

干扰素在猪黏膜免疫应答中的研究进展

刘丽蓉^{1,2}, 侯力丹³, 王萌², 刘文军^{1,2}, 李晶^{1,2}

1. 中国科学院微生物研究所, 病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101

2. 中国科学院大学存济医学院, 北京 100049

3. 中国兽医药品监察所病毒制品检测室, 北京 100081

摘要 黏膜免疫系统是动物产生免疫应答的物质基础, 参与机体免疫应答并发挥着重要的功能。猪群接种免疫疫苗后, 疫苗经黏膜免疫系统可产生黏膜抗体并激活全身性免疫应答, 干扰素参与早期黏膜免疫, 具有抗病毒及免疫调节等多种生物学功能。从不同种类的猪干扰素和免疫系统的相关性角度出发, 阐述猪干扰素对黏膜免疫的调节作用。重点综述了干扰素与黏膜免疫系统、猪干扰素对免疫系统的调节作用及干扰素作为黏膜免疫佐剂的研究现状, 旨在为猪干扰素作为黏膜免疫佐剂的研制提供参考。

关键词 黏膜免疫系统; 猪干扰素; 免疫佐剂; 免疫调节

黏膜系统是病原微生物的主要入侵门户, 当病原微生物入侵引发感染时, 机体会迅速启动先天性免疫反应来抑制炎症过程。干扰素(IFN)作为机体抵御感染的第一道防线, 在黏膜早期免疫反应中发挥着重要的作用。猪干扰素(PoIFN)是猪群受到病毒感染等刺激后由巨噬细胞、淋巴细胞及体细胞产生的一类多功能细胞因子, 分为I型、II型和III型。猪干扰素具有很好的抗病毒作用还具有增强机体免疫的功能, 其作为药物具有无残留、无副作用等特点。

近年来, 随着干扰素在猪病毒性疾病及肿瘤性疾病治疗方面取得的良好疗效, 干扰素在畜禽体内的免疫特性及黏膜免疫相关的研究也得到了进一步的拓展。预防猪病的疫苗种类繁多且免疫频繁, 但仍不能高效预防传染病的暴发与流行, 传染病每年对养猪业依然造成了较大的经济损失。提高疫苗免疫效力, 研

发高效且安全的猪病预防用药成为迫切的需要。由于集约化养殖的实际生产需要, 越来越多的科研工作者认识到黏膜免疫在抗病毒领域的重要性, 通过黏膜接种疫苗不仅在黏膜组织产生免疫应答, 还可通过共同黏膜免疫网络引起全身性的免疫应答, 市场亟需黏膜疫苗及配套佐剂。

1 干扰素与黏膜免疫系统

黏膜免疫系统是指广泛分布于呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道黏膜下及一些外分泌腺体处的淋巴组织, 是执行局部非特异性免疫功能的主要场所。在感染和炎症发生后, 诱发快速的先天免疫反应以抑制炎症过程。I型干扰素作为先天免疫应答的主要产物, 在黏膜早期免疫中发挥着作用。

收稿日期: 2018-04-24; 修回日期: 2018-08-22

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2017YFD051105)

作者简介: 刘丽蓉, 硕士研究生, 研究方向为病毒感染与生物制药, 电子信箱: liulirong0827@163.com; 侯力丹(共同第一作者), 助理研究员, 研究方向为兽用生物制品检验, 电子信箱: houruif@163.com; 李晶(通信作者), 副研究员, 研究方向为病毒感染与生物制药, 电子信箱: lj418@163.com

引用格式: 刘丽蓉, 侯力丹, 王萌, 等. 干扰素在猪黏膜免疫应答中的研究进展[J]. 科技导报, 2018, 36(21): 109-115; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.

2018.21.014

1.1 干扰素与黏膜免疫细胞

黏膜上皮细胞是I型干扰素的主要来源,I型干扰素通过与其细胞表面受体结合发挥生物学活性,参与病原体清除和免疫调节,黏膜免疫包含最大的淋巴网络,其中80%的免疫细胞,是干扰素发挥免疫调节作用的主要潜在靶标。

与其他组织一样,黏膜对病原微生物的免疫反应通过刺激模式识别受体(PRR)启动,诱导细胞因子产生来控制感染。黏膜细胞通过PRRs识别病原微生物是诱导黏膜先天性免疫的关键,参与黏膜抗原识别的免疫细胞主要有B细胞、巨噬细胞及树突细胞等,PRRs在不同的免疫细胞中表达不同,其中Toll样受体(TLRs)、Nod样受体(NLRs)在黏膜识别病原体、调节炎症反应、抵抗感染中发挥作用(图1)。

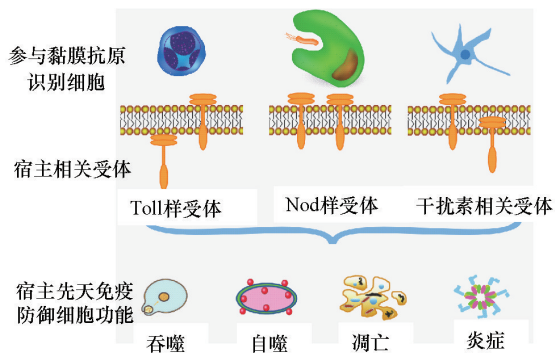


图1 参与黏膜先天性免疫的细胞及受体

Fig. 1 The cells and receptors involved in innate immunity

PRRs经刺激后启动信号级联反应,诱导干扰素等细胞因子的产生,激活免疫反应如吞噬、自噬、凋亡及炎症反应等清除入侵的病原体^[1-2]。其中,I型干扰素是抵御黏膜病原体的先天免疫系统的核心组分,具有促进病毒感染细胞凋亡、刺激DC细胞成熟并递呈抗原、促进抗体反应以诱导强烈的体液免疫应答^[3]、诱导NK细胞和CD8⁺T细胞增殖、并通过预防细胞凋亡来维持CD4⁺和CD8⁺T细胞的数量^[4]等作用,在抑制病原体的入侵和复制、调节后续免疫应答等多个环节,影响针对病原体的黏膜免疫应答。

1.2 干扰素在黏膜防御中的作用

干扰素在黏膜抵御特定病原体感染以及维持黏膜稳态中发挥着重要的调控作用。其中在呼吸道、胃肠道和生殖道黏膜中的防御环节都具有多效生物活性。

1.2.1 呼吸道防御中的作用

经呼吸道传染的病原微生物,如流感病毒和肺炎链球菌,首先感染呼吸道上皮细胞,激活TLR通路,诱

导I型干扰素介导的抗病毒反应。Koerner等^[5]对缺失I型IFN受体和IFN- β 小鼠的研究证明,IFN- β 在抵御甲型流感病毒的感染中发挥着调控作用。Yoo等^[6]在小鼠感染流感病毒(A/WSN/33)后体内给药IFN- β ,评估其对免疫反应的影响,发现IFN- β 可以增强I型免疫反应,增加Th1细胞水平,抑制嗜酸性粒细胞增多,加速病毒从肺部清除。在肺炎链球菌呼吸道感染的小鼠模型中,肺炎链球菌DNA激活呼吸道上皮细胞和树突细胞中的I型IFN级联反应,诱导产生IFN- β 清除细菌,而在I型IFN受体缺失小鼠中,鼻腔肺炎链球菌定植显著增加^[7]。

1.2.2 胃肠道防御中的作用

胃肠道拥有最大的黏膜面积,广泛暴露于微生物和食物抗原,体内和体外试验均证明,干扰素参与维持肠道与共生微生物群的稳态以及抵御病原体的入侵。Rakoff等^[8]研究表明,诱导I型干扰素的TLR受体,能被共生细菌激活,并且这种相互作用能够诱导共生菌维持肠上皮稳态,从而预防肠道损伤。此外,I型IFN对肠道炎症也起保护作用,已有研究表明IFNAR1缺失小鼠对葡聚糖硫酸钠诱导的急性结肠炎的易感性增加^[9]。在体外试验中,Weiss等^[10]发现乳酸杆菌能够通过TLR2诱导骨髓来源的DC细胞产生IFN- β ,这对研究乳酸杆菌的免疫刺激和抵抗病毒特性有借鉴价值。Mirpuri等^[11]还发现肠道中TLR9依赖性IFN- α 能激活特异性抗凋亡靶基因(鸟苷酸结合蛋白),从而提高上皮屏障功能的完整性。

1.2.3 生殖道防御中的作用

有研究表明I型干扰素,IFN- α 和IFN- β 在生殖道感染中也起到一定的作用。对基因敲除小鼠的研究表明,I型IFN对于早期检测单纯疱疹病毒和针对原发感染的急性抗病毒保护是必需的。在缺乏IFN- α/β 受体的小鼠中,生殖道病毒复制和疾病进程增强^[12]。此外,阴道内递送的IFN- α 或IFN- β 能通过限制病毒复制来增强感染单纯疱疹病毒小鼠的存活率^[13-14]。

2 猪干扰素对免疫系统的调节作用

干扰素与黏膜免疫系统调控关系密切,猪干扰素同样是猪体抵御病原入侵的重要早期防御系统之一,该系统一旦被激活可迅速传导到机体的各器官中,快速发挥抗病毒作用,提高猪群的免疫功能。具体功能见表1。

表1 猪干扰素与免疫系统调控

Table 1 Correlation between the mucosal innate immunity and porcine interferon

猪干扰素分类	免疫调节功能	参考文献
I型	上调炎性细胞因子和趋化因子的表达	Diaz-San Segundo 等 ^[15]
	抑制PRV、FMDV等病毒的复制	Yao 等 ^[16] , Kim 等 ^[17]
II型	PCV2诱导pDC细胞产生IFN- α 依赖于IFN- γ 的存在	Baumann 等 ^[18]
	重组PoIFN- γ 可增强对灭活HSV-1疫苗的免疫效应	Vandenbroeck 等 ^[19]
III型	主要作用于黏膜上皮细胞,抑制PEDV的复制	Li 等 ^[20]
	PoIFN- λ 1增强PRRSV DNA疫苗的免疫应答	Du 等 ^[21]

2.1 I型干扰素对黏膜免疫的调节

I型干扰素的主要功能是“抗病毒细胞因子”^[22]。近期,一些研究表明I型干扰素也具有免疫调节作用,包括调节其他细胞因子活性^[23]、增强DC细胞的成熟和活化^[24]、促进Th1型反应^[25]、激活B细胞促进抗体反应等^[26]。

研究人员利用缺失干扰素信号通路的动物模型研究发现,I型干扰素在调节黏膜屏障功能和黏膜免疫中发挥功能,对病原微生物的免疫反应的发展有显著影响^[27]。通过黏膜给予I型干扰素能显著上调编码趋化因子、趋化因子受体、细胞因子的基因,这些基因和抗原加工以及淋巴细胞活化,迁移等密切相关^[28]。对猪的先前研究结果显示,利用复制缺陷型人腺病毒载体递送PoIFN,能抑制口蹄疫病毒(FMDV)的复制,PoIFN处理后炎性细胞因子IL-15,IL-18和IL-12以及趋化因子IP-10的表达增加与先天免疫系统的激活密切相关。

2.2 II型干扰素对免疫系统的调节

II型干扰素(IFN- γ)主要与对细胞内广谱微生物的抗性相关^[29],而IFN- α 和IFN- λ 主要介导黏膜对病原微生物的抵抗。特别是III型干扰素(IFN- λ),因其特异性受体(IFNLR1)在上皮细胞中高表达,IFN- λ 作为上皮细胞因子,限制了上皮细胞中的病毒复制,并在黏膜处构成保护层^[30]。

2.3 III型干扰素对免疫系统的调节

猪III型干扰素(PoIFN- λ)对黏膜免疫的调节起主要作用。

2.3.1 猪III型干扰素与信号通路

IFN- λ 通过IL10R2和IFNLR1形成的受体复合物激活JAK/STAT通路,诱导IFN刺激基因的转录和抗病毒反应。IFN- λ 结合到特异受体后,通过酪氨酸磷酸化作用激活Jak1和Tyk2蛋白激酶,活化的JAK蛋白将

STAT1和STAT2磷酸化,形成的STAT1-STAT2异聚体转运到核中,与IRF-9一起形成干扰素刺激反应因子复合物,ISGF复合物直接与IFN刺激调节元件(ISRE)相互作用,从而促使干扰素诱导基因(IFN stimulated genes, ISGs)的表达(图2)^[31,32]。

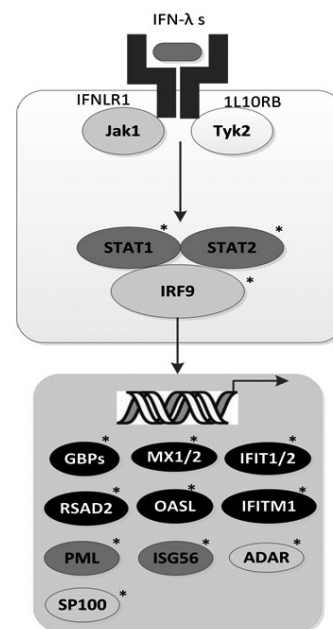


图2 干扰素介导JAK-STAT信号通路

Fig. 2 Interferon involves in JAK-STAT signaling pathways

2.3.2 猪III型干扰素与免疫调控

在早期小鼠模型的研究中,III型干扰素主要被认为是上皮细胞因子,由于其受体IFNLR1在上皮来源的细胞中表达最丰富,这决定了IFN- λ 应答的趋向性^[33]。当病毒感染时,上皮细胞优先产生IFN- λ ,它限制了上皮细胞中的病毒复制,并在黏膜位点构成保护层,保护黏膜表面而不激活广泛且可能有害的免疫应答,一旦

黏膜屏障被破坏,病原体扩散到下层组织,则需要通过激活 I 型 IFNs,发挥更有效的炎症反应,伴随广泛的组织损伤^[34-35]。最近,Zhang^[36]等通过建立 PEDV 复制的猪肠上皮细胞模型,发现 IFN- λ 1 和 IFN- λ 3 可以抑制 PEDV 复制,表明 III 型 IFN 具有在猪上皮细胞中的抗 PEDV 活性。

最近,越来越多的研究表明 IFNLR1 还广泛表达于免疫细胞,在病毒感染或急性炎症中,IFN- λ 可直接或间接作用于免疫细胞,发挥免疫调节功能^[37-38]。Ioanna 等^[39]在感染流感病毒的小鼠模型中发现,嗜中性粒细胞能表达 IFNLR1,另外,在流感病毒感染时 IFN- λ 在嗜中性粒细胞中起重要作用,能在抑制病毒扩散的同时,不激活炎症反应。Broggi 等^[40]通过使用葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的结肠炎的小鼠模型,发现 IFN- λ 仅依靠中性粒细胞中的信号传导,保护小鼠免于肠道炎症;此外,IFN- λ 还可干扰 NK 细胞的功能。Wang 等^[41]在流感病毒感染的小鼠模型中发现,在过表达 III 型 IFN 的野生型小鼠中,脾脏,肝脏和肺脏中 NK 细胞的百分比和绝对数量显著增加,其表现出强烈的抗病毒作用。他们还通过 Transwell 试验证明,III 型干扰素不需要直接与 NK 细胞接触,CFSE 标记的 NK 细胞增殖以剂量依赖性方式被 III 型干扰素刺激的肺泡巨噬细胞分泌的未知可溶性因子驱动。

综上所述,III 型干扰素不仅作为上皮特异性细胞因子,还不断有新的免疫调节能力被发现,这些研究更全面地揭示了 III 型干扰素在黏膜免疫中的调节作用。

3 干扰素作为黏膜免疫佐剂

干扰素的抗病毒及免疫调节等多种生物学活性,使其可以作为先天性和适应性免疫应答之间的桥梁,并成为开发黏膜疫苗或佐剂的关键。已有多项研究表明,干扰素是较好的黏膜免疫佐剂。Braccii 等^[42]将 IFN- α/β 与流感疫苗鼻腔免疫小鼠后,IFN 能发挥强效佐剂作用,可引起有效的体液反应,预防流感病毒感染和体重减轻。IFN- γ 和灭活流感疫苗的鼻内免疫,也能增加致死剂量下流感病毒攻击小鼠的存活率。进一步分析显示,共同免疫 IFN- γ 和疫苗组的 IgA 和 IgG 抗体滴度在感染早期均有所增强,同时 HI 抗体滴度明显低于单独接种疫苗的小鼠^[43]。

与其他黏膜免疫佐剂如细菌佐剂霍乱毒素、核酸佐剂 CpG 等相比,干扰素作为先天内源性佐剂,具有毒副作用小、免疫安全等特点^[44]。例如,以肠毒素为佐剂的鼻腔免疫的灭活流感疫苗,有导致面部麻痹的风险,在上市后短时间即被撤回^[45]。

在兽医临床,利用基因工程技术生产的 PoIFN,具有很好的抗病毒作用和增强机体免疫的功能,同时无药物残留、无副作用,已成为黏膜疫苗的佐剂候选物。PoIFN 不仅能在一定程度上预防猪群受到病毒感染,而且能与灭活疫苗、抗体类药物联用,弥补免疫空白期,增强疫苗免疫效果。

4 前景与展望

黏膜免疫能模拟自然感染途径,并诱导针对病原体的保护性免疫应答,例如以滴鼻方式免疫流感疫苗等。在集约化养殖中,黏膜免疫方便、节省人力物力,并可减少注射免疫对动物产生的刺激,同时避免了注射疫苗在体内残留而引起的肉制品质量下降。这些优点使得开发黏膜疫苗有望服务于市场且带来经济和社会效益。

由于黏膜环境复杂,例如在口腔免疫过程中,抗原经过消化道时,常常受到酶的降解;鼻腔免疫时,鼻腔上皮纤毛的摆动和上皮黏液也会影响抗原的滞留和吸收。这些因素都不利于抗原到达黏膜诱导位点引起有效的免疫反应。添加合适的黏膜免疫佐剂来增加抗原与黏膜上皮细胞接触时间的同时还可以避免其受溶解酶的影响。

本课题组对猪干扰素进行克隆、表达和纯化后,将猪干扰素 α 与灭活的流感病毒联合使用,以滴鼻方式免疫 6 周龄猪,通过监测免疫相关细胞因子的表达水平、抗体产生情况及攻毒后临床特征,探究猪干扰素在激发机体免疫中是否发挥调节作用。前期研究显示 PoIFN 已表现出良好的治疗效果,深入分析黏膜免疫刺激条件下猪干扰素的细胞和分子网络特征是研究重点,并有效地利用这些多效细胞因子通过黏膜免疫预防感染和炎性疾病。此外,利用基因工程技术生产重组 PoIFN 能使其在临床上得到大规模应用,然而对于其中一些关键技术问题,如提高干扰素的表达水平、高密度发酵工艺、生物学活性以及临床应用方法等诸多环节也是亟待优化解决的问题。

参考文献(References)

- [1] Fujimoto K, Karuppuchamy T, Takemura N, et al. A new subset of CD103+CD8alpha+ dendritic cells in the small intestine expresses TLR3, TLR7, and TLR9 and induces Th1 response and CTL activity[J]. *Journal of Immunology*, 2011, 186(11): 6287-6295.
- [2] Liu C H, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2017, 14(12): 963-975.
- [3] Le Bon A, Schiavoni G, D'Agostino G, et al. Type I interferons potently enhance humoral immunity and can promote isotype switching by stimulating dendritic cells in vivo[J]. *Immunity*, 2001, 14(4): 461-470.
- [4] Doehle B P, Hladik F, McNevin J P, et al. Human immunodeficiency virus type 1 mediates global disruption of innate antiviral signaling and immune defenses within infected cells[J]. *Journal of Virology*, 2009, 83(20): 10395-10405.
- [5] Koerner I, Kochs G, Kalinke U, et al. Protective role of beta interferon in host defense against influenza A virus[J]. *Journal of Virology*, 2007, 81(4): 2025-2030.
- [6] Yoo J K, Baker D P, Fish E N. Interferon- β modulates type I immunity during influenza virus infection[J]. *Antiviral Research*, 2010, 88(1): 64-71.
- [7] Parker D, Martin F J, Soong G, et al. Streptococcus pneumoniae DNA initiates type I interferon signaling in the respiratory tract[J]. *MBio*, 2011, 2(3): e00016-11.
- [8] Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis[J]. *Cell*, 2004, 118(2): 229-241.
- [9] McFarland A P, Savan R, Wagage S, et al. Localized delivery of interferon-beta by Lactobacillus exacerbates experimental colitis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16967.
- [10] Weiss G, Rasmussen S, Zeuthen L H, et al. Lactobacillus acidophilus induces virus immune defence genes in murine dendritic cells by a Toll-like receptor-2-dependent mechanism [J]. *Immunology*, 2010, 131(2): 268-281.
- [11] Mirpuri J, Brazil J C, Berardinelli A J, et al. Commensal Escherichia coli reduces epithelial apoptosis through IFN-alphaA-mediated induction of guanylate binding protein-1 in human and murine models of developing intestine[J]. *Journal of Immunology*, 2010, 184(12): 7186-7195.
- [12] Svensson A, Bellner L, Magnusson M, et al. Role of IFN-alpha/beta signaling in the prevention of genital herpes virus type 2 infection[J]. *Journal of Reproductive Immunology*, 2007, 74(1-2): 114-123.
- [13] Härle P, Noisakran S, Carr D J. The application of a plasmid DNA encoding IFN-alpha 1 postinfection enhances cumulative survival of herpes simplex virus type 2 vaginally infected mice[J]. *Journal of Immunology*, 2001, 166(3): 1803-1812.
- [14] Austin B A, James C M, Härle P, et al. Direct application of plasmid DNA containing type I interferon transgenes to vaginal mucosa inhibits HSV-2 mediated mortality[J]. *Biological Procedures Online*, 2006, 8: 55-62.
- [15] Diaz-San Segundo F, Moraes M P, de Los Santos T, et al. Interferon-induced protection against foot-and-mouth disease virus infection correlates with enhanced tissue-specific innate immune cell infiltration and interferon-stimulated gene expression[J]. *Journal of Virology*, 2010, 84(4): 2063-2077.
- [16] Yao Q, Qian P, Cao Y, et al. Synergistic inhibition of pseudorabies virus replication by porcine alpha/beta interferon and gamma interferon in vitro[J]. *European Cytokine Network*, 2007, 18(2): 71-77.
- [17] Kim S M, Park J H, Lee K N, et al. Robust Protection against Highly Virulent Foot-and-Mouth Disease Virus in Swine by Combination Treatment with Recombinant Adenoviruses Expressing Porcine Alpha and Gamma Interferons and Multiple Small Interfering RNAs[J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(16): 8267-8279.
- [18] Baumann A, McCullough K C, Summerfield A. Porcine circovirus type 2 stimulates plasmacytoid dendritic cells in the presence of IFN-gamma[J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2013, 156(3-4): 223-228.
- [19] Vandebroek K, Nauwynck H, Vanderpooten A, et al. Recombinant porcine IFN-gamma potentiates the secondary IgG and IgA responses to an inactivated suid herpesvirus-1 vaccine and reduces postchallenge weight loss and fever in pigs [J]. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 1998, 18(9): 739-744.
- [20] Li L, Fu F, Xue M, et al. IFN-lambda preferably inhibits PEDV infection of porcine intestinal epithelial cells compared with IFN-alpha[J]. *Antiviral Research*, 2017, 140: 76-82.
- [21] Du L, Li B, He K, et al. Construction and immunogenicity of DNA vaccines encoding fusion protein of porcine IFN- λ 1 and GP5 gene of porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. *Biomed Research International*, 2013, 2013: 318698.
- [22] Schoggins J W, Wilson S J, Panis M, et al. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response[J]. *Nature*, 2011, 472(7344): 481-485.
- [23] Biron CA. Interferons alpha and beta as immune regulators—a new look[J]. *Immunity*, 2001, 14(6): 661-664.
- [24] Santini S M, Lapenta C, Logozzi M, et al. Type I interferon as a powerful adjuvant for monocyte-derived dendritic cell development and activity in vitro and in Hu-PBL-SCID mice[J].

- Journal of Experimental Medicine, 2000, 191(10): 1777–1788.
- [25] McBride S, Hoebe K, Georgel P, et al. Cell-associated double-stranded RNA enhances antitumor activity through the production of type I IFN[J]. Journal of Immunology, 2006, 177(9): 6122–6128.
- [26] Braun D, Caramalho I, Demengeot J. IFN- α /beta enhances BCR-dependent B cell responses[J]. International Immunology, 2002, 14(4): 411–419.
- [27] Mangan N E, Fung K Y. Type I interferons in regulation of mucosal immunity[J]. Immunology and Cell Biology, 2012, 90(5): 510–519.
- [28] Mamber S W, Lins J, Gurel V, et al. Low-dose oral interferon modulates expression of inflammatory and autoimmune genes in cattle[J]. Veterinary Immunology and Immunopathology, 2016, 172: 64–71.
- [29] Beaurepaire C, Smyth D, McKay D M. Interferon- γ regulation of intestinal epithelial permeability[J]. Journal of Interferon and Cytokine Research, 2009, 29(3): 133–144.
- [30] Kotenko S V, Gallagher G, Baurin V V, et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex[J]. Nature Immunology, 2003, 4(1): 583–590.
- [31] Schindler C, Plumlee C. Interferons open the JAK-STAT pathway[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2008, 19(4): 311–318.
- [32] Samarajiwa S A, Forster S, Auchettl K, et al. INTERFEROME: the database of interferon regulated genes[J]. Nucleic Acids Research, 2009, 37(Database issue): D852–857.
- [33] Sommereyns C, Paul S, Staeheli P, et al. IFN- λ (IFN- λ) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells in vivo[J]. PLoS Pathogens, 2008, 4(3): e1000017.
- [34] Zanoni I, Granucci F, Broggi A. Interferon (IFN)- λ Takes the Helm: Immunomodulatory Roles of Type III IFNs [J]. Frontiers in Immunology, 2017, 8: 1661.
- [35] Baldrige M T, Lee S, Brown J J, et al. Expression of Ifnlr1 on Intestinal Epithelial Cells Is Critical to the Antiviral Effects of Interferon λ against Norovirus and Reovirus[J]. Journal of Virology, 2017, pii: e02079–16.
- [36] Zhang Q, Ke H, Blikslager A, et al. Type III Interferon Restriction by Porcine Epidemic Diarrhea Virus and the Role of Viral Protein nsp1 in IRF1 Signaling[J]. Journal of Virology, 2018, pii: e01677–17.
- [37] Blazek K, Eames H L, Weiss M, et al. IFN- λ resolves inflammation via suppression of neutrophil infiltration and IL- 1β production[J]. Journal of Experimental Medicine, 2015, 212(6): 845–853.
- [38] Chrysanthopoulou A, Kambas K, Stakos D, et al. Interferon λ 1/IL-29 and inorganic polyphosphate are novel regulators of neutrophil-driven thromboinflammation[J]. Journal of Pathology, 2017, 243(1): 111–122.
- [39] Galani I E, Triantafyllia V, Eleminiadou E E, et al. Interferon- λ Mediates Non-redundant Front-Line Antiviral Protection against Influenza Virus Infection without Compromising Host Fitness[J]. Immunity, 2017, 46(5): 875–890.
- [40] Broggi A, Tan Y, Granucci F, et al. IFN- λ suppresses intestinal inflammation by non-translational regulation of neutrophil function[J]. Nature Immunology, 2017, 18(10): 1084–1093.
- [41] Wang Y, Li T, Chen Y, et al. Involvement of NK Cells in IL-28B-Mediated Immunity against Influenza Virus Infection[J]. Journal of Immunology, 2017, 199(3): 1012–1020.
- [42] Bracci L, Canini I, Puzelli S, et al. Type I IFN is a powerful mucosal adjuvant for a selective intranasal vaccination against influenza virus in mice and affects antigen capture at mucosal level[J]. Vaccine, 2005, 23(23): p. 2994–3004.
- [43] Cao M, Sasaki O, Yamada A, et al. Enhancement of the protective effect of inactivated influenza virus vaccine by cytokines[J]. Vaccine, 1992, 10(4): 238–242.
- [44] Holmgren J, Czerkinsky C, Eriksson K, et al. Mucosal immunisation and adjuvants: a brief overview of recent advances and challenges[J]. Vaccine, 2003, 21 Suppl 2: S89–95.
- [45] Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland[J]. New England Journal of Medicine, 2004, 350(9): 896–903.

Overview on interferon in the mucosa immune response of pig mucosal immunity

LIU Lirong^{1,2}, HOU Lidan³, WANG Meng^{1,2}, LIU Wenjun^{1,2}, LI Jing^{1,2}

1. CAS Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China
2. Savaid Medical School, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China
3. Department of viral biologics, China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China

Abstract The animal mucosal immune system serves as the material basis of the immune response, and plays an important role. The vaccine is induced by the mucosal antibody derived from the mucosal immune system, followed by the activated systemic immune response. The interferon acts as a potential mucosal immune adjuvant involved in many biological functions, such as antiviral and immune regulation. This paper reviews the correlation between the mucosal innate immunity and the porcine interferon, focusing on the immunomodulatory roles of the mucosal immune system, the porcine interferon signaling pathway and the immunologic adjuvant, to provide a reference for the development of the porcine interferon as a mucosal immune adjuvant.

Keywords mucosa immunity; porcine interferon; immunologic adjuvant; immune regulation ●



(责任编辑 田恬)