

I 型干扰素在 HIV-1 感染中的作用具有两面性 *

张立国 **

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要 I 型干扰素(以下简称为干扰素)是重要的抗病毒因子,也是临床上治疗病毒感染性疾病的药物。然而,干扰素在 HIV 感染中的作用一直存在争议。最近在 HIV 感染的人源化小鼠模型中发现,干扰素具有抑制 HIV 复制和破坏抗病毒免疫的双重作用。在抗病毒药物治疗的同时,注射干扰素受体的阻断抗体显著提高抗 HIV 特异性免疫反应,延缓停药后病毒反弹。这些研究结果提示,干扰素有望成为研发治疗艾滋病新型药物的靶点。

关键词 I 型干扰素, 人免疫缺陷病毒, 艾滋病, 免疫治疗

学科分类号 R512.91, R392.32

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0191

据世界卫生组织统计, 人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者累积超过 7 000 万人, 有 3 500 百万感染者已经死于艾滋病。CD4⁺ T 细胞减少是 HIV 感染的主要病理特征, 也是艾滋病诊断的重要指标。HIV 通过结合 CD4 分子侵入细胞并启动感染^[1-2]。在艾滋病研究的早期, CD4⁺ T 细胞减少是病毒感染和直接杀伤的结果^[3-4]。但后来的研究表明,病毒直接感染并不是导致 CD4⁺ T 细胞死亡的主要原因^[5]。这一“间接杀伤”学说得到诸多体内和体外实验结果的支持, 其中猿免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)体内感染的实验最有说服力。SIV 既能感染非洲猴(如绿猴、乌白眉猴等)又能感染亚洲猴(如恒河猴、食蟹猴等), 而且病毒在非洲猴和亚洲猴体内的复制水平相当。但 SIV 感染的亚洲猴会发展成艾滋病, 而被感染的非洲猴则不发展成艾滋病^[6]。因此, SIV 感染并不是导致 CD4⁺ T 细胞减少和艾滋病发生的充分条件。虽然上述“间接杀伤”学说得到大多数研究者的认同, 但 HIV 感染导致 CD4⁺ 细胞减少和免疫缺陷的具体细胞和分子机制尚不清楚。

1 I 型干扰素

人的 I 型干扰素(type I interferon, IFN- I)包

括 5 个亚型, 它们分别是 IFN α 、IFN β 、IFN ϵ 、IFN κ 和 IFN ω 。IFN α 包括 12 种不同的分子, 其他亚型都只有 1 种分子^[7]。在体外实验中发现, 干扰素对几乎所有病毒都有抑制作用。在临床上, IFN α 用于病毒性肝炎等疾病的治疗。关于 IFN- I 的抗病毒作用及其分子机理, 已经有较为深入的研究^[8]。所有的 IFN- I 分子结合相同的受体, 它是由 IFNAR1 和 IFNAR2 两个亚基所组成的异源二聚体。干扰素结合受体能够活化下游的激酶 Jak1 和 Tyk2, 进一步招募和活化转录因子 STAT1 和 STAT2, 并与 IRF9 形成复合物 ISGF3 (IFN-stimulated gene factor 3), 从而激活一系列干扰素刺激基因(interferon-stimulated gene, ISG)的表达^[9]。IFN- I 通过诱导这些下游基因发挥其抗病毒、抗肿瘤和免疫调节的功能^[8, 10-11]。

2 HIV 感染诱导 IFN- I 表达

在艾滋病研究的早期就发现患者体内有持续的 IFN-I 的表达^[12-13]。IFN- I 在 HIV 感染急性期的表

* 北京市科委(D171100000517002)和国家传染病重大专项(SQ2018ZX100015)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64862568, E-mail: liguo Zhang@sum5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2018-08-03, 接受日期: 2018-08-20

达水平较高, 之后会缓慢下降, 但却一直维持在较低的水平^[14]. 在抗逆转录病毒治疗(ART)后, IFN- I 的水平会随着病毒载量的下降而进一步降低. 但是, ART 治疗病人的外周血和淋巴组织中, IFN- I 诱导的 ISG 表达仍然显著高于健康人群^[15-16]. 这说明即使在有效抗病毒治疗的患者体内, IFN- I 仍然维持低水平的表达. 在人源化小鼠模型中也发现 HIV 感染导致持续的 IFN- I 表达^[17-18].

虽然在细胞水平和动物实验中干扰素能够抑制 HIV 复制^[19]. 但迄今为止, 临床研究尚未证明干扰素对 HIV 感染有治疗效果, 因此干扰素不是治疗 HIV 感染的药物.

3 浆样树突状细胞是主要的 IFN- I 产生细胞

浆样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDC)在病毒感染后产生大量的 IFN- I, 其产生 IFN- I 的能力是其他细胞的 100 倍以上, 因此它们又被称为干扰素产生细胞. pDC 高表达 Toll 样受体 7 (TLR7)和 TLR9, 分别识别病毒的 RNA 和 DNA. 活化的 pDC 可以产生 IFN β 、IFN ω 以及各种 IFN α ^[20-21]. 刺激后的 pDC 分化成为具有抗原提呈能力的树突状细胞, 调节抗病毒的特异性免疫应答^[22]. 因此, pDC 在抗病毒免疫中发挥着重要作用.

通过特异性抗体在人源化小鼠模型中删除 pDC, 发现干扰素产生明显下降. 证明在 HIV 感染中, pDC 是最主要的干扰素产生细胞^[18, 23]. 在 SIV 感染恒河猴的模型中, pDC 也是主要的 IFN- I 产生细胞^[24-26]. 活化的 pDC 还可以产生 TNF 和 IL-6 等细胞因子. 另外, HIV 感染还能促进 pDC 成熟以及诱导 T 细胞分化和增殖能力的提高.

4 IFN- I 具有破坏抗病毒免疫的作用

值得注意的是, 无论是 HIV 感染者还是 HIV 感染的人源化小鼠, IFN- I 的表达水平与感染导致的免疫损伤程度成正相关. 即 IFN- I 水平越高, 机体的免疫损伤越严重^[13, 17]. SIV 感染的亚洲猴中, 干扰素在急性期表达水平较高, 在慢性期也维持低水平的表达^[24, 27-29]. 而 SIV 感染非洲猴体内, IFN- I 在急性期表达, 在慢性期的表达水平远低于亚洲猴^[30-32]. IFN- I 的表达水平与 SIV 在亚洲猴和非洲猴体内的致病性成正相关, 提示 IFN- I 的表达可能与艾滋病的发生相关. 在小鼠的淋巴细胞脉

络丛脑膜炎病毒(LCMV)慢性感染模型中, IFN- I 也有抑制免疫反应的作用. 利用干扰素受体的阻断抗体, 抑制 IFN- I 信号可以增强抗 LCMV 的 CD8⁺T 细胞功能并清除慢性感染^[33-34].

在 HIV 感染的人源化小鼠中, 利用特异性的抗体删除 pDC, HIV 载量会升高 5 倍左右. 然而, pDC 删除后人 CD4⁺ 细胞的数量不但没有减少, 反而显著提高了^[18]. 利用干扰素受体的阻断抗体抑制干扰素信号得到了类似的结果, 即阻断干扰素导致 HIV 复制水平升高, 同时人 CD4⁺ 细胞的数量增加^[35-36]. 这些结果提示, IFN- I 在 HIV 感染中发挥着抑制病毒复制和破坏免疫的双重作用.

Douek 博士实验室^[37]研究发现, 阻断 IFN- I 导致 SIV 复制水平升高. 但与人源化小鼠中的结果不同的是, 他们发现阻断干扰素加速了艾滋病进展和感染猴的死亡. 值得注意的是, Douek 等使用的阻断剂是 IFN α 2 的突变体, 突变导致它与 IFNAR2 结合能力增强而与 IFNAR1 结合能力丧失. 但研究表明, 该 IFN α 2 突变体仍具有部分干扰素功能, 能够诱导干扰素下游信号的活化^[38]. 因此, 为了明确干扰素在 SIV 感染中的作用, 需要利用其他阻断干扰素的方法(如干扰素受体的阻断抗体)来验证上述实验的结果.

5 通过阻断 IFN- I 治疗 HIV 感染

IFN- I 具有抑制 HIV 和破坏免疫的双重作用, 那么在抗病毒治疗的同时阻断干扰素应该对 HIV 感染具有更好的治疗作用. 因为抗病毒药物替代了 IFN- I 的抗病毒作用, 而阻断干扰素能提高抗病毒免疫反应, 进一步清除残存的病毒(图 1). 在人源化小鼠模型中的实验证明了上述假说. 在 ART 治疗的同时阻断干扰素可以进一步抑制非特异性免疫活化、提高抗 HIV 特异性免疫反应、降低 HIV 储藏库并抑制停药后的病毒反弹^[36, 39]. 对于绝大多数 HIV 感染者而言, 抗病毒治疗能有效抑制 HIV 的复制, 但其中 20% 以上患者的免疫功能一直不能恢复, 他们被称为免疫不应答者. 这些病人患慢性病的比例远高于免疫应答者, 这是目前艾滋病治疗领域的难题之一. 在 ART 的同时阻断干扰素可能会促进这些病人免疫功能的恢复. 因此, 阻断 IFN- I 为开发治疗艾滋病新方案提供了思路.

鉴于 IFN- I 具有广谱抗病毒的作用, 阻断 IFN- I 可能会导致机体对多种病毒的抵抗力下降. 近年来, 通过阻断干扰素治疗红斑狼疮已经完成了

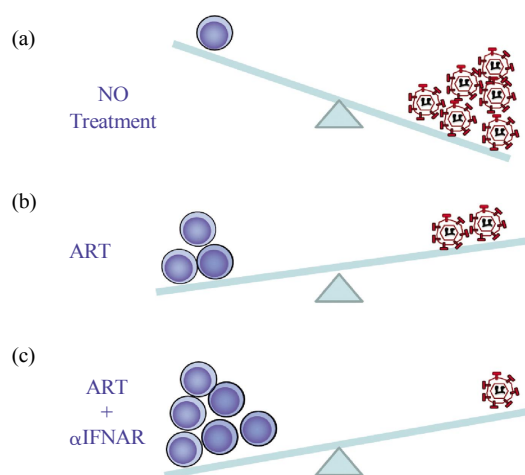


Fig. 1 Treating HIV infection with the combination of ART and IFN-I blocking

图 1 抗病毒药物与 I 型干扰素阻断联合治疗 HIV 感染

(a) 在未治疗情况下, HIV 感染导致免疫细胞减少。(b) 抗病毒治疗抑制 HIV 复制并保护免疫细胞。(c) 在抗病毒治疗的同时注射 I 型干扰素受体的阻断抗体, 联合治疗更好地保护免疫细胞和抑制 HIV 复制。

二期临床研究, 证明阻断干扰素的安全性可以接受, 未观察到病毒感染事件的显著升高^[40-41]。但 HIV 感染者和红斑狼疮病人的免疫状态存在区别, 在将来临床实验设计时需要加以考虑。

致谢 作者感谢美国北卡罗纳大学教堂山分校的苏立山教授长期支持。

参 考 文 献

- [1] Dalgleish A G, Beverley P C, Clapham P R, *et al.* The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, 1984, **312**(5996): 763-767
- [2] Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, *et al.* T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature*, 1984, **312**(5996): 767-768
- [3] Embretson J, Zupancic M, Ribas J L, *et al.* Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature*, 1993, **362**(6418): 359-362
- [4] Pantaleo G, Graziosi C, Demarest J F, *et al.* HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature*, 1993, **362**(6418): 355-358
- [5] Mccune J M. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature*, 2001, **410**(6831): 974-979
- [6] Silvestri G. AIDS pathogenesis: a tale of two monkeys. *Journal of Medical Primatology*, 2008, **37**(Suppl 2): 6-12
- [7] Pestka S. Purification and cloning of interferon alpha. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2007, **316**(1): 23-37
- [8] Schneider W M, Chevillotte M D, Rice C M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*, 2014, **32**(1): 513-545
- [9] Uze G, Schreiber G, Piehler J, *et al.* The receptor of the type I interferon family. *Current topics in Microbiology and Immunology*, 2007, **316**(1): 71-95
- [10] Parker B S, Rautela J, Hertzog P J. Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 2016, **16**(3): 131-144
- [11] Carlson R J, Doucette J R, Knox K, *et al.* Pharmacogenomics of interferon-beta in multiple sclerosis: what has been accomplished and how can we ensure future progress? *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2015, **26**(2): 249-261
- [12] Destefano E, Friedman R M, Friedman-Kien A E, *et al.* Acid-labile human leukocyte interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma and lymphadenopathy. *The Journal of Infectious Diseases*, 1982, **146**(4): 451-459
- [13] Buimovici-Klein E, Lange M, Klein R J, *et al.* Is presence of interferon predictive for AIDS? *Lancet* (London, England), 1983, **2**(8345): 344
- [14] Stacey A R, Norris P J, Qin L, *et al.* Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *Journal of Virology*, 2009, **83**(8): 3719-3733
- [15] Fernandez S, Tanaskovic S, Helbig K, *et al.* CD4+ T-cell deficiency in HIV patients responding to antiretroviral therapy is associated with increased expression of interferon-stimulated genes in CD4+ T cells. *The Journal of Infectious Diseases*, 2011, **204**(12): 1927-1935
- [16] Dunham R M, Vujkovic-Cvijin I, Yukl S A, *et al.* Discordance between peripheral and colonic markers of inflammation during suppressive ART. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999), 2014, **65**(2): 133-141
- [17] Zhang L, Jiang Q, Li G, *et al.* Efficient infection, activation, and impairment of pDCs in the BM and peripheral lymphoid organs during early HIV-1 infection in humanized rag2(-)/(-)gamma C(-)/(-) mice *in vivo*. *Blood*, 2011, **117**(23): 6184-6192
- [18] Li G, Cheng M, Nunoya J, *et al.* Plasmacytoid dendritic cells suppress HIV-1 replication but contribute to HIV-1 induced immunopathogenesis in humanized mice. *Plos Pathogens*, 2014, **10**(7): e1004291
- [19] Lavender K J, Gibbert K, Peterson K E, *et al.* Interferon Alpha subtype-specific suppression of HIV-1 infection *in vivo*. *J Virol*, 2016, **90**(13): 6001-6013
- [20] Harper M S, Guo K, Gibbert K, *et al.* Interferon-alpha subtypes in an *ex vivo* model of acute HIV-1 infection: expression, potency and effector mechanisms. *Plos Pathogens*, 2015, **11**(11): e1005254
- [21] Thomas J M, Pos Z, Reinboth J, *et al.* Differential responses of plasmacytoid dendritic cells to influenza virus and distinct viral pathogens. *Journal of Virology*, 2014, **88**(18): 10758-10766

- [22] Liu Y J. IPC: professional type I interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol*, 2005, **23**(1): 275–306
- [23] Zhang L, Kovalev G I, Su L. HIV-1 infection and pathogenesis in a novel humanized mouse model. *Blood*, 2007, **109**(7): 2978–2981
- [24] Malleret B, Maneglier B, Karlsson I, *et al.* Primary infection with simian immunodeficiency virus: plasmacytoid dendritic cell homing to lymph nodes, type I interferon, and immune suppression. *Blood*, 2008, **112**(12): 4598–4608
- [25] Bruel T, Dupuy S, Demoulin T, *et al.* Plasmacytoid dendritic cell dynamics tune interferon- α production in SIV-infected cynomolgus macaques. *Plos Pathogens*, 2014, **10**(1): e1003915
- [26] Bosinger S E, Johnson Z P, Folkner K A, *et al.* Intact type I Interferon production and IRF7 function in sooty mangabeys. *Plos Pathogens*, 2013, **9**(8): e1003597
- [27] Abel K, Alegria-Hartman M J, Rothausler K, *et al.* The relationship between simian immunodeficiency virus RNA levels and the mRNA levels of α/β interferons (IFN- α/β) and IFN- α/β -inducible Mx in lymphoid tissues of rhesus macaques during acute and chronic infection. *Journal of Virology*, 2002, **76**(16): 8433–8445
- [28] Jacquelin B, Mayau V, Targat B, *et al.* Nonpathogenic SIV infection of African green monkeys induces a strong but rapidly controlled type I IFN response. *The Journal of Clinical Investigation*, 2009, **119**(12): 3544–3555
- [29] Bosinger S E, Li Q, Gordon S N, *et al.* Global genomic analysis reveals rapid control of a robust innate response in SIV-infected sooty mangabeys. *The Journal of Clinical Investigation*, 2009, **119**(12): 3556–3572
- [30] Rotger M, Dalmau J, Rauch A, *et al.* Comparative transcriptomics of extreme phenotypes of human HIV-1 infection and SIV infection in sooty mangabey and rhesus macaque. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, **121**(6): 2391–2400
- [31] Jochems S P, Petitjean G, Kunkel D, *et al.* Modulation of type I interferon-associated viral sensing during acute simian immunodeficiency virus infection in African green monkeys. *Journal of Virology*, 2015, **89**(1): 751–762
- [32] Jacquelin B, Petitjean G, Kunkel D, *et al.* Innate immune responses and rapid control of inflammation in African green monkeys treated or not with interferon- α during primary SIVagm infection. *Plos Pathogens*, 2014, **10**(7): e1004241
- [33] Teijaro J R, Ng C, Lee A M, *et al.* Persistent LCMV infection is controlled by blockade of type I interferon signaling. *Science (New York, NY)*, 2013, **340**(6129): 207–211
- [34] Wilson E B, Yamada D H, Elsaesser H, *et al.* Blockade of chronic type I interferon signaling to control persistent LCMV infection. *Science (New York, NY)*, 2013, **340**(6129): 202–207
- [35] Cheng L, Yu H, Li G, *et al.* Type I interferons suppress viral replication but contribute to T cell depletion and dysfunction during chronic HIV-1 infection. *JCI Insight*, 2017, **2**(12). pii:94366. doi: 10.1172/jci.insight.94366
- [36] Zhen A, Rezek V, Youn C, *et al.* Targeting type I interferon-mediated activation restores immune function in chronic HIV infection. *The Journal of Clinical Investigation*, 2017, **127**(1): 260–268
- [37] Sandler N G, Bosinger S E, Estes J D, *et al.* Type I interferon responses in rhesus macaques prevent SIV infection and slow disease progression. *Nature*, 2014, **511**(7511): 601–605
- [38] Levin D, Schneider W M, Hoffmann H H, *et al.* Multifaceted activities of type I interferon are revealed by a receptor antagonist. *Science Signaling*, 2014, **7**(327): ra50
- [39] Cheng L, Ma J, Li J, *et al.* Blocking type I interferon signaling enhances T cell recovery and reduces HIV-1 reservoirs. *The Journal of Clinical Investigation*, 2017, **127**(1): 269–279
- [40] Furie R, Khamashta M, Merrill J T, *et al.* Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*, 2017, **69**(2): 376–386
- [41] Tummala R, Rouse T, Berglund A, *et al.* Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous and intravenous anifrolumab in healthy volunteers. *Lupus Science & Medicine*, 2018, **5** (1): e000252

Type I Interferons: a Double-edged Sword in HIV Infection*

ZHANG Li-Guo**

(Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Type I interferons (IFN-Is) are essential for antiviral immune responses and have been developed for the treatment of various viral infections. However, the roles of IFN-Is in HIV infection remain elusive. Recent data from HIV-infected humanized mice show that IFN-Is play both protective role by suppressing HIV replication and detrimental role by inhibiting anti-HIV immune responses. Administration of IFN- I receptor (IFNAR) blocking antibody in the presence of antiretroviral therapy (ART) rescues anti-HIV immune responses and delays HIV rebound upon the cessation of antiviral drugs. Thus, IFN-Is provide a potential target for the development of novo drugs treating HIV infection.

Key words HIV, AIDS, type I interferons, immunotherapy

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0191

* This work was supported by grants from This work was supported by grants from the Beijing Municipal Science and Technology Commission (D171100000517002) and from MOH (SQ2018ZX100015).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64862568, E-mail: liguozhang@sum5.ibp.ac.cn

Received: August 3, 2018

Accepted: August 20, 2018