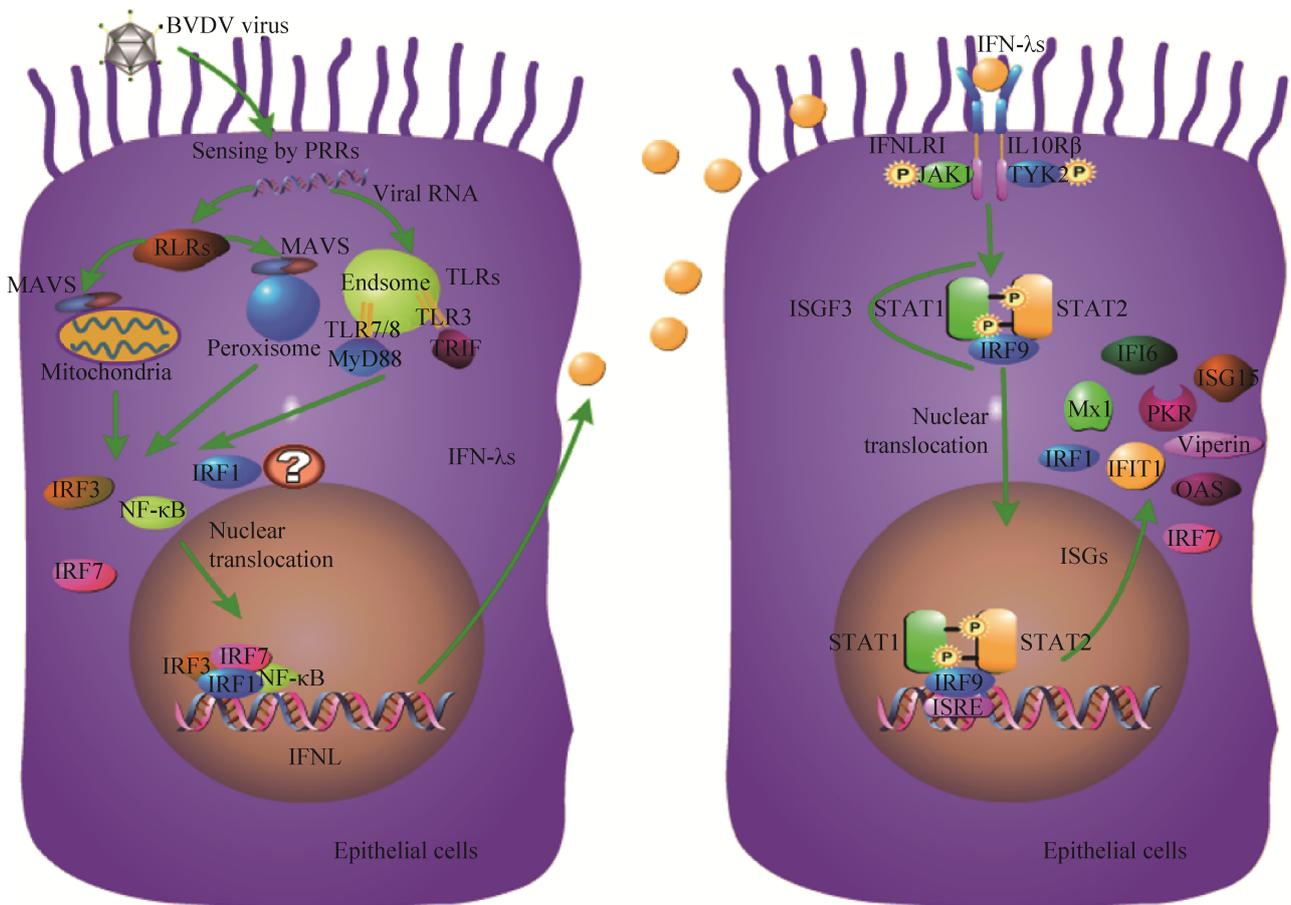


图 1. IFN-III 的诱导和抗病毒信号传导途径

Figure 1. Induction and antiviral signal pathways of IFN-III.

4.1.1 IFN-λ 在呼吸道感染中的作用: IFNLR1^{-/-}小鼠表现出对包括流感病毒、人偏肺病毒、呼吸道合胞病毒和 SARS 冠状病毒在内的呼吸道病毒的敏感性增加^[39], 说明 IFN-λ 缺失利于上述病毒的感染。Galani 等研究发现, IFNLR1^{-/-}小鼠在流感病毒感染后表现出病毒载量增加, 肺部炎症和组织损伤加重, 使用重组聚乙二醇 IFN-λ2 (PEG-IFNλ)治疗, 这些症状得到有效抑制^[40]。上述研究表明 IFN-λ 可以抑制流感病毒对肺部的感染, 提示 IFN-λ 可能是病毒感染病的有效治疗剂。

鼻病毒是哮喘急性发作的主要诱因, 哮喘患者对鼻病毒的易感性增加, 并且存在侵袭性细菌感染风险。鼻病毒感染人类骨髓细胞和支气管

上皮细胞后, IFN-λ1 和 IFN-λ2/3 的 mRNA 水平以及蛋白水平均增加, 实验结果表明 IFN-III 抑制支气管上皮细胞中鼻病毒的复制^[41]。临床实例表明, 在哮喘患者体内 IFN-III 的诱导存在缺陷, 并且其表达量与疾病严重程度呈负相关^[41], 进一步表明, IFN-III 与哮喘病发病存在关系。

4.1.2 IFN-λ 在消化道感染中的作用: 胃肠道在机体中扮演着两个重要的角色: 一是负责营养物质的吸收, 二是作为主要屏障保护机体免受外界环境影响。轮状病毒是将肠上皮细胞作为靶细胞的病毒, 在小鼠体内, 病毒对 IFN-λ 有强烈反应, 但对 IFN-I 的反应很弱。研究发现, 使用 IFN-λ 对小鼠进行全身治疗, 可抑制肠道中轮状病毒的

复制, 而用 IFN-I 治疗则无效果^[42]。近年来, Hernandez 等发现 IFN- λ 与 IL-22 协同作用诱导 ISGs, 并最终控制动物模型中的轮状病毒感染^[43]。研究表明 IFN- λ 可抑制病毒对消化道的感染, 说明 IFN- λ 在保护胃肠道免受损伤的过程中具有重要作用。

诺如病毒可引起胃肠炎, 导致机体肠道持续性感染, Nice 等研究发现虽然 IFN- α 和 IFN- β 可阻止诺如病毒对鼠的全身感染, 但只有 IFN- λ 控制肠道持续性感染, 表明 IFN-III 特异性地抑制肠道诺如病毒^[44]。

最近全球暴发流行的手足口病是由肠道病毒 71 型(EV71)感染引起的, 该病毒通过肠道途径传播, 伴有严重的神经系统并发症, Good 等发现 EV71 感染原代人肠上皮单层细胞可诱导 IFN-III 表达, 特别是 IFN- λ 2/3 的分泌。使用重组 IFN- λ 处理该细胞, 可抑制 EV71 的感染, 上述研究结果证实了 IFN-III 限制 EV71 对人类肠道上皮细胞的感染^[34]。

4.1.3 IFN- λ 在肝脏感染中的作用: 丙肝病毒和乙肝病毒是引起慢性肝炎的嗜肝病毒, 可引起肝脏的持续性感染, 其中丙肝病毒逃逸机体免疫反应的方式更多, 更难清除, 严重威胁人类健康, 迫切需要有效治疗试剂。自从发现干扰素具有抗病毒特性以来, 人们一直致力于其治疗病毒病的研究, 迄今取得最大成功的是丙型肝炎病毒(HCV), 该病毒的慢性感染是肝硬化和癌症的常见原因。

最初使用 IFN- α 单独或联合利巴韦林治疗 HCV 感染, 干扰素治疗之前, 若患者体内 ISG 的表达水平高, 则 HCV 的治疗失败率相对最高^[45]。由于干扰素信号通路和表观遗传修饰的改变以及干扰素的转录和/或翻译应答减弱, 导致一些患者

对干扰素的反应性降低, 从而使得干扰素治疗失败^[45]。后来发现 IFN- λ 也可抑制乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)的复制, 在慢性 HBV 和 HCV 患者中均显示出特异性的抗病毒活性^[37,45]。Prokunina-Olsson 等发现, IFN- λ 4 有利于 HCV 的清除, 而 IFN λ 4-TT 等位基因的出现使得 IFN- λ 4 蛋白表达丧失, O'Brien 等在此研究基础之上, 敲除 IFN- λ 4 的等位基因(IFN λ 4-TT), 发现可提高机体对 HCV 的清除能力, 使 IFN- λ 发挥更好的治疗作用^[8,46]。虽然没有 IFN- λ 药物被批准用于人类, 但剂量范围的研究评估了聚乙二醇化 IFN- λ 治疗慢性 HCV 感染的安全性、有效性和药代动力学(NCT 00565539)。临床 2b 期表明, 聚乙二醇化 IFN- λ 1 对慢性丙型肝炎的治疗效果与 IFN- α 相似^[47]。迄今为止的数据发现 IFN- λ 1 的抗病毒疗效优于 IFN- α , 且具有较少的副作用和良好的临床反应^[48], 表明 IFN- λ 有望替代 IFN- α 成为 HCV 的有效治疗剂。

4.1.4 IFN- λ 对中枢神经系统的影响: 嗜神经病毒可通过以下三种方式到达并造成中枢神经系统(Central nervous system, CNS)感染: (1) 机体发生病毒血症后, 通过穿过血脑屏障到达 CNS; (2) 利用可运动的受感染细胞(如免疫细胞)作为特洛伊木马到达 CNS; (3) 利用轴突运输的方式到达 CNS。据报道, 病毒感染 CNS 后, 神经元和少突胶质细胞中 IFN 的表达水平较低, 即使在 IFN 存在下, IFN 在 CNS 内的活性也较低, CNS 似乎保持对神经病毒的一些易感性^[38]。近年来研究表明西尼罗河病毒感染后, 在血脑屏障中 IFN- λ 具有抗病毒作用^[39]。西尼罗河病毒感染 IFNLR1^{-/-}小鼠后, 小鼠的血脑屏障通透性增加, CNS 组织中病毒滴度升高。对野生型小鼠皮下注射西尼罗河病毒后, 静脉注射 IFN- λ 2 组血脑屏障的功能增强,

限制病毒对神经细胞的侵袭感染,降低 CNS 中的病毒滴度,保护小鼠免受致命病毒感染,增加小鼠存活率^[39]。

4.1.5 IFN- λ 对人胚胎滋养层的影响:胎盘是一种复杂的细胞屏障,在怀孕期间实现母体和胎儿之间的物质交换。越来越多的证据表明,IFN-III 在保护人胎盘免受病毒感染方面发挥着重要作用,可抵抗多种致病病毒,如寨卡病毒、风疹病毒、人巨细胞病毒、水痘带状疱疹病毒和疱疹病毒^[23,49]。

近来,研究者从足月胎盘分离出原代人滋养细胞(PHT),寨卡病毒感染 PHT 可释放 IFN- λ 1,通过自分泌和旁分泌作用方式,保护滋养层细胞和非滋养层细胞免受寨卡病毒感染^[49]。Corry 等又建立了三维原代胎盘成纤维细胞模型,这些细胞与母体血液直接接触,结果显示这些细胞通过释放 IFN-III (IFN- λ 1 和 IFN- λ 2)发挥抗病毒特性^[50]。基于上述人类细胞模型,进一步研究发现,IFN-III 在整个妊娠期间均保护人类胎盘免受病毒感染。

4.2 免疫调节作用

4.2.1 IFN- λ 与 T 细胞:IFN- λ 是近年来新兴的先天性免疫调节活性物质。Srinivas 等使用 IFN- λ 1 处理外周血单个核细胞时,发现 Th2 类细胞因子 IL-13 的分泌下调,表明 IFN- λ 对 T 细胞有调节作用^[51]。近来,研究过敏性哮喘时,发现其发病机制与 IFN- λ 的低表达存在关系。Koltzida 等用 IFN- λ 1 处理野生型小鼠后,可以改善过敏性呼吸道疾病,抑制 Th2 和 Th17 反应并诱导 IFN- γ 的表达^[52]。此外,Koltzida 等还发现缺失 IFN- λ 的小鼠通过增加 Th2 和 Th17 以及 IgE 水平,从而加剧过敏性呼吸道炎症反应,进一步探索表明,在体内 IFN- λ 2 促进 Th1 细胞分化,并抑制呼吸道中 Th2

介导的反应^[52]。说明 IFN- λ 可通过调节 T 细胞的分化发挥免疫调节作用。

Misumi 和 Whitmire 发现在急性淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)感染期间,与野生型小鼠相比,IFN- λ R1 缺陷小鼠中,CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞增加,并且记忆 T 细胞数量也增加。当在慢性 LCMV 感染期间,其结果与上述不同,IFN- λ R1 缺陷小鼠中观察到 T 细胞应答显著减少^[53]。上述研究表明,当病原微生物感染时,IFN- λ 可通过对 T 细胞调节来参与宿主免疫反应。

4.2.2 IFN- λ 与中性粒细胞:Galani 等发现流感病毒感染后,IFN- λ 是产生的第一种 IFN,其在上皮屏障中起作用,抑制初始病毒的扩散而不激活炎症反应,若感染未被清除,IFN-I 则发挥抗病毒作用,诱导中性粒细胞产生抗感染所必需的促炎反应^[40]。随后发现,流感病毒感染 IFNLR1^{-/-}小鼠,IFN-I 产生增强,中性白细胞增多,肺损伤和致死性增强,而添加 PEG-IFN- λ 可有效地抑制这些效应^[40]。以上研究说明 IFN- λ 可通过影响中性粒细胞的产生而发挥抗病毒作用。

为探索 IFN- λ 在炎症性疾病中的作用,Blazek 等构建了急性炎症的气囊模型,探究 IFN- λ 在中性粒细胞募集中的作用,研究发现,用重组 IFN- λ 2 处理罹患关节炎的小鼠,观察到中性粒细胞向炎症关节迁移受限,这是由于 IFN- λ 直接抑制中性粒细胞迁移所致^[54]。IFN- λ 对中性粒细胞的影响似乎是抗炎作用,事实上,IFN- λ 能够下调中性粒细胞的有害功能(例如毒性物质的产生或中性粒细胞外陷阱的产生),而不影响这些细胞吞噬病原体的能力,或通过细胞因子分泌来协调炎症反应^[55]。表明 IFN- λ 可通过调节中性粒细胞而发挥其在疾病治疗过程中的作用。

4.2.3 IFN- λ 与树突状细胞: 在人类过敏性呼吸道疾病中, IFN- λ 发挥免疫调节活性的核心是其调节肺 CD11c⁺树突状细胞功能使其下调 OX40L、上调 IL-12p70 和促进 Th1 分化^[52]。pDC 可产生 IFN-I 和 IFN-III, 在宿主抗病毒免疫中起重要作用。在探究 IFN- λ 对甲型流感病毒(IAV)感染的作用时, 发现树突状细胞中的 IFN- λ 对于针对 IAV 的特异性 CD8⁺ T 细胞应答是至关重要的。IFN- λ 可作为自分泌信号, 通过增加 IFN- α 和 IFN- λ 的产生来增强 pDC 的抗病毒反应, 延长 pDC 体内存活时间, 表明 IFN- λ 作为 pDC 的产物和 pDC 的调节剂而存在^[56]。

4.3 抗肿瘤作用

已有报道, IFN-I 既可以通过阻断细胞周期和促进细胞凋亡, 直接发挥抗肿瘤作用, 也可以通过调节免疫细胞, 促进免疫细胞清除和预防转移, 发挥间接抗肿瘤活性, 使得 IFN-I 有望成为多种恶性肿瘤的有效治疗剂^[57]。然而, 由于 IFN-I 治疗对某些肿瘤缺乏疗效, 易产生不良副作用, 且患者对治疗方案的耐受性差, 限制了其作为一种抗肿瘤的治疗方式^[6]。

Lasfar 的研究发现, IFN-III 可以通过抑制肿瘤细胞增殖以及促进肿瘤细胞凋亡和细胞周期停滞, 发挥直接抗肿瘤作用^[58]。此外, IFN- λ 还可以通过免疫细胞活化和抑制血管生成, 发挥间接抗肿瘤作用。由于 IFN-III 受体仅在特定组织或细胞中表达, 使得其分布具有特异性, 因此与 IFN- α 相比, IFN-III 是更具有针对性的抗癌疗法。除此之外, 许多研究者表明 IFN-III 的副作用小于 IFN-I, 发挥治疗性抗病毒作用的同时, 实现全身性副作用最小化^[24]。Lasfar 等使用鼠 B16 黑色素瘤模型来研究 IFN- λ 潜在的抗肿瘤活性, 皮下注

射表达鼠 IFN- λ 2 的 B16 细胞, 评估小鼠在 IFN- λ 2 存在下的致癌性, 结果发现黑色素瘤生长受到抑制, 且抑制作用与 IFN- λ 2 表达水平有关, 该研究表明 IFN- λ 具有抗肿瘤活性^[9]。Numasaki 等证实了 IFN- λ 在 MCA2005 纤维肉瘤细胞肿瘤模型中的抗肿瘤作用, 该研究表明 NK 细胞、T 细胞和中性粒细胞在调节 IFN- λ 的抗肿瘤活性中起重要作用^[59]。

另外, Lasfar 以及其他研究团队, 陆续报道了 IFN- λ 在其他肿瘤模型中的抗肿瘤作用, 包括肝癌、肺癌、食道癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、纤维肉瘤和宫颈癌等^[60]。表明 IFN- λ 对多种肿瘤发挥作用, 具备临床治疗的潜力。

4.4 抑制自身免疫病

IFN- λ 与体内多种自身免疫性疾病的发病存在联系, 如系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎(RA)以及慢性皮肤病银屑病和特应性皮炎(AD)等。SLE 是一种涉及多器官系统的自身免疫性疾病, Lin 等研究表明, 与正常对照组相比, SLE 患者血清中 IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 的蛋白含量较高, 活化的 CD4⁺ T 细胞中 IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 的转录水平较高, 而 CD8⁺ T 细胞未见活化^[61]。Wu 等发现类似的结果, 与健康对照相比, SLE 患者中 IFN- λ 1 mRNA 和血清蛋白水平更高^[62], 提示 IFN- λ 可能在 SLE 的发病机制中发挥重要作用。

Blazek 等以胶原诱导关节炎(CIA)小鼠为模型(该模型与人类类风湿性关节炎有许多相似之处), 研究表明在该模型中 IFN- λ 2 可作为抗炎治疗剂发挥作用^[54]。

银屑病和特应性皮炎(AD)是以上皮细胞增生、屏障功能受损和炎症为特征的慢性疾病。与特应性皮炎病变相比, 牛皮癣患者的皮肤损伤表

现出 IFN- λ 1 和 ISG 的表达升高, 且 IFN- α/β 的表达没有差异^[63]。可见牛皮癣发病与 IFN-III 有关, 与 IFN-I 的表达无关。

4.5 抑制过敏性哮喘

除 4.1.1 中论述的由鼻病毒感染诱发的哮喘外, 临床上还存在另一种由过敏反应引起的哮喘, 即过敏性哮喘。过敏性哮喘是一种呼吸道疾病, 这种疾病的特征是呼吸道高反应性(AHR)、粘液分泌、IgE 血清水平升高和呼吸道炎症、所有这些症状均是由异常的 Th2 细胞因子(IL-5、IL-13 和 IL-4)产生引起的^[64]。研究发现上皮细胞、巨噬细胞和树突状细胞通过产生 IFN- λ , 进而引起 T 细胞的活化, 而 T 细胞则通过分泌抗炎细胞因子发挥免疫抑制作用。一方面, 通过 IL-12 和 IFN- γ 诱导 Th1 应答, 使其发挥抗炎特性。另一方面, IFN- λ 下调 Th17 和 Th2 反应, 从而减轻 AHR、呼吸道炎症、黏液过度分泌等哮喘特征性症状^[65]。表明 IFN- λ 通过调节 T 细胞活性来抑制过敏性哮喘。

4.6 抗细菌和真菌

近来研究表明, IFN-III 在细菌-宿主互作中发挥作用。例如, 单核细胞增生李斯特氏菌感染小鼠胎盘, 使得胎盘中 IFN- λ 2/ λ 3 mRNA 的表达水平上调^[66], 表明 IFN-III 有助于上皮免受细菌感染。此外, Odendall 等发现, 在体外, IFN- λ 可通过增强上皮屏障的完整性, 进而防止细菌感染, 表明 IFN- λ 在抗细菌防御中发挥重要作用^[67]。此外, 若上皮屏障完整, 机体也可以抵御其他病原微生物的入侵。Cohen 等发现, 在体内, 金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌可诱导肺中 IFN- λ 的显著产生, 与对照相比, IL-28R 缺失小鼠肺组织细菌载量较低, 组织病变减少^[68]。Espinosa 等使用烟曲霉作为抗真菌免疫应答的研究模型, 结果发现, IFN-III

直接作用于中性粒细胞以激活其抗真菌反应, IFNLR1^{-/-}小鼠烟曲霉病症状严重, 肺部真菌负荷较高, 最终小鼠死于侵袭性曲霉菌病^[69], 进一步佐证了 IFN- λ 具有抗真菌感染的活性。

除上述例子之外, IFN- λ 在多种细胞内和细胞外细菌感染病中均发挥作用(包括单核细胞增生李斯特氏菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、肠沙门氏菌、志贺菌和结核分枝杆菌)^[66-67,70]。表明 IFN- λ 有助于机体抵抗病原微生物的感染。

5 病原微生物对 IFN- λ 的拮抗作用

在宿主与病原微生物互作的过程中, 机体激活免疫反应以清除入侵的病原体, IFN-III 的分泌便是机体抵御有害刺激的一种形式。事实上, 病原微生物为了自身生存, 会通过多种方式逃逸机体的免疫反应, 例如, Zhang 等发现猪流行性腹泻病毒可利用其非结构蛋白 nsp1, 特异性地阻断 IRF1 的核移位, 减少过氧化物酶体数量, 抑制 IRF1 介导的 IFN-III 分泌^[18]。

黄病毒科成员 HCV 的非结构蛋白 NS3/4A 具有蛋白酶活性, 可通过切割过氧化物酶体 MAVS 来阻断 RIG-I 信号向下游传导, 从而抑制 IFN- λ 的表达, 由于 IFN- λ 具有抗病毒作用, 因此该过程有利于 HCV 的免疫逃逸, 利于其形成持续性感染^[17,71]。

此外, Cai 等发现, 体外和体内感染黄病毒科猪瘟疫病毒(CSFV)可导致抗病毒细胞因子表达上调, 如 IFN- λ 1 和 IFN- λ 3 的 mRNA 水平在体外和体内均增加, 并激活 STAT1 和诱导一些关键的 ISGs 表达, 从而引发宿主抗病毒免疫应答。但数据表明 IFN- λ 1 和 IFN- λ 3 的上调水平有限, 作者

分析猜测, CSFV 可能已经进化出抑制 IFN-III 表达的策略^[72]。表明部分病原微生物在感染过程中, 为适应生存已进化出逃逸宿主免疫反应的机制, 以便于其在体内复制和传播。

6 展望

IFN-I 和 IFN-III 的信号传导过程类似, 且二者的生物学功能也存在许多相似之处, 那么机体维持看似冗余的抗病毒防御系统的目的是什么? 推测其可能原因是: IFN-I 在体内发挥广谱作用, 不具有针对性, 而 IFN-III 则因受体分布而存在组织特异性, 致使其在机体关键屏障处提供更具有针对性的保护, 且不激活全身性促炎反应。近年来逐渐发现, IFN-I 的副作用较多, 而 IFN-III 则相对较少, 例如, Chan 等发现 IFN- λ 1 的疗效优于 IFN- α , 且副作用少和临床反应良好^[48,73]。表明 IFN-III 可作为治疗 HCV 感染的潜在新型治疗剂。

随着研究技术和方法的不断推进, IFN-III 的生物学功能逐渐被挖掘和探索, 其对机体的重要性也渐渐阐明。本文综述了干扰素的分类、序列同源性、信号传导以及 IFN-III 的生物学功能, 我们了解到 IFN-III 生物学活性具有多样性, 对多种病原微生物的致病过程发挥调控作用。然而, 即便如此, IFN-III 的研究工作仍然面临许多挑战, 例如, 在基础研究方面: (1) 由于 IFN-III 的受体分布具有组织和细胞特异性, 使得其可用于体外研究的细胞模型具有一定的限制性; (2) 许多病原微生物的感染(如牛病毒性腹泻病毒)与 IFN-III 的相互作用机制尚需阐明; (3) 影响 IFN-III 分泌的因素有哪些, 具体作用于 IFN-III 通路的哪个环节, 均有待明确; (4) IFN-III 的调控网络与其他通路的调控网络之间的联系也需深入探究。在临床应用

方面: (1) 虽然 IFN-III 在疾病治疗过程中的副作用相对较小, 但仍不可避免地存在, 如何有效改善和尽量避免 IFN-III 的不利作用, 亟需研究者们进一步明晰; (2) 已发现 IFN-III 参与多种疾病的调控, 然而如何将科研成果更好地应用于临床, 需要研究者们不断努力; (3) IFN-III 的发现相对较晚, 许多研究仍较为浅显, 需要研究者们进一步挖掘 IFN-III 潜在的生物学特性。

纵观上述, 只有我们深入探索 and 了解 IFN-III 的特点和机制, 才能有效趋利避害, 发挥其治疗潜力, 使 IFN-III 最大化服务于人类和动物健康, 为药物开发和疾病治疗提供新的思路 and 手段。

参考文献

- [1] Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 1957, 147(927): 258–267.
- [2] Sheppard P, Kindsvogel W, Xu WF, Henderson K, Schlutsmeyer S, Whitmore TE, Kuestner R, Garrigues U, Birks C, Roraback J, Ostrander C, Dong D, Shin J, Presnell S, Fox B, Haldeman B, Cooper E, Taft D, Gilbert T, Grant FJ, Tackett M, Krivan W, McKnight G, Clegg C, Foster D, Klucher KM. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nature Immunology*, 2003, 4(1): 63–68.
- [3] Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen ML, Shah NK, Langer JA, Sheikh F, Dickensheets H, Donnelly RP. IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nature Immunology*, 2003, 4(1): 69–77.
- [4] Onabajo OO, Muchmore B, Prokunina-Olsson L. The IFN- λ 4 conundrum: when a good interferon goes bad. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2019, 39(10): 636–641.
- [5] Wang WS, Xu L, Su JH, Peppelenbosch MP, Pan QW. Transcriptional regulation of antiviral interferon-stimulated genes. *Trends in Microbiology*, 2017, 25(7): 573–584.
- [6] Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity*, 2019, 50(4): 907–923.
- [7] Alspach E, Lussier DM, Schreiber RD. Interferon γ and its

- important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2019, 11(3): a028480.
- [8] Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, Pfeiffer RM, Park H, Dickensheets H, Hergott D, Porter-Gill P, Mumy A, Kohaar I, Chen S, Brand N, Tarway M, Liu LY, Sheikh F, Astemborski J, Bonkovsky HL, Edlin BR, Howell CD, Morgan TR, Thomas DL, Rehermann B, Donnelly RP, O'Brien TR. A variant upstream of *IFNL3* (*IL28B*) creating a new interferon gene *IFNL4* is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nature Genetics*, 2013, 45(2): 164–171.
- [9] Lasfar A, Lewis-Antes A, Smirnov SV, Anantha S, Abushahba W, Tian B, Reuhl K, Dickensheets H, Sheikh F, Donnelly RP, Raveche E, Kotenko SV. Characterization of the mouse IFN-lambda ligand-receptor system: IFN-lambdas exhibit antitumor activity against B16 melanoma. *Cancer Research*, 2006, 66(8): 4468–4477.
- [10] Sabat R. IL-10 family of cytokines. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2010, 21(5): 315–324.
- [11] Schreiber G. The molecular basis for differential type I interferon signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(18): 7285–7294.
- [12] Dumoutier L, Lejeune D, Hor S, Fickenscher H, Renauld JC. Cloning of a new type II cytokine receptor activating signal transducer and activator of transcription (STAT)1, STAT2 and STAT3. *Biochemical Journal*, 2003, 370(2): 391–396.
- [13] Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi YF, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annual Review of Immunology*, 2004, 22: 929–979.
- [14] Galani IE, Koltsida O, Andreacos E. Type III interferons (IFNs): emerging master regulators of immunity//Schoenberger SP, Katsikis PD, Pulendran B. Crossroads Between Innate and Adaptive Immunity V. Cham: Springer, 2015: 1–15.
- [15] Stanifer ML, Pervolaraki K, Boulant S. Differential regulation of type I and type III interferon signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(6): 1445.
- [16] Broggi A, Tan YH, Granucci F, Zanoni I. IFN- λ suppresses intestinal inflammation by non-translational regulation of neutrophil function. *Nature Immunology*, 2017, 18(10): 1084–1093.
- [17] Odendall C, Dixit E, Stavru F, Bierne H, Franz KM, Durbin AF, Boulant S, Gehrke L, Cossart P, Kagan JC. Diverse intracellular pathogens activate type III interferon expression from peroxisomes. *Nature Immunology*, 2014, 15(8): 717–726.
- [18] Zhang QZ, Ke HH, Blikslager A, Fujita T, Yoo D. Type III interferon restriction by porcine epidemic diarrhea virus and the role of viral protein nsp1 in IRF1 signaling. *Journal of Virology*, 2018, 92(4): e01677–17.
- [19] Fox BA, Sheppard PO, O'Hara PJ. The role of genomic data in the discovery, annotation and evolutionary interpretation of the interferon-lambda family. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4933.
- [20] O'Brien TR, Prokunina-Olsson L, Donnelly RP. IFN- λ 4: the paradoxical new member of the interferon lambda family. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2014, 34(11): 829–838.
- [21] Yao QX, Fischer KP, Arnesen K, Tyrrell DL, Gutfreund KS. Molecular cloning, expression and characterization of Pekin duck interferon- λ . *Gene*, 2014, 548(1): 29–38.
- [22] Mendoza JL, Schneider WM, Hoffmann HH, Vercauteren K, Jude KM, Xiong AM, Moraga I, Horton TM, Glenn JS, de Jong YP, Rice CM, Garcia KC. The IFN- λ -IFN- λ R1-IL-10R β complex reveals structural features underlying type III IFN functional plasticity. *Immunity*, 2017, 46(3): 379–392.
- [23] Wells AI, Coyne CB. Type III interferons in antiviral defenses at barrier surfaces. *Trends in Immunology*, 2018, 39(10): 848–858.
- [24] Lazear HM, Nice TJ, Diamond MS. Interferon- λ : immune functions at barrier surfaces and beyond. *Immunity*, 2015, 43(1): 15–28.
- [25] Mordstein M, Neugebauer E, Ditt V, Jessen B, Rieger T, Falcone V, Sorgeloos F, Ehl S, Mayer D, Kochs G, Schwemmler M, Gunther S, Drosten C, Michiels T, Staeheli P. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections. *Journal of Virology*, 2010, 84(11): 5670–5677.
- [26] Onoguchi K, Yoneyama M, Takemura A, Akira S, Taniguchi T, Namiki H, Fujita T. Viral infections activate types I and III interferon genes through a common mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(10): 7576–7581.
- [27] Sommereyns C, Paul S, Staeheli P, Michiels T. IFN-lambda (IFN- λ) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells *in vivo*. *PLoS Pathogens*, 2008, 4(3): e1000017.
- [28] Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't

- know JAK-STAT. *Science*, 2002, 296(5573): 1653–1655.
- [29] Stark GR, Darnell JE Jr. The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity*, 2012, 36(4): 503–514.
- [30] Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annual Review of Immunology*, 2014, 32: 513–545.
- [31] Raftery N, Stevenson NJ. Advances in anti-viral immune defence: revealing the importance of the IFN JAK/STAT pathway. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2017, 74(14): 2525–2535.
- [32] Jewell NA, Cline T, Mertz SE, Smirnov SV, Flaño E, Schindler C, Grieves JL, Durbin RK, Kotenko SV, Durbin JE. Lambda interferon is the predominant interferon induced by influenza A virus infection *in vivo*. *Journal of Virology*, 2010, 84(21): 11515–11522.
- [33] Andreakos E, Zanoni I, Galani IE. Lambda interferons come to light: dual function cytokines mediating antiviral immunity and damage control. *Current Opinion in Immunology*, 2019, 56: 67–75.
- [34] Good C, Wells AI, Coyne CB. Type III interferon signaling restricts enterovirus 71 infection of goblet cells. *Science Advances*, 2019, 5(3): eaau4255.
- [35] Baldrige MT, Lee S, Brown JJ, McAllister N, Urbanek K, Dermody TS, Nice TJ, Virgin HW. Expression of *ifnlr1* on intestinal epithelial cells is critical to the antiviral effects of interferon lambda against norovirus and reovirus. *Journal of Virology*, 2017, 91(7): e02079–16.
- [36] Lin JD, Feng NG, Sen A, Balan M, Tseng HC, McElrath C, Smirnov SV, Peng JY, Yasukawa LL, Durbin RK, Durbin JE, Greenberg HB, Kotenko SV. Correction: distinct roles of type I and type III interferons in intestinal immunity to homologous and heterologous rotavirus infections. *PLoS Pathogens*, 2016, 12(6): e1005726.
- [37] Robek MD, Boyd BS, Chisari FV. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *Journal of Virology*, 2005, 79(6): 3851–3854.
- [38] Sorgeloos F, Kreit M, Hermant P, Lardinois C, Michiels T. Antiviral type I and type III interferon responses in the central nervous system. *Viruses*, 2013, 5(3): 834–857.
- [39] Lazear HM, Daniels BP, Pinto AK, Huang AC, Vick SC, Doyle SE, Gale M Jr, Klein RS, Diamond MS. Interferon- λ restricts West Nile virus neuroinvasion by tightening the blood-brain barrier. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(284): 284ra59.
- [40] Galani IE, Triantafyllia V, Elemniadou EE, Koltida O, Stavropoulos A, Manioudaki M, Thanos D, Doyle SE, Kotenko SV, Thanopoulou K, Andreakos E. Interferon- λ mediates non-redundant front-line antiviral protection against influenza virus infection without compromising host fitness. *Immunity*, 2017, 46(5): 875–890.e6.
- [41] Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PAB, Bartlett NW, Keadze T, Mallia P, Stanciu LA, Parker HL, Slater L, Lewis-Antes A, Kon OM, Holgate ST, Davies DE, Kotenko SV, Papi A, Johnston SL. Role of deficient type III interferon- λ production in asthma exacerbations. *Nature Medicine*, 2006, 12(9): 1023–1026.
- [42] Pott J, Mahlaköiv T, Mordstein M, Duerr CU, Michiels T, Stockinger S, Staeheli P, Hornef MW. IFN- λ determines the intestinal epithelial antiviral host defense. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(19): 7944–7949.
- [43] Hernández PP, Mahlaköiv T, Yang I, Schwierzeck V, Nguyen N, Guendel F, Gronke K, Ryffel B, Hölscher C, Dumoutier L, Renaud JC, Suerbaum S, Staeheli P, Diefenbach A. Interferon- λ and interleukin 22 act synergistically for the induction of interferon-stimulated genes and control of rotavirus infection. *Nature Immunology*, 2015, 16(7): 698–707.
- [44] Nice TJ, Baldrige MT, McCune BT, Norman JM, Lazear HM, Artyomov M, Diamond MS, Virgin HW. Interferon- λ cures persistent murine norovirus infection in the absence of adaptive immunity. *Science*, 2015, 347(6219): 269–273.
- [45] Snell LM, McGaha TL, Brooks DG. Type I interferon in chronic virus infection and cancer. *Trends in Immunology*, 2017, 38(8): 542–557.
- [46] O'Brien TR, Jackson SS. What have we learned from studies of IFN- λ variants and Hepatitis C Virus infection? *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2019, 39(10): 618–626.
- [47] Muir AJ, Arora S, Everson G, Flisiak R, George J, Ghalib R, Gordon SC, Gray T, Greenbloom S, Hassanein T, Hillson J, Horga MA, Jacobson IM, Jeffers L, Kowdley KV, Lawitz E, Lueth S, Rodriguez-Torres M, Rustgi V, Shemanski L, Shiffman ML, Srinivasan S, Vargas HE, Vierling JM, Xu D, Lopez-Talavera JC, Zeuzem S. A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection. *Journal of Hepatology*, 2014, 61(6): 1238–1246.
- [48] Chan HLY, Ahn SH, Chang TT, Peng CY, Wong D, Coffin CS, Lim SG, Chen PJ, Janssen HLA, Marcellin P, Serfaty L, Zeuzem S, Cohen D, Critelli L, Xu D, Wind-Rotolo M,

- Cooney E. Peginterferon lambda for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized phase 2b study (LIRA-B). *Journal of Hepatology*, 2016, 64(5): 1011–1019.
- [49] Bayer A, Lennemann NJ, Ouyang YS, Bramley JC, Morosky S, De Azeved Marques ET Jr, Cherry S, Sadovsky Y, Coyne CB. Type III interferons produced by human placental trophoblasts confer protection against zika virus infection. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(5): 705–712.
- [50] Corry J, Arora N, Good CA, Sadovsky Y, Coyne CB. Organotypic models of type III interferon-mediated protection from Zika virus infections at the maternal-fetal interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(35): 9433–9438.
- [51] Srinivas S, Dai JH, Eskdale J, Gallagher GE, Megjugorac NJ, Gallagher G. Interferon- λ 1 (interleukin-29) preferentially down-regulates interleukin-13 over other T helper type 2 cytokine responses *in vitro*. *Immunology*, 2008, 125(4): 492–502.
- [52] Koltsida O, Hausding M, Stavropoulos A, Koch S, Tzelepis G, Ubel C, Kotenko SV, Sideras P, Lehr HA, Tepe M, Klucher KM, Doyle SE, Neurath MF, Finotto S, Andreacos E. IL-28A (IFN- λ 2) modulates lung DC function to promote Th1 immune skewing and suppress allergic airway disease. *EMBO Molecular Medicine*, 2011, 3(6): 348–361.
- [53] Misumi I, Whitmire JK. IFN- λ exerts opposing effects on T cell responses depending on the chronicity of the virus infection. *The Journal of Immunology*, 2014, 192(8): 3596–3606.
- [54] Blazek K, Eames HL, Weiss M, Byrne AJ, Perocheau D, Pease JE, Doyle S, McCann F, Williams RO, Udalova IA. IFN- λ resolves inflammation via suppression of neutrophil infiltration and IL-1 β production. *Journal of Experimental Medicine*, 2015, 212(6): 845–853.
- [55] Zanoni I, Granucci F, Broggi A. Interferon (IFN)- λ Takes the Helm: immunomodulatory roles of type III IFNs. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1661.
- [56] Yin ZW, Dai JH, Deng J, Sheikh F, Natalia M, Shih T, Lewis-Antes A, Amrute SB, Garrigues U, Doyle S, Donnelly RP, Kotenko SV, Fitzgerald-Bocarsly P. Type III IFNs are produced by and stimulate human plasmacytoid dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 2012, 189(6): 2735–2745.
- [57] Borden EC. Interferons α and β in cancer: therapeutic opportunities from new insights. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, 18(3): 219–234.
- [58] Lasfar A, Gogas H, Zloza A, Kaufman HL, Kirkwood JM. IFN- λ cancer immunotherapy: new kid on the block. *Immunotherapy*, 2016, 8(8): 877–888.
- [59] Numasaki M, Tagawa M, Iwata F, Suzuki T, Nakamura A, Okada M, Iwakura Y, Aiba S, Yamaya M. IL-28 elicits antitumor responses against murine fibrosarcoma. *The Journal of Immunology*, 2007, 178(8): 5086–5098.
- [60] Lasfar A, Zloza A, Silk AW, Lee LY, Cohen-Solal KA. Interferon lambda: toward a dual role in cancer. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2019, 39(1): 22–29.
- [61] Lin SC, Kuo CC, Tsao JT, Lin LJ. Profiling the expression of interleukin (IL)-28 and IL-28 receptor α in systemic lupus erythematosus patients. *European Journal of Clinical Investigation*, 2012, 42(1): 61–69.
- [62] Wu Q, Yang QR, Lourenco E, Sun HS, Zhang YC. Interferon-lambda1 induces peripheral blood mononuclear cell-derived chemokines secretion in patients with systemic lupus erythematosus: its correlation with disease activity. *Arthritis Research & Therapy*, 2011, 13(3): R88.
- [63] Wolk K, Witte K, Witte E, Raftery M, Kokolakis G, Philipp S, Schonrich G, Warszawska K, Kirsch S, Prosch S, Sterry W, Volk HD, Sabat R. IL-29 is produced by T_H17 cells and mediates the cutaneous antiviral competence in psoriasis. *Science Translational Medicine*, 2013, 5(204): 204ra129.
- [64] Umetsu DT, DeKruyff RH. The regulation of allergy and asthma. *Immunological Reviews*, 2006, 212(1): 238–255.
- [65] Koch S, Finotto S. Role of interferon- λ in allergic asthma. *Journal of Innate Immunity*, 2015, 7(3): 224–230.
- [66] Bierne H, Travier L, Mahlaköiv T, Tailleux L, Subtil A, Lebreton A, Paliwal A, Gicquel B, Staeheli P, Lecuit M, Cossart P. Activation of type III interferon genes by pathogenic bacteria in infected epithelial cells and mouse placenta. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39080.
- [67] Odendall C, Voak AA, Kagan JC. Type III IFNs are commonly induced by bacteria-sensing TLRs and reinforce epithelial barriers during infection. *The Journal of Immunology*, 2017, 199(9): 3270–3279.
- [68] Cohen TS, Prince AS. Bacterial pathogens activate a common inflammatory pathway through IFN λ regulation of PDCD4. *PLoS Pathogens*, 2013, 9(10): e1003682.
- [69] Espinosa V, Dutta O, McElrath C, Du PC, Chang YJ, Ciccirelli B, Pitler A, Whitehead I, Obar JJ, Durbin JE, Kotenko SV, Rivera A. Type III interferon is a critical regulator of innate antifungal immunity. *Science Immunology*, 2017, 2(16): eaan5357.

- [70] Lebreton A, Lakisic G, Job V, Fritsch L, Tham TN, Camejo A, Mattei PJ, Regnault B, Nahori MA, Cabanes D, Gautreau A, Ait-Si-Ali S, Dessen A, Cossart P, Bierne H. A bacterial protein targets the BAHD1 chromatin complex to stimulate type III interferon response. *Science*, 2011, 331(6022): 1319–1321.
- [71] Ferreira AR, Magalhaes AC, Camões F, Gouveia A, Vieira M, Kagan JC, Ribeiro D. Hepatitis C virus NS3-4A inhibits the peroxisomal MAVS-dependent antiviral signalling response. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2016, 20(4): 750–757.
- [72] Cai BX, Bai QL, Chi XJ, Goraya MU, Wang L, Wang S, Chen B, Chen JL. Infection with classical swine fever virus induces expression of type III interferons and activates innate immune signaling. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 2558.
- [73] Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection and remaining challenges. *Gastroenterology*, 2019, 156(2): 431–445.

Update of the biological functions of type III interferon

Tianqi Hong^{1,2,3}, Jie Tao^{1,4}, Yi Yang^{1,2,3}, Pengzhi Wang^{1,2,3}, Guoqiang Zhu^{1,2,3*}

¹ College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

² Important Disease Animal and Zoonosis Prevention and Control Collaborative Innovation Center of Jiangsu Province, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

³ Joint International Research Laboratory of Agriculture and Agri-Product Safety of Ministry of Education, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

⁴ Institute of Animal Science and Veterinary Medicine, Shanghai Academy of Agricultural Science, Shanghai 201106, China

Abstract: Interferon (IFN) is a kind of glycoprotein with multifunctional biological activity, and contains three families (type I, type II and type III). Type III interferon (IFN-III) is a novel interferon discovered in the last 16 years. The induction process and biological functions of IFN-III are similar to those of type I interferon (IFN-I). IFN-III plays an important role in antiviral, immunomodulatory, antitumor, suppression of autoimmune diseases, allergic asthma, as well as antibacterial and antifungal. We elaborate here IFN-I and IFN-III in terms of classification, sequence homology and signal transduction. Combining with the achievements of IFN-III in the treatment of diseases in recent years, we try to summarize the related biological functions of IFN-III, to provide a reference for further study of IFN-III.

Keywords: type III interferon, biological function, signal transduction, receptor, barrier

(本文责编: 李磊)

Supported by the Jiangsu Modern Agriculture Industrial Technology System (Cow Disease Prevention and Control Innovation Team) (JATS[2018]315), by the Project of the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions and by the Shanghai Agriculture Applied Technology Development Program (T20170111)

*Corresponding author. Tel: +86-514-87972590; Fax: +86-514-87972218; E-mail: yzgzhu@yzu.edu.cn

Received: 24 September 2019; Revised: 7 December 2019; Published online: 13 March 2020