

Received: 2010.05.18
Accepted: 2010.09.28
Published: 2010.10.25

Działanie interferonów typu III i ich rola w odpowiedziach immunologicznych

Action of type III IFNs and their roles in immune responses

Krzysztof Domagalski^{1,2}, Andrzej Tretyn², Małgorzata Pawłowska¹,
Joanna Szczepanek^{2,3}, Waldemar Halota¹

¹ Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika

² Zakład Biotechnologii, Instytut Biologii Ogólnej i Molekularnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³ Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Interferony typu III, znane jako IFN-lambda (IFN- λ) lub interleukiny 28/29 (IL-28/29) odkryto stosunkowo niedawno jako grupę cytokin spokrewnionych z interferonami typu I oraz rodziną białek interleukiny 10 (IL-10). Interferony- λ w swojej strukturze wykazują podobieństwo do rodziny IL-10 jednak funkcjonalnie należy zaliczyć je do interferonów. Podobnie do interferonów typu I, interferony lambda ulegają bezpośredniej indukcji w wyniku infekcji wirusowych. Mimo że IFN- λ i IFN typu I działają przez niezależne receptory, to aktywują podobne szlaki sygnalizacji Jak-STAT i transkrypcję genów odpowiedzi na interferony (ISG). Produkty genów ISG indukowanych przez interferony typu III odpowiadają m.in. za ich aktywność przeciwwirusową oraz zdolności immunomodulacyjne, co czyni je interesującymi środkami terapeutycznymi w badaniach klinicznych. W pracy omówiono obecny stan wiedzy na temat biologii interferonów typu III i ich roli w odpowiedzi immunologicznej.

Słowa kluczowe:

interferon lambda • infekcje wirusowe • aktywność przeciwwirusowa • immunomodulacja

Summary

Type III interferons, also known as IFN-lambda or IL-28/29, are a recently discovered family of IFNs related to both the type I IFNs and interleukin-10 family members. Interferon-lambda is functionally an interferon but structurally it is related to the interleukin-10 family. These novel cytokines are directly induced during viral infection like type-I interferons and signal through a similar JAK-STAT signaling pathway as type I IFN to activate the transcription of a similar set of IFN-stimulated genes (ISG) but use a separate receptor complex. ISG product induced by the type III family of IFNs are associated with immunomodulatory ability, antiviral activity and other effects. The antiviral and immunomodulatory effects of type III interferons make them interesting therapeutics for clinical use. In this review, we summarize the current state of knowledge about the biology of IFN-lambdas and their roles in immune responses via immunomodulatory and antiviral activity.

Key words:

interferon-lambda • virus infection • antiviral activity • immunomodulation

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=921604>

Word count: 6514

Tables: –

Figures: –

References: 78

Adres autora: mgr Krzysztof Domagalski, Zakład Biotechnologii, Instytut Biologii Ogólnej i Molekularnej, UMK Toruń, ul. Gagarina 9, 87-100 Toruń; e-mail: kdkrydom@gmail.com

Wykaz skrótów: **2',5'-OAS** – 2',5' syntetaza oligoadenylowa (2',5'oligoadenylate synthetase); **APC** – komórka prezentująca antygen (antigen presenting cell); **CMV** – wirus cytomegalii (cytomegalovirus); **dsRNA** – dwuniciowy RNA (double stranded RNA); **EMCV** – wirus zapalenia mózgu i mięśnia sercowego (encephalomyocarditis virus); **ERK1** – kinaza regulowana sygnałami zewnątrzkomórkowymim 1 (extracellular signal-regulated kinase 1); **GAS** – miejsce aktywacji stymulowane IFN-gamma (IFN-gamma activation site); **GATA3** – czynniki transkrypcyjny wiążący się do sekwencji GATA (GATA-binding transcription factor 3); **GWAS** – badanie asocjacyjne całego genomu (genome-wide association study); **HBV** – wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus); **HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus); **HIV-1** – ludzki wirus niedoboru odporności typu 1 (human immunodeficiency virus type 1); **HSV** – wirus opryszczki pospolitej (herpes simplex virus); **IAV** – wirus grypy A (influenza A virus); **IFN** – interferon (interferon); **IFNAR** – receptor interferonu alfa/beta (interferon α/β receptor); **IFNGR** – receptor interferonu gamma (interferon γ receptor); **IFN λ R** – receptor interferonu lambda (interferon λ receptor); **IL** – interleukina (interleukin); **IRAK** – kinaza związana z receptorem interleukiny 1 (IL-1R-associated kinases); **IRF** – czynnik regulatorowy interferonu (IFN regulatory factor); **ISG** – geny odpowiedzi na interferony (IFN-stimulated genes); **ISRE** – elementy odpowiedzi stymulowane przez interferon (interferon-stimulated response element); **JAK** – kinaza Janusa (Janus kinases); **JNK** – kinaza N-końca białka c-Jun (c-Jun N-terminal kinases); **limfocyt Th** – limfocyt T pomocniczy (lymphocyte T helper); **LPS** – lipopolisacharyd; **MAPK** – szlaki sygnalizacji zależne od kinaz aktywowanych mitogenami (mitogen-activated protein kinases); **mDC** – komórka dendrytyczna pochodzenia monocytarnego (monocyte dendritic cell); **MeV** – wirus odry (measles virus); **MLR** – reakcja mieszanych limfocytów (mixed lymphocyte reaction); **Mx** – białko związane z opornością na myxowirusy (Myxovirus resistance); **NF- κ B** – czynnik jądrowy κ B (nuclear factor κ B); **NS5A** – białko niestrukturalne 5A (nonstructural protein 5A); **PBMC** – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cells); **pDC** – plazmatyczne komórki dendrytyczne (plasmacytoid dendritic cell); **PKR** – kinaza białkowa R, aktywowana przez dwuniciowy RNA (protein kinase R); **RSV** – syncytialny wirus oddechowy (respiratory syncytial virus); **SeV** – wirus Sendaj (Sendai virus); **STAT** – białko przetwarzające i aktywujące transkrypcję (signal transduction and activation of transcription); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumour necrosis factor); **TLR** – receptory Tool-podobne (Tool-like receptors); **VACV** – wirus krowianki (vaccinia virus); **VSV** – wirus pęcherzykowatego zapalenia jamy ustnej (vesicular stomatitis virus); **WNV** – wirus Zachodniego Nilu (West Nile virus); **YLDV** – (Yaba-like disease virus).

WPROWADZENIE

Główną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej w infekcjach wirusowych odgrywiają interferony (IFN). Są to białka sekrecyjne o charakterze cytokin hamują proces zakażenia. Obecnie wyróżnia się trzy typy IFN: typ I, II i III, które poprzez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórek, wpływają na uruchomienie kaskad sygnalizacyjnych indukujących mechanizmy obrony przeciwwirusowej [22,41]. Interferony typu I, do których należą m.in. IFN- α oraz IFN- β , działają przez receptory IFNAR-1 i IFNAR-2. Grupa tych IFN liczy u człowieka łącznie 17 białek, z których aż 13 to produkty wielogenowej nieallelicznej rodziny IFN- α . Typ II interferonów,

których jak dotąd jedynym przedstawicielem jest IFN- γ wiąże się z IFNGR-1 i IFNGR-2 [7,22,35]. Ostatnią, najpóźniej odkrytą grupą tych białek są interferony typu III, obejmujące IFN- λ [4,70]. W przeciwieństwie do dwóch pierwszych typów interferonów, które są dobrze opisane, działanie IFN- λ jest dopiero poznawane.

RODZINA INTERFERONÓW LAMBDA

Interferony lambda zostały zidentyfikowane i opisane przez dwa niezależne zespoły badawcze [34,61]. Odkrycia tego dokonano w wyniku zastosowania analiz bioinformatycznych, dzięki którym udało się wyodrębnić w genomowym DNA sekwencję wykazującą nieznaczną homologię do interferonów typu I oraz rodziny interleukin 10 (IL-10). W skład tej

rodziny interferonów wchodzi trzy rodzaje białek określanych jako: IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3 lub odpowiednio IL-29, IL-28A i IL-28B, kodowanych przez trzy geny zlokalizowane na chromosomie 19 w miejscu 19q13.13. Ludzki genom zawiera także pseudogen IFN- λ 4 [23]. Geny *IFN- λ* w swej strukturze wykazują podobieństwo do genów kodujących rodzinę IL-10. Podobnie jak one zbudowane są z kilku eksonów w odróżnieniu od interferonów typu I kodowanych przez geny zawierające pojedynczy ekson. Geny *IL-28A* i *IL-28B* zbudowane są z 6 eksonów, zaś *IL-29* z pięciu [34,61]. Do rodziny IL-10 u człowieka (oprócz IL-10) należą: IL-19, -20, -22, -24 oraz -26, których funkcje są różnicowane i nie w pełni poznane [14]. Interferony lambda ze względu na budowę zaliczyć można do rodziny białek spokrewnionych z IL-10. Niemniej wśród wszystkich białek z tej rodziny geny *IFN- λ* wykazują najmniejszą homologię do IL-10, nieprzekraczającą 20% zgodności w sekwencji aminokwasowej [61]. Kilkunastoprocentowy stopień homologii dzielą także z IFN typu I [61]. Wydaje się, że geny *IFN- λ* wykazują ewolucyjne powiązanie pomiędzy rodziną IL-10 a IFN typu I. W badaniach Fox i wsp. zaproponowano model, w którym interferony typu I i III wyewoluowały ze wspólnego genu, o strukturze intron/ekson zbliżonej do *IFN- λ* [23]. Mimo niskiej homologii sekwencji IFN- λ zachowały cechy pozwalające tym białkom zaliczyć się do rodziny helikalnych cytokin. W badaniach porównawczych wykazano, że struktura białek IFN- λ jest bardziej zbliżona do rodziny białek IL-10 niż IFN typu I [24]. W obrębie własnej grupy IL-28A i IL-28B wykazują 96% identyczność w sekwencji aminokwasowej, a w porównaniu z IL-29 w granicach 80%. Tylko IL-29 jest białkiem glikolizowanym, co potwierdzają analizy sekwencji, dowodzące obecności w tym białku potencjalnych miejsc glikozylacji, nieobecnych u IL-28A i IL-28B [34]. Analizy genomu myszy, które stanowią model doświadczalny w badaniach interferonów *in vivo* wskazują, że mysz IFN- λ 1 jest pseudogenem, stąd też badania nad IFN- λ w tym modelu przeprowadza się zwykle z użyciem homologu IFN- λ 2 [37].

RECEPTOR INTERFERONÓW LAMBDA

IFN- λ podobnie do IFN- α , - β , - γ oraz do rodziny IL-10 w swoim działaniu używa transbłonowych receptorów cytokinowych klasy II. Stąd też wszystkie te białka określa się mianem cytokin II klasy [36]. Dla IFN- λ jest to receptor oznaczony jako IL28R lub IFN- λ R [34,61]. Receptory cytokinowe klasy II są kompleksami składającymi się z dwóch łańcuchów (R1 i R2), kodowanych przez dwa oddzielne geny, o różnych uzupełniających się funkcjach. Podjednostki typu R1 mają długie domeny wewnątrzkomórkowe, w których po związaniu liganda przez receptor dochodzi do fosforylacji w miejscach tyrozynowych przez kinazy Jak1. Tego typu aktywacja umożliwia wiązanie białek transdukcji sygnału oraz transkrypcji białek STAT. Podjednostki R2, mające krótką domenę wewnątrzkomórkową, nie mogą wiązać się z białkami STAT. Są natomiast niezbędne w inicjacji sygnalizacji przez aktywację kinaz Jak2 lub Tyk2. Wyjątkowo w przypadku receptora IFN- α , podjednostką typu R1 jest łańcuch oznaczony jako IFNAR2, a typu R2 IFNAR1 [7,35,36].

IFN- γ R jest kompleksem dwóch białek receptorowych: IFN- λ R α (zwanego też IL-28R α) oraz IL-10R β [34,61]. Podobnie jak w przypadku opisywanych cytokin wykrycie

tego kompleksu umożliwiły analizy bioinformatyczne polegające na poszukiwaniu w genomie człowieka sekwencji homologicznych do znanych już genów receptorów cytokinowych II klasy. W wyniku tych analiz zidentyfikowano nowy gen *IFN- λ R α* na chromosomie 1 w miejscu 1p35. Na podstawie badań funkcjonalnych sklonowanego produktu tego genu wykazano, że jako białko receptorowe działa na ścieżkach indukowanych przez nieznany dotąd ligand, którym okazały się IFN- λ [34,61]. Obecność długiej domeny wewnątrzkomórkowej w sekwencji IFN- λ R α klasyfikuje tę podjednostkę jako typ R1. Podjednostką R2 receptora IL-28R niezbędną do związania IFN- λ jest znany już wcześniej produkt genu kodujący łańcuch IL-10R β mający krótką domenę wewnątrzkomórkową, stanowiący podjednostkę receptorów dla grupy interleukin z rodziny IL-10 [34,61]. Wykazano, że łańcuch IFN- λ R α tylko w układzie z IL-10R β może związać IFN- λ i tylko ten kompleks białek uczestniczy w transdukcji sygnału generowanego przez IFN- λ oraz aktywacji obrony przeciwwirusowej [19,34,43]. Ze względu na to, że rodziny interleukin klasyfikuje się również w oparciu o wspólne cechy w strukturze receptorów IL-28 i IL-29 (oprócz IL-10, -22, -26), można zakwalifikować do interleukin z rodziny IL-10, wiążących się z receptorami typu II o podjednostce IL-10R β [18]. Reasumując struktura IFN-lambda, a także budowa receptora, przez który działają wykazuje cechy wspólne z rodziną interleukin 10.

W porównaniu do podjednostek receptora IFN typu I, obecnych w większości komórek organizmu, kompleks receptorowy IFN- λ wykazuje swoistą komórkowo ekspresję. O ile IL-10R β jest obecny w prawidłowych tkankach, o tyle ekspresja nowo odkrytej podjednostki IFN- λ R α nie zachodzi we wszystkich typach komórek, co stanowi o ograniczeniu występowania całego kompleksu receptorowego IFN- λ . W konsekwencji działania IFN- λ zawężone jest do komórek wykazujących ekspresję podjednostki IFN- λ R α , a jego siła zależy od powierzchniowej ekspresji kompleksu receptorowego IFN- λ R [8,63,76]. Wyraźną ekspresję IFN- λ R α obserwuje się w komórkach nabłonkowych oraz w narządach bogatych w ten typ komórek, natomiast jej brak w komórkach endotelialnych i fibroblastach [8,19,63,72]. Szczególnie interesującą pulą komórek o zróżnicowanym profilu ekspresji receptora IFN- λ są komórki hematopoetyczne i wywodzące się z nich komórki układu immunologicznego. Limfocyty T CD3⁺, monocyty CD14⁺ oraz komórki progenitorowe CD34⁺ wykazują ekspresją receptora IFN- λ R α , niemniej jednak znacząco mniejszą w porównaniu do limfocytów B. Wrażliwość tych komórek na IFN- λ jest kontrowersyjna. Wyniki części badań wskazują, że komórki immunologiczne z wyjątkiem limfocytów B są niewrażliwe na działanie IFN- λ [37,63,72]. Witte i wsp. [72] wykazali, że brak odpowiedzi komórek PBMC (limfocyty T, monocyty, NK), w których obserwuje się ekspresję mRNA IL-28R α , może być konsekwencją podwyższonej ekspresji krótkiego wariantu splicingowego transkryptu mRNA IL-28R α w tych komórkach, którego produkt białkowy hamuje działanie IFN- λ . W sprzeczności z tymi danymi pozostają badania potwierdzające immunomodulacyjne działanie IFN- λ na komórki T lub monocyty [30,31,64].

AKTYWACJA ORAZ REGULACJA EKSPRESJI

Ekspresja interferonów wymaga sygnałów aktywujących, generowanych m.in. w wyniku zakażenia wirusowego. IFN

typu I są jednymi z pierwszych białek wytwarzanych bezpośrednio po infekcji wirusowej [7,22]. Indukcję ekspresji IFN- λ obserwowano w wielu różnych liniach komórkowych zakażonych przez wirusy RNA, takie jak: EMCV, RSV, SeV, IAV i HIV-1 [8,13,34,61,76] oraz wirusy DNA: CMV HSV-1 oraz HSV-2 [3,46]. Poziom indukcji był zależny od rodzaju analizowanych komórek i rodzaju wirusów, porównywalny z poziomem indukcji IFN- α i IFN- β . Badania *in vivo* potwierdzają, że IFN- λ są wytwarzane w organizmie podczas infekcji wirusowej [8]. Pytanie, który typ komórek jest największym źródłem IFN- λ pozostaje otwarte. Wiadomo, że IFN typu I (głównie IFN- α) wykazuje najwyższą ekspresję w plazmoidalnych komórkach dendrytycznych [78]. W badaniach *in vitro* wykazano podobną kinetykę oraz poziomy ekspresji genów *IFN- α* i *IFN- λ* w komórkach pDC zakażonych IAV lub traktowanych LPS, co wskazuje, że również mogą być bogatym źródłem IFN- λ [13,73]. Ponadto wykazano, że IFN- λ są głównymi interferonami wytwarzanymi przez nabłonkowe komórki dróg oddechowych w wyniku infekcji rhinowirusami lub wirusem grypy typu A [32,71].

Jednym z silnych stymulatorów aktywności przeciwwirusowej, prowadzącym m.in. do wytwarzania interferonów typu I, są cząsteczki dwuniciowego RNA. Są one naturalnie syntetyzowane przez większość wirusów namnażających się w komórkach. Ich obecność w komórce jest sygnałem zachodzącej infekcji wirusowej. Do rozpoznania dsRNA dochodzi w wyniku związania przez receptor z rodziny TLR-TLR3 [7,22]. W badaniach *in vitro* dotyczących odpowiedzi komórek PBMC na obecność dsRNA wykazano, że podobnie do IFN typu I wszystkie *IFN- λ* ulegają aktywacji [61]. Zależność taką zaobserwowano także w analizach na ludzkich liniach komórek nerwowych [76] oraz w komórkach dendrytycznych [13]. Tak jak w przypadku IFN- α/β , defekty receptora TLR3 zaburzają wytwarzanie IFN- λ w komórkach [75]. Wykazano, że agoniści innych receptorów TLR (TLR 4, 7, 8, 9), zdolnych do aktywacji IFN typu I, indukują także ekspresję *IFN- λ* w komórkach makrofagów [62] i DC [13]. Możliwość indukcji IFN- λ przez TLR4, który wiąże lipopolisacharyd bakteryjny wskazuje także na udział IFN- λ w odpowiedzi na zakażenia bakteryjne. Podobnie indukcja IFN- λ zależna od receptorów TLR ulega zmniejszeniu lub zahamowaniu na skutek zmian w białkach sygnalizacyjnych szlaków TLR zależnej indukcji interferonów, takich jak UNC-93B i IRAK-4 [11,74].

Istnieje niewiele informacji na temat regulacji ekspresji genów *IFN- λ* . Niemniej uzyskane dane wskazują, że *IFN-lambda* aktywowane są w sposób podobny do IFN typu I [53]. Sekwencje promotorowe genów IFN- λ podobnie do *IFN- α/β* zawierają miejsca wiązania dla IRF oraz dla transkrypcyjnych czynników jądrowych κB [53,54]. W badaniach szlaków sygnalizacyjnych wykazano, że gen *IFN- $\lambda 1$* (podobnie do *IFN- β*) jest regulowany przez wirusową aktywację czynników IRF3 i IRF7. Ekspresja *IFN- $\lambda 2$* i *IFN- $\lambda 3$* jest kontrolowana głównie przez IRF-7, co upodabnia je do regulacji genów *IFN- α* . [54]. Ustalono także, że analogicznie do IFN- β silnym modulatorem ekspresji *IFN- $\lambda 1$* jest NF- κB . Jednak ze względu na odmienną organizację sekwencji regulatorowych wiążących NF- κB genów *IFN- λ* i *IFN- β* , mechanizm ich regulacji przez ten czynnik transkrypcyjny jest inny [69].

Powyższe badania wskazują, że ekspresja *IFN- λ* jest zależna od czynników i kaskad sygnalizacyjnych stymulujących wytwarzanie IFN typu I. Co ciekawe wykazano, że w przeciwieństwie do genów IFN typu I, które nie indukują swojej ekspresji w komórkach, *IFN- λ* można zakwalifikować do genów ISG. Mogą one wzajemnie się aktywować, a także być indukowane przez IFN- α . Regulację tego typu zaobserwowano w komórkach HepG2, niemniej była ona przesunięta w czasie w stosunku do wirusowej aktywacji IFN- λ co sugeruje, że promotor genów IFN- λ może być aktywowany przez wiele czynników transkrypcyjnych w porównaniu do genów *IFN- α/β* [3]. Ekspresja IFN- λ indukowana zakażeniami wirusów jest także wzmacniana przez IFN typu I. Wykazano, że wstępne traktowanie komórek IFN- α powoduje wzrost ekspresji IFN- λ w odpowiedzi na zakażenie wirusowe oraz aktywację receptorów TLR [46,62]. Zależność tę potwierdziły analizy przeprowadzone na transgenicznym myszku z nokautem receptora IFNAR, które ujawniły obniżony poziom ekspresji IFN- λ w zakażonych wirusami komórkach. Dodatkowo wykazano brak zmian w ekspresji IFN- λ w mysich komórkach z niefunkcyjnym receptorem IFN- λR w stosunku do ich prawidłowych odpowiedników. Wskazuje to, że obecność IFN- λR nie jest wymagana w mechanizmie wzmacniania ekspresji IFN- λ w przeciwieństwie do IFNAR [2].

TRANSDUKCJA SYGNAŁU IFN- λ

IFN- λ korzystają z różnych spokrewnionych ze sobą szlaków sygnalowych określanymi nazwą Jak-STAT. Transdukcja sygnałów tego typu wymagana jest w indukcji transkrypcji genów docelowych, biorących udział w mechanizmach obrony przeciwwirusowej [34,61]. Zaktywowane postaci białek STAT tworząc homo- lub heterodimery, migrują do jądra komórkowego, gdzie wiążąc się do swoistych sekwencji DNA genów stymulowanych interferonem (tzw. elementy odpowiedzi stymulowanej przez interferon – ISRE) aktywują ich transkrypcję. Elementy ISRE są umiejscowione w promotorach genów indukowanych przez IFN- α/β . Geny indukowane przez IFN- γ mają tzw. sekwencję GAS [7,22]. Analizy transdukcji sygnału generowanego przez IFN- λ ujawniły ich zdolność do indukcji tworzenia kompleksów ISGF3 charakterystycznych dla IFN typu I, w skład których wchodzi STAT1 i STAT2. Wykazano również możliwość stymulacji i łączenia się w dimery białek STAT1 i STAT3, wiążących DNA w miejscu sekwencji GAS [19,20,34,42,61,76]. W niektórych komórkach traktowanych dużymi dawkami IFN- λ obserwowano także aktywację STAT5 [19]. Silna zdolność indukcji STAT1 i STAT2 oraz mniejsza pozostałych białek z tej rodziny upodabnia IFN- λ do IFN typu I. Zaangażowanie receptora IFN- λR w aktywację przekazników indukowanych przez IFN- α potwierdzają analizy, w których wykazano, że domena wewnątrzkomórkowa łańcucha IFN- $\lambda\text{R}\alpha$ ma tyrozynowy motyw, występujący również w domenie wewnątrzkomórkowej łańcucha IFN- $\alpha\text{R}2\text{c}$, współtworzącego receptor IFN- α [20]. IFN- λ jest jedyną cytokiną, która w swoim działaniu korzystając z receptora z podjednostką IL-10R β może fosforylować (oprócz STAT1 i STAT3) także STAT2, białko związane swoiście z aktywacją przez IFN typu I [36]. Szczegółowe badania regulacji białek STAT w komórkach, wykazały odmienną dynamikę indukcji przez IFN- λ w stosunku do IFN- α [19,42,43]. W komórkach Huh-7, 5 z replikonem

HCV, Huh-7 oraz HepG2 fosforylacja białek STAT indukowana przez IFN- λ zachodzi szybciej wraz z osiąganiem wartości maksymalnych, ale utrzymuje się krócej w porównaniu z IFN- α [19,43]. Różnice te szczególnie mocno zaznaczone są dla STAT1, którego formy ufosforylowane utrzymują się o połowę krócej w przypadku indukcji przez IFN- λ . Próby dostosowania dawek tych interferonów tak, aby generowały indukcję STAT o tej samej dynamice okazały się nieskuteczne. Według autorów pozwala to stwierdzić, że na dynamikę procesu wpływają przede wszystkim różne właściwości receptorów tych cytokin [43]. Z kolei w badaniach na nowotworowych liniach komórkowych ludzkich keratynocytów HaCaT zaobserwowano przedłużoną aktywację białek STAT1 i STAT2 przez IFN- λ w stosunku do IFN- α , podawanych w dawkach generujących te same poziomy ekspresji białek STAT. Dodatkowo wykazano, że przedłużona fosforylacja białka STAT2 wynika ze stymulacji syntezy nowych białek przez IFN- λ [42]. Mimo wykazanych różnic będących konsekwencją przypuszczalnie specyfiki analizowanych komórek, wszystkie badania zgodnie wskazały, że działanie IFN- λ skutkuje niższym poziomem fosforylacji białek STAT w stosunku do IFN- α [19,42,43].

Podobnie do IFN typu I białka IFN- λ indukują także szlaki sygnalizacji zależne od kinaz aktywowanych mitogenami, które pośredniczą w transdukcji sygnałów przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych [9,76]. Wykazano, że IFN- λ 1/2 aktywują poprzez fosforylację przejściowo kinazy MAP, takie jak: ERK1, ERK-2, JNK, białko p38 oraz nienależącą do tej rodziny kinazę Akt. Autorzy nie ustalili bezpośrednich funkcjonalnych konsekwencji aktywacji tych białek w badanych komórkach. Wykazano jednak, że IFN- λ hamują proliferację jednej z badanych linii komórek nabłonkowych (HCT116), ale nie wpływają na apoptozę związaną z receptorem Fas [9].

Korzystanie ze wspólnych szlaków powoduje, że IFN- λ mają także takie same ograniczenia jak interferony typu I. Komórki pozbawione funkcjonalnych białek STAT nie odpowiadają na działanie IFN- λ , jak i IFN typu I. Wykazano, że wirus odry (przez swoje białko V) oraz wirus krowianki (dzięki kodowanej fosfatazie H1) hamują fosforylację białek STAT, a tym samym sygnalizację indukowaną przez te interferony [5,10]. Naturalnie występującymi w komórkach inhibitorami szlaków Jak-STAT są białka SOCS, które także są indukowane przez IFN- λ wraz z aktywacją Jak-STAT [9,42]. Wykazano, że nadekspresja białek SOCS1 prowadzi (podobnie jak w przypadku IFN typu I) do zahamowania indukcji STAT1 i 3 oraz ekspresji genów w których aktywacji pośredniczą [9]. Mimo wspólnych szlaków transdukcji sygnału wykazano, że wirus Zachodniego Nilu całkowicie hamuje indukcję ścieżek Jak-STAT generowaną przez IFN- λ , a tylko w niewielkim stopniu przez IFN- α , co według autorów wskazuje na swoiste oddziaływanie wirusa na poziomie receptora IFN- λ R [40].

Badania z wykorzystaniem mikromacierzy pozwoliły stwierdzić, że dzielenie szlaków transdukcji sygnału przez IFN typu I i IFN- λ wpływa na aktywację podobnych zestawów genów ISG [19,43,77]. Wszystkie geny stymulowane przez IFN- λ obejmują grupę genów regulowanych przez IFN typu I. Podobnie jak w szlakach sygnalizacji, dynamika indukcji tych genów jest odmienna w porównaniu z IFN- α / β .

AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA IFN- λ

Działanie interferonów jest związane z ich zdolnością indukcji genów *ISG* uczestniczących w mechanizmach odpowiedzi na infekcję wirusową. Geny stymulowane interferonami typu I i II biorą udział w generowaniu aktywności przeciwwirusowej oraz immunomodulacyjnej. Aktywność przeciwwirusowa polega na bezpośrednim hamowaniu replikacji wirusa w komórkach przez produkty genów *ISG*, takie jak: 2',5'-OAS, PKR 2',5', MxA [7,22]. Z kolei zdolności immunomodulacyjne są związane ze stymulacją odpowiedzi immunologicznej przez regulację proliferacji, różnicowania oraz aktywacji limfocytów B, T, NK, DC, makrofagów, które odgrywają istotną rolę w ukierunkowywaniu odpowiedzi immunologicznej, prowadząc do skutecznej eliminacji wirusa. Immunomodulacyjna aktywność interferonów typu I i II prowadzi m.in. do wzrostu ekspresji antygenów zgodności tkankowej MHC klasy I i II, a w konsekwencji do wzmocnienia prezentacji antygenów na powierzchni zainfekowanych komórek oraz komórek APC [22,41]. Interferony typu I wyróżniają się silną aktywnością przeciwwirusową indukowaną bezpośrednio po zakażeniu komórek, podczas gdy IFN typu II utożsamiane są głównie ze zdolnościami immunoregulacyjnymi [41]. Badania funkcjonalne wskazują, że IFN- λ mają aktywność przeciwwirusową, która pokrywa się z IFN typu I oraz zdolności immunomodulacyjne.

Aktywność przeciwwirusowa

Pierwsze obserwacje funkcji IFN- λ wykazały, że traktowanie różnych linii komórek nowotworowych mających receptor IL-28R produktem genu *IFN- λ 1* i *IFN- λ 2* prowadzi do wytworzenia obrony przeciwwirusowej, objawiającej się zmniejszeniem cytopatogenności tych komórek zakażonych wirusami VSV lub EMCV [34,61]. Obserwacje sugerujące udział IFN- λ w ochronie komórek przed infekcją zainicjowały dalsze badania *in vitro* i *in vivo* w tym kierunku z udziałem różnych wirusów oraz typów komórek. Udowodniono, że IFN- λ wykazuje aktywność przeciwwirusową zarówno dla RNA wirusów, takich jak EMCV, WNV, VSV, HCV, HIV-1, IAV, wirus Apeu [1,17,26,28,34,43,44,54,58,71], jak i DNA wirusów, takich jak CMV, HSV-1 HSV-2, HBV [3,8,19,27,46,58]. W badaniach tych wykazano, że IFN- λ hamują namnażanie wirusów w sposób zależny od dawki, a także rodzaju testowanych komórek. W porównaniu z IFN- α działanie to jest słabsze w większości komórek. Jednakże w badaniach porównawczych aktywności tych interferonów w warunkach *in vivo* na modelu mysim wykazano, że IFN- λ w stosunku do IFN- α cechują się porównywalną, a nawet większą skutecznością hamowania wirusów replikujących się w komórkach epitelialnych [3]. Według autorów jednym z powodów różnic skuteczności hamowania namnażania wirusa przez IFN- λ i IFN- α może być dostępność receptorów na powierzchni komórek [43]. Hipotezę tę potwierdza zróżnicowany profil ekspresji transkrypty podjednostki IL-28R α w różnych typach tkanek oraz badania, w których wykazano, że w genetycznie zmienionych komórkach z nadekspresją IL-28R α dochodzi do wzmocnienia ochrony przeciwwirusowej indukowanej przez IFN- λ [34,77]. Działanie to może być także uzależnione od bezpośredniego oddziaływania białek wirusowych na funkcjonowanie receptora. W ostatnich badaniach nad replikacją wirusa

WNV wskazano, że inhibicja aktywności przeciwwirusowej IFN- λ indukowana przez tego wirusa zachodzi na poziomie oddziaływania na receptor IFN- λ R i nie jest związana ze zmianami liczby transkryptów genów kompleksu IFN- λ R [40]. Pierwsze analizy w obrębie rodziny IFN- λ wskazywały, że najsilniejsze działanie przeciwwirusowe wydaje się mieć IFN- λ 1 [3,34,61]. Analizy porównawcze aktywności przeciwwirusowej tych białek obejmowały tylko IFN- λ 1 i IFN- λ 2 (ze względu na niewielkie różnice w sekwencji IFN- λ 2 i IFN- λ 3 – 96% identyczności). Takie analogie nasunęły sugestie o podobnej aktywności przeciwwirusowej tych dwóch białek. W nowszych badaniach wykazano, że największą aktywność antywirusową przeciw ECMV w komórkach HepG2 ma IFN- λ 3, dwukrotnie większą w stosunku do IFN- λ 1 i 16-krotnie do IFN- λ 2 [17].

Interferony lambda oraz typu I aktywowane tymi samymi czynnikami wydają się wzmacniać swoje działanie przeciw wirusowe. Wykazano, że IFN- λ wzmacniają odpowiedź przeciwwirusową IFN- α , co szczególnie się uwidoczniła przy traktowaniu komórek dawkami progowymi IFN- α wykazującymi działanie obronne. Działanie to potwierdzono dla HSV-2 [3] oraz HCV [43]. W innych badaniach zaobserwowano kooperacyjne działanie IFN- λ 1 także z IFN- γ dla wirusów SVS i HCV [55,65].

Na poziomie molekularnym wykazano, że aktywność przeciwwirusowa indukowana przez IFN- λ podobnie jak w przypadku interferonów typu I jest związana z aktywacją tych samych głównych genów białek: 2',5'-OAS, MxA czy PKR. Oddziaływanie IFN- λ poprzez sekwencje ISRE zostało także potwierdzone metodami inżynierii genetycznej [34,55]. IFN- λ wpływają także na namnażanie wirusów za pomocą regulacji genów zaangażowanych w proces wnikiwania wirusów do komórek. W badaniach makrofagów zakażonych HIV-1 wykazano, że IFN- λ 1 zarówno indukuje wytwarzanie chemokin CC, które blokują wejście wirusa do tych komórek, jak i aktywuje komórkowe czynniki anty-HIV-1 określane jako APOBEC3G oraz APOBEC3F [28]. Z kolei w analizie przeprowadzonej na komórkach PBMC wykazano, że IFN- λ , tak jak IFN typu I, podwyższa ekspresję genów cząsteczek CD4, CXCR4 i CCR5 zaangażowanych w przenikanie wirusa HIV-1 do komórki, wskutek czego paradoksalnie wzmacniają wiązanie wirusa HIV-1 do komórek i jego replikację [60]. IFN- λ nie powoduje istotnych zmian w ekspresji tych receptorów w komórkach makrofagów [28].

Badania na nowotworowych liniach komórek pochodzenia hepatocytarnego wykazały, że mają one receptory IFN- λ i reagują na działanie tej cytokiny [9,34]. Analizy przeprowadzone na ludzkich hepatocytach wyizolowanych z wątroby, potwierdziły, że pegylowany IFN- λ (peg-IFN- λ) jest w stanie stymulować wzrost ekspresji, takich genów jak OAS i Mx1 do poziomu porównywalnego z peg-IFN- α [19]. Badania porównawcze prawidłowych i zarażonych wirusem HCV hepatocytów wskazują na wzrost ekspresji podjednostki genu kodującego IL-28R α , co sugeruje potrzebę uwzględnienia komórek na działanie IFN- λ [19]. Koekspresja oraz funkcjonalne zbieżności między IFN-lambda a IFN typu I przyczyniły się do analiz aktywności przeciwwirusowej wirusów hepatotropowych, takich jak HCV i HBV, których leczenie oparte jest na IFN- α . Przeprowadzone analizy wskazują, że IFN- λ hamują namnażanie HCV

i HBV w modelach replikacyjnych. W badaniach przeprowadzonych w komórkach Huh-7 (hepatoma cell line) z subgenomowym HCV 1b oraz Huh-7.5 zawierających replikon pełnogenomowego HCV 1b lub zarażanych wirusem HCVcc 2a, a także w komórkach płodowych hepatocytów zaobserwowano, że IFN- λ 1 redukuje replikację kwasu nukleinowego wirusa w sposób zależny od dawki i czasu [19,27,38,43,51,55,58]. Skuteczność ta uzależniona jest także od podtypów HCV tworzących replikony [51]. Dodatkowo wykazano, że IFN- λ 1 indukuje odpowiedź w limfocytach B, które także mogą być rezerwuarem wirusa [19]. W badaniach porównawczych z IFN- α wykazano słabsze działanie przeciwwirusowe IFN- λ 1 [19,38,43,51,58]. W przeciwieństwie do IFN- α , podawanie IFN- λ 1 nie prowadziło ostatecznie do redukcji HCV RNA poniżej progu detekcji. Podobne wyniki obserwowano na poziomie białkowym. Wzrastające dawki IFN- λ 1 nie umożliwiły całkowitego usunięcia wirusowego białka niestrukturalnego NS5A z komórek, tak jak w przypadku IFN- α [43]. Nie udało się ustalić czy powodem różnej skuteczności hamowania replikacji może być odmienna dostępność receptorów [43]. Co istotne z punktu widzenia terapii osób zarażonych HCV wykazano, że wspólne użycie tych interferonów zwiększa skuteczność eliminacji wirusowego RNA [43,55]. Dodanie do IFN- α niewielkiej dawki IFN- λ 1 (0,1 ng/ml) wzmacnia aktywność przeciwwirusową tych interferonów w stosunku do podawanych oddzielnie [43]. Wykazano również współdziałanie IFN- λ 1 z IFN- γ w eliminacji wirusa HCV [55]. Połączenie IFN- λ 1 z IFN- γ okazało się bardziej skuteczne w redukcji wirusowego RNA niż z IFN- α . Analizy te wskazują, że IFN- λ 1 wzmacnia działanie IFN- α addytywnie, zaś IFN- γ synergistycznie. W teście cytotoksyczności potwierdzono, że jest to wynikiem podwyższenia aktywności przeciwwirusowej w komórkach [55].

W badaniach na mysich komórkach hepatocytów wykazano, że IFN- λ 2 hamuje replikację wirusa HBV ze skutecznością podobną do IFN- α / β [58]. Analizy na dwóch ludzkich liniach komórek hepatocytów ekspresjujących ludzkiego HBV wykazały dla jednej z nich brak hamowania replikacji wirusa HBV, podczas gdy dla drugiej marginalną supresję na poziomie około 30%. Obie linie komórek cechowały się podobną ekspresją transkryptów receptorów IFN- λ oraz były wrażliwe na indukcję podstawowych dla aktywności przeciwwirusowej genów *ISG*: *MxA* i *OAS* [27].

Mechanizm wzmacniania aktywności przeciwwirusowej IFN- λ był badany przez Pagliacettiego i wsp. [55]. W analizach mikromacierzowych wykazano, że podanie IFN- λ 1 razem z IFN- α lub IFN- γ zmienia profil ekspresji genów w hodowlach komórkowych w ciągu 24 godzin po ekspozycji. Ogólnie traktowanie komórek tymi połączonymi cytokinami prowadzi do nadekspresji genów indukowanych przez IFN- α i IFN- γ . Autorzy wyodrębnili 14 genów w przypadku IFN- α i 42 geny IFN- γ o ponad dwukrotnej zmianie ekspresji spowodowanej przez dodanie IFN- λ 1. Część z nich prezentowała wzrost o charakterze addytywnym w połączeniu z IFN- α i synergistycznym z IFN- γ . W dalszych badaniach wykazano, że addytywny bądź synergistyczny wzrost ekspresji genów *ISG* nie wymaga ich ekspresji *de novo* i nie jest związany ze wzrostem ekspresji *IRF-1*, czynnika transkrypcyjnego głównych *ISG*. Mimo że IFN- λ mogą aktywować czynniki transkrypcyjne wiążące się z elementami ISRE i GAS, to ich kooperacyjne działanie

jest związane ze wzmocnioną ekspresją genów przez elementy ISRE, ale nie GAS, stąd efekt addytywny w połączeniu z IFN- α . Działania synergistyczne z IFN- γ dotyczą genów mających w promotorze obydwa elementy regulatorowe i jest związany z ich jednoczesną aktywacją przez IFN- γ wspartą działaniem IFN- λ 1 tylko przez sekwencje ISRE. Analizy szlaków sygnalizacji ujawniły, że IFN- λ 1 dodany do IFN- α wzmacnia fosforylację białek STAT1, 2 i 3, natomiast z IFN- γ tylko STAT3, co według autorów może po części wyjaśniać addytywny wzrost ekspresji genów w komórkach kontraktowanych z IFN- α , ale nie tłumaczy efektu synergistycznego z IFN- γ . Tym samym IFN- λ 1 działa podobnie do interferonów typu I, ponieważ tak jak one może addytywnie podnosić aktywność przeciwwirusową w połączeniu z innymi interferonami typu I i działać synergistycznie z IFN- γ . Wśród genów indukowanych synergistycznie przez IFN- λ 1 z IFN- γ są geny, u których wykazano udział w odpowiedzi antywirusowej przeciw HCV, takie jak *USP18*, *IFI27* czy *ISG20* [55].

Aktywność przeciwwirusową IFN- λ obserwowano także w badaniach *in vivo* na modelu mysim choć jej skuteczność różniła się od wyników uzyskanych *in vitro*. W przeciwieństwie do dużej skuteczności antywirusowej IFN- λ wobec wirusa EMCV w warunkach *in vitro* w badaniach *in vivo* przeprowadzonych na myszach, wstępnie traktowanych IFN- λ , a następnie zarażanych wirusem, wykazano brak znaczącej redukcji ich namnażania w zakażanych organach [3]. W przypadku HSV-2, dla którego IFN- λ wykazywały niewielką skuteczność ochrony komórek przed cytotoksycznością indukowaną wirusem w warunkach *in vitro*, w badaniach na modelu mysim zaobserwowano znacząco silniejsze działanie IFN- λ w eliminacji wirusa [3]. W badaniach *in vitro*, w których stwierdzono skuteczną inhibicję replikacji wirusa HBV przez IFN- λ w liniach mysich hepatocytów, obserwowano brak tej aktywności w warunkach *in vivo*, a także brak indukcji genów *ISG* w wątrobie myszy traktowanych IFN- λ 2 [58]. Sugeruje się, że wyjaśnieniem tych różnic może być m.in. tkankowo zależna selektywność odpowiedzi indukowanych przez IFN- λ w warunkach *in vivo* uwarunkowana zróżnicowaną ekspresją receptora IFN- λ [19,63] lub udział IFN- λ w mechanizmach immunomodulacji [3]. Badania na modelu mysim ujawniły, że głównymi komórkami odpowiedzi na IFN- λ są komórki nabłonkowe dlatego też wydaje się, że ochronne działanie IFN- λ ogranicza się do narządów o dużej zawartości tkanki nabłonkowej, takich jak żołądek, jelita, nerki, skóra i płuca [19,63]. Co ciekawe wątroba, mimo nabłonkowej natury hepatocytów, wykazuje słabą odpowiedź na IFN- λ i niewielką ekspresję *IFN- λ RA* w porównaniu do wyżej wymienionych narządów [63]. Dane o komórkowości charakterze działania IFN- λ mogą więc tłumaczyć badania wykazujące dużą skuteczność IFN- λ przeciw wirusom zarażającym komórki nabłonkowe, do których należy wirus opryszczki pospolitej typu 2 [3], a także wirus grypy typu A [50,71]. Pośrednie dowody roli IFN- λ w ochronie komórek nabłonka wynikają z tego, że wirus YLDV wykazujący tropizm wobec skóry właściwej wytwarza białko antagonistyczne do IFN- λ [29]. Innych dowodów dostarczają fenotypy mysich nokautów receptorów IFN- λ i IFN typu I. W badaniach porównawczych przeprowadzonych przez Mordsteina i wsp. udowodniono, że IFN- λ biorą udział w eliminacji wirusów zarażających płuca, ale nie wątrobę [49]. Myszy pozbawione receptora IFN typu I,

wstępnie traktowane IFN- λ , a następnie zarażane wirusami IAV pozostawały zdrowe. Myszy zarażane wirusami hepatotropowymi charakteryzowały się identyczną śmiertelnością w porównaniu do grupy kontrolnej, której nie podano IFN- λ . Pozbawienie tych myszy dodatkowo funkcjonalnego receptora IFN- λ prowadziło do silnej redukcji oporności na infekcję IAV oraz letalności. Jednakże myszy z nokautem receptora IFN- λ zarażane IAV, ale także innymi wirusami nie wykazywały istotnych statystycznie różnic w przeżywalności w porównaniu z dzikim typem [2,49]. Jedyną różnicą zaobserwowaną u tych myszy był brak indukcji oporności na naturalną infekcję HSV-2 przez agonistów receptorów TLR3 i TLR9 [2]. W przeciwieństwie do IFN- λ , myszy pozbawione funkcjonalnego receptora IFN typu I stają się bardzo wrażliwe na infekcje różnymi wirusami [49]. Według autorów dane te wskazują, że odpowiedź generowana przez IFN typu I (α/β) jest dominująca w stosunku do IFN- λ , wspierających działania IFN typu I w komórkach nabłonkowych [49]. Innych danych dostarczają badania w populacji ludzkiej, w których wykazuje się, że obniżona ekspresja IFN- λ 1 w komórkach nabłonka w odpowiedzi na zakażenie rhinowirusami ma związek z patogenezą astmy oskrzelowej [15].

Immunomodulacja

Wcześniej odkryta możliwość indukcji antygenów MHC klasy I przez IFN- λ pozwalała wnioskować o ich immunomodulatoryjnym działaniu [34]. Pierwszych pośrednich dowodów dostarczyły wyniki badań porównawczych u myszy w układach *in vitro* i *in vivo*. W analizach tych wykazano, że mimo iż produkty genów *IFN λ* nie mogły hamować namnażania rekombinowanego VACV i HSV-2 w liniach komórkowych mających receptory IFN- λ , to były bardzo skuteczne *in vivo* [3,6]. Dodatkowo zaobserwowano, iż myszy potraktowane IFN- λ , a następnie zarażone HSV-2 wykazują większe stężenie IFN- γ w surowicy w stosunku do myszy kontrolnych (nietraktowanych tą cytokiną). Wskazuje to, że IFN- λ stymuluje wytwarzanie IFN- γ podczas infekcji wirusowej *in vivo*. W mysim modelu naturalnej infekcji HSV-2 zaobserwowano, że zwierzęta potraktowane IFN- λ stają się odporne na zakażenie i rozwój choroby, w przeciwieństwie do IFN- α , który okazał się nieskuteczny. Badanie to potwierdzono w modelu myszy z nieaktywnym receptorem interferonów typu I w celu wykluczenia możliwości ich endogennego wpływu na uzyskane wyniki [3].

Powyższe obserwacje zapoczątkowały eksperymenty prowadzące do ustalenia roli IFN- λ w regulacji odpowiedzi immunologicznej w warunkach *in vitro* [15,30,31,56,64]. W wyniku tych analiz wykazano, że IFN- λ wpływa na rozwój oraz aktywność komórek układu immunologicznego. Z badań przeprowadzonych na PBMC wynika, że IFN- λ 1 jest zdolny samodzielnie wzmacniać ekspresję cytokin ITAC, IP10, MIG należących do tzw. chemokin typu CXC nie-ELR indukowanych przez IFN- γ . Aktywność ta upodabnia IFN- λ 1 do IFN- γ , jednak wydaje się pozostawać od niego niezależna ze względu na podwyższenie jego ekspresji w późniejszym czasie w stosunku do chemokin [56]. IFN- λ 1 może także regulować sekrecję *in vitro* cytokin pro- i przeciwzapalnych, w sposób zależny od dawki wzmacniając wydzielanie IL-6, -8 i -10, podczas gdy nie wykazuje wpływu na IL-1 β lub TNF. IFN- λ 1 zwiększa także poziom transkrypcji IL-19 należącej do rodziny IL-10 [30].

W badaniach oczyszczonych subpopulacji komórek PBMC ustalono, że IFN- λ 1 reguluje wydzielanie IL-6, -8 i -10 głównie w monocytach a nie limfocytach B lub T. IFN- λ 1 dodany do hodowli samodzielnie aktywuje ich odpowiedź, a także wzmacnia ją synergistycznie w małych dawkach LPS, co powoduje wzrost wydzielania powyższych cytokin. Wzrost sekrecji tych trzech cytokin dotyczy również dojrzałych makrofagów traktowanych IFN- λ 1. Wykazano, że proces wzmacniania wydzielania IL-6 przez IFN- λ 1 jest hamowany przez IL-10 [30].

Ważnymi komórkami uczestniczącymi w modulacji odpowiedzi immunologicznej zarówno nabytej jak i wrodzonej są komórki dendrytyczne (DC), na których funkcjonowanie wpływa także IFN- λ [31,45,47,73]. Komórki dendrytyczne należą do komórek APC prezentujących antygeny naiwnym limfocytom T pomocniczym (Th), przez co biorą udział w powstaniu swoistej antygenowo odpowiedzi komórkowej [33,78]. Prezentacja antygenów związana jest z procesem dojrzewania komórek dendrytycznych, w trakcie którego dochodzi do wzrostu ekspresji powierzchniowej antygenów MHC klasy I i II, cząsteczek kostymulacyjnych (CD40, CD54, CD80, CD86). Uczestniczą one w procesie prezentacji antygenów limfocytom T. Dojrzewanie DC jest związane z pojawieniem się receptorów chemokin (CCR7) odpowiedzialnych za zasiedlanie (homing) węzłów chłonnych oraz zwiększonym wydzielaniem cytokin, m.in. IL-4, -6, -12, IFN- γ . Wyodrębnia się 2 główne subpopulacje DC: pochodzenia mieloidalnego mDC i limfoidalnego pDC [33,39,78].

Podobnie do interferonów typu I, IFN- λ odgrywają ważną rolę w dojrzewaniu i rozwoju DC. Wykazano, że komórki pDC cechujące wysoki poziom ekspresji receptora IL-28R α , wzrastającym w wyniku stymulacji tych komórek wirusem HSV lub imikwimodem, agonistą TLR7 (stymulatorem odpowiedzi immunologicznej), co sugeruje potrzebę uwrażliwiania pDC na IFN- λ . W tych samych warunkach dochodzi do wzrostu wydzielania IFN- λ 1, co może potwierdzać istnienie autokrynnego mechanizmu, w którym obecność IFN- λ 1 moduluje ekspresję swojego receptora [45]. Innych dowodów dostarczyły badania receptorów związanych z dojrzewaniem i prezentacją antygenów limfocytom T. Zaobserwowano, że komórki pDC pod wpływem IFN- λ 1 zwiększają ekspresję cząsteczek CD80 i ICOS-L, a wspólnie z IFN- α także CD83. Zmiany te dotyczą także molekuł zasiedlania CCR7 i selektyny CD62L [45]. W reakcji MLR wykazano, że komórki pDC hodowane w obecności IFN- λ 1 zmieniają swoje zdolności immunostymulacji allogenicznych limfocytów T CD4⁺, o obniżonej sekrecji cytokin IL-13, IFN- γ i IL-10 [45].

Wpływ IFN- λ na mDC był szerzej badany. Wykazano, że spoczynkowe monocyty, o marginalnej ekspresji IL-28R α są odporne na działanie IFN- λ 1 wskutek czego nie mogą być przez nie indukowane do różnicowania w DC [47]. Według Wolka i wsp. monocyty spoczynkowe cechują się 100-krotnie mniejszą ekspresją receptora IL-28R α w stosunku do łańcuchów receptorów IFN typu I. W konsekwencji 1 ng/ml IFN- β wywołuje silniejszą aktywację białek STAT niż 1000 ng/ml IFN- λ 1 [73]. W warunkach stymulacji różnicowania się monocytów w mDC, we wczesnych jej fazach dochodzi do indukcji ekspresji IL-28R α osiągającej maksimum w pełnym stadium

procesu, wskutek czego komórki te stają się wrażliwe na IFN- λ , co potwierdzono doświadczalnie. Zgodnie z tymi obserwacjami IFN- λ 1, w przeciwieństwie do IFN typu I (α/β) nie ma możliwości indukowania różnicowania się mDC ze względu na brak odpowiedniego receptora [47]. Jednakże w badaniach Wolka i wsp. mimo potwierdzenia małej wrażliwości spoczynkowych monocytów na IFN- λ , wykazano znacząco mniejszą ekspresję IL-28R α w mDC (zarówno niedojrzałych i dojrzałych) w stosunku do monocytów [73]. Wyjaśnienie tych rozbieżności wymaga dalszych badań, niemniej jednak nie są one sprzeczne z aktywnym działaniem IFN- λ na sekrecję cytokin przez monocyty [30].

Traktowanie niedojrzałych mDC IFN- λ 1 podnosi ekspresję antygenów zgodności tkankowej MHC klasy I i II, receptora CD80, a także markera nabywania zdolności migracyjnych CCR7. Jednakże zmiany te są związane z wykształcaniem nie w pełni dojrzałego fenotypu tolerogenicznego komórek DC [47]. W innych badaniach potwierdzono, że IFN- λ 1 dodany do niedojrzałych komórek mDC nie powoduje powstania dojrzałych postaci komórek mDC w odróżnieniu od IFN typu I [31]. Tolerogeniczne DC należą do mniej znanej subpopulacji komórek DC, niecałkowicie dojrzałych, prezentujących antygeny limfocytom T CD4⁺. Mimo że nie dostarczają sygnałów kostymulujących niezbędnych do aktywacji i proliferacji limfocytom Th, natomiast indukują proliferację subpopulacji limfocytów T regulatorowych (Treg). Mianem limfocytów Treg określa się subpopulację limfocytów T CD4⁺CD25⁺ mających dodatkowo czynnik transkrypcyjny Foxp3+ [33]. Menechet i wsp. wykazali, że powstałe tolerogeniczne DC zależnie od IL-2 silnie stymulują proliferację komórek CD4⁺ CD25⁺ Foxp3+, mających wszelkie cechy komórek Treg (łącznie z ich uczestnictwem w kontaktowozależnej supresji proliferacji limfocytów T indukowanych dojrzałymi mDC) [47]. Odwrotną zależność zaobserwowano w badaniach *in vivo* na modelu mysim. Podanie adiuwantowej szczepionki DNA, wzbogaconej plazmidem zawierającym gen *IFN λ 3* powodowało redukcję populacji komórek Treg oraz wzrost komórek T CD8⁺ [50]. Regulacja komórek Treg przez IFN- λ sugeruje rolę tych cytokin w tolerancji immunologicznej oraz chorobach autoimmunologicznych [59]. Mimo że IFN- λ 1 nie wpływa na dojrzewanie komórek mDC, to wspólnie z innymi czynnikami wzrostu reguluje ich rozwój i właściwości funkcjonalne. Komórki mDC traktowane IFN- λ w trakcie dojrzewania indukowanego przez LPS cechują się podwyższoną sekrecją cytokiny IL-12, a także obniżeniem IL-10, głównych cytokin mDC [31].

IFN- λ oddziałują także na limfocyty T CD4⁺. Pierwszy efekt IFN- λ na komórki T został odkryty przez Chi i wsp., którzy wykazali, że IFN- λ 1 i IFN- α (wydzielane przez komórki mDC w wyniku ekspozycji na RSV) paradoksalnie wspólnie pobudzają supresję komórek T CD4⁺ indukowaną przez tego wirusa za pośrednictwem mDC [12]. Jednak najbardziej interesującą cechą IFN- λ wydaje się udział w promocii polaryzacji odpowiedzi immunologicznej limfocytów Th. Komórki Th mogą się różnicować m.in. do podtypów Th1 lub Th2 charakteryzujących się właściwymi dla siebie zakresami wytwarzanych cytokin. Limfocyty Th1 wytwarzają IFN- γ , który wpływa na rekrutację i aktywację komórek efektorowych, takich jak neutrofile i makrofagi natomiast limfocyty Th2 wytwarzają interleukiny IL-4, -5, -10

i -13, wpływając tym samym na aktywację odpowiedzi humoralnej [21,52]. W badaniach z wykorzystaniem PBMC hodowanych w obecności konawaliny A (ConA), reakcji MLR i swoistej antygenowo aktywacji naiwnych komórek T indukowanych allogenicznymi mDC, zgodnie wykazano, że IFN- λ 1 hamuje odpowiedź w kierunku Th2, a nie wpływała na rozwój komórek o fenotypie Th1 [16,31,64]. Obecność IFN- λ 1 w powyższych warunkach stymulacji rozwoju limfocytów T prowadziła do zmniejszenia sekrecji IL-13, -4, -5 (ze szczególnie silną redukcją IL-13) i wydawała się nie wpływać na IFN- γ . Dopiero zastosowanie 100-krotnie większego stężenia IFN- λ 1 w porównaniu do dawki redukującej wydzielanie IL-13 umożliwiło osiągnięcie wzrostu IFN- γ [31]. Wykazano, że na funkcje te nie ma wpływu immunosupresyjna IL-10, a także warunki promujące rozwój odpowiedzi Th2 [31,64]. Dodatkowo przedstawiono, że IFN- λ 1 może hamować odpowiedź Th2 pośrednio, regulując proces różnicowania się komórek DC z monocytów i w ten sposób zmieniać właściwości funkcjonalne dojrzałych mDC. Naiwne limfocyty T na skutek reakcji z allogenicznymi mDC hodowanymi w obecności IFN- λ 1 wydzielają mniej IL-13 w stosunku do kontroli [31]. W analizach przeprowadzonych za pomocą cytometru przepływowego oraz ilościowego PCR wykazano, że ograniczanie sekrecji cytokin IL-4, -5, -13 przez IFN- λ 1 może następować przez hamowanie transkrypcji i redukcję komórek sekrecyjnych [64]. Analizy Dai i wsp. wykazały, że IFN- λ 1 hamuje także sekrecję cytokin typu Th2 w limfocytach T pamięci. Dodatkowo ustalono, że IFN- λ 1 wpływa na zmiany fenotypowe tej populacji komórek, towarzyszące różnicowaniu się tzw. centralnych komórek T pamięci do postaci efektorowych [16]. Mechanizm hamowania odpowiedzi Th2 przez IFN- λ jest obecnie nieznan. Z najnowszych badań wynika, że IFN- λ 1 hamuje ekspresję receptora IL-4R α , a także czynnika transkrypcyjnego GATA3 w komórkach T CD4⁺. Cytokina IL-4 bierze udział w polaryzacji odpowiedzi w kierunku Th2, podobnie jak GATA3, który znany jest jako czynnik transkrypcyjny indukowany m.in. przez IL-4, promujący wydzielanie cytokin typu Th2: IL-4, -5 i -13 [16].

BADANIA PRZED- I KLINICZNE Z UŻYCIEM IFN- λ 1 W TERAPII ZAKAŻEŃ HCV

Wykazanie, że IFN- λ 1 (IL-29) może hamować replikację wirusa w modelach replikacyjnych oraz wzmacniać działanie IFN- α otworzyło drogę do badań określających przydatność tego interferonu w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (pzw C) opartego na IFN- α [27,38,43,51,55,58]. Za użyciem IFN- λ w terapii przemawiał odmienny zakres działania tych cytokin w porównaniu do IFN- α w stosunku do komórek hematopoetycznych. Wykazano, że mała wrażliwość na IFN- λ lub jej brak w komórkach progenitorowych hematopoezy nie powoduje mielosupresyjnego działania IFN- λ , zaś w koloniach komórek granulocytarno-makrofagowych oraz komórek tworzących kolonię erytrocytów (CFU-E) zabezpiecza przed ich cytopenią, które to działania niepożądane występują przy podawaniu IFN- α . Ograniczona odpowiedź komórek immunologicznych oraz komórek nerwowych na działanie IFN- λ sugerowała, że stosowanie tych cytokin nie jest związane z występowaniem objawów grypopodobnych czy reakcjami neurotoksycznymi [48]. Jednak w nielicznych badaniach *in vivo* kwestionowano znaczenie IFN- λ

w zakażeniach wirusami hepatotropowymi, niemniej zostały one przeprowadzone na modelu mysim [49]. W badaniach *in vitro* potwierdzono, że w przeciwieństwie do komórek mysich, ludzkie hepatocyty są wrażliwe na działanie IFN- λ [19,38].

W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na małpach wykazano, że podawanie pegylowanej postaci IFN- λ 1 (peg-IFN- λ 1) indukuje odpowiedź komórkową oraz nie jest związane z występowaniem działań niepożądanych charakterystycznych dla IFN- α , a jego kinetyka umożliwia podawanie leku jeden raz w tygodniu [48]. Dodatkowo stwierdzono, że pegylowany IFN- λ 1 nie aktywuje w leukocytach krwi obwodowej ekspresji genów ISG, takich jak *PKR*, *Mx* oraz *2',5'OAS* w przeciwieństwie do IFN- α 2b, co jest zgodne z małą ekspresją receptora IFN- λ R w tych komórkach. Wzrost ekspresji genów *ISG* obserwowano w preparatach bioptatów wątrobowych, co jest zgodne z obecnością receptorów IFN- λ R w hepatocytach tych zwierząt. Poziom tego wzrostu był porównywalny do obserwowanego u małp traktowanych IFN- α . W celu określenia aktywności IFN- λ *in vivo* zanalizowano indukcję antygenów zgodności tkankowej MHC klasy I przez określenie ekspresji β 2 mikroglobuliny w surowicy. Wykazano, że podanie dawki peg-IFN- λ 1 (peg-IL-29) zwierzęciu powoduje wzrost B2M, który się utrzymuje wraz z podawaniem kolejnych dawek i wraca do poziomu wyjściowego po zaprzestaniu jego podawania. Badania nad farmakokinetyką peg-IL-29 były zbliżone z wynikami uzyskanymi wcześniej na małpach w przypadku IFN- α , co wskazywało na możliwość uzyskania efektu terapeutycznego u ludzi w dawkach cotygodniowych [48].

W badaniach klinicznych fazy Ia oceniających wpływ pojedynczych dawek peg-IL-29 na organizm zdrowych pacjentów potwierdzono wcześniejsze obserwacje uzyskane na modelach zwierzęcych [48]. Podawanie peg-IL-29 było dobrze tolerowane przez pacjentów, nie było związane z występowaniem takich objawów jak: gorączka, zmęczenie, bezsenność oraz z niekorzystnymi efektami hematologicznymi czy wytworzeniem przeciwciał. Ustalono, że 1,5 μ g/kg m.c. jest najmniejszą użytą dawką peg-IL-29, wykazującą działanie farmakologiczne. Pierwsze niekorzystne objawy w postaci objawów grypopodobnych obserwowano przy dawce 7,5 μ g/kg m.c. [48]. Kolejne badania tolerancji na lek przeprowadzono w grupie pacjentów z pzw C leczonych standardową terapią, u których wystąpiły nawroty choroby. Badanie objęło 6 pacjentów, którym podawano 1,5 μ g/kg m.c. peg-IL-29 osobno lub w połączeniu z rybawiryną przez 4 tygodnie. Wyniki uzyskane z tych badań potwierdziły dobrą tolerancję na lek przez okres jego podawania. Zaobserwowano jedynie minimalne symptomy grypopodobne oraz odwracalny przejściowy wzrost aktywności transaminaz u niektórych pacjentów. Wszyscy pacjenci poddani badaniu wykazali zmniejszenie wirerii powyżej 2 log, a 4 z nich do poziomu poniżej 1000 IU/ml w 29 dniu terapii. Badania przedkliniczne i kliniczne wskazują, że postać pegylowana IL-29 może być alternatywą dla leczenia chorych z pzw C [48]. Związek IFN- λ w zakażeniu HCV u ludzi potwierdzają ostatnie badania GWAS, w których wykazano, że polimorfizmy w obrębie IFN- λ 3 mają istotny wpływ na przebieg zakażenia HCV oraz wyniki leczenia [25,57,66,67,68]. Obecnie prowadzone są badania kliniczne drugiej fazy nad zastosowaniem IFN- λ w terapii pzw C.

PODSUMOWANIE

Od chwili odkrycia interferonów lambda wiedza na temat ich biologii wciąż się poszerza. Obecnie możemy stwierdzić, że mimo strukturalnych podobieństw genów *IFNλ* z rodziną IL-10, białka IFN-λ w swoim działaniu wykazują podobieństwa do interferonów typu I na poziomie aktywacji sygnału, jego transdukcji, aktywacji tej samej grupy genów oraz aktywności przeciwwirusowej. Te funkcjonalne cechy doprowadziły do uznania IFN-λ za nowy (III) typ interferonów. IFN-λ mają także zdolność immunomodulacji komórek układu immunologicznego, m.in. biorąc udział

w regulacji rozwoju komórek dendrytycznych oraz polaryzacji odpowiedzi immunologicznej limfocytów T pomocniczych. Dzięki tym właściwościom i działaniu przez odrębne receptory, IFN-λ mogą stanowić ciekawą alternatywę dla IFN typu I w praktyce klinicznej. Komórkowością ekspresja receptora IFN-λR sprawia, że działanie IFN-λ nie jest związane z występowaniem działań niepożądanych występujących przy podawaniu IFN-α, co potwierdzają pierwsze badania kliniczne w grupie pacjentów z pzw C. Wiedza na temat działania IFN-λ jest nadal niepełna, jednak ze względu na możliwe zastosowanie praktyczne powinna być systematycznie rozwijana.

PIŚMIENICTWO

- [1] Almeida G.M., de Oliveira D.B., Magalhaes C.L., Bonjardim C.A., Ferreira P.C., Kroon E.G.: Antiviral activity of type I interferons and interleukins 29 and 28a (type III interferons) against Apeu virus. *Antiviral Res.*, 2008; 80: 302–308
- [2] Ank N., Iversen M.B., Bartholdy C., Staeheli P., Hartmann R., Jensen U.B., Dagnaes-Hansen F., Thomsen A.R., Chen Z., Haugen H., Klucher K., Paludan S.R.: An important role for type III interferon (IFN-λ/IL-28) in TLR-induced antiviral activity. *J. Immunol.*, 2008; 180: 2474–2485
- [3] Ank N., West H., Bartholdy C., Eriksson K., Thomsen A.R., Paludan S.R.: 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
- [4] Ank N., West H., Paludan S.R.: IFN-λ: novel antiviral cytokines. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2006; 26: 373–379
- [5] Bandi P., Pagliaccetti N.E., Robek M.D.: Inhibition of type III interferon activity by orthopoxvirus immunomodulatory proteins. *J. Interferon Cytokine Res.*; 30: 123–134
- [6] Bartlett N.W., Buttigieg K., Kotenko S.V., Smith G.L.: Murine interferon lambdas (type III interferons) exhibit potent antiviral activity *in vivo* in a poxvirus infection model. *J. Gen. Virol.*, 2005; 86: 1589–1596
- [7] Bonjardim C.A., Ferreira P.C., Kroon E.G.: Interferons: signaling, antiviral and viral evasion. *Immunol. Lett.*, 2009; 122: 1–11
- [8] Brand S., Beigel F., Olszak T., Zitzmann K., Eichhorst S.T., Otte J.M., Diebold J., Diepolder H., Adler B., Auernhammer C.J., Goke B., Dambacher J.: 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. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2005; 289: G960–G968
- [9] Brand S., Zitzmann K., Dambacher J., Beigel F., Olszak T., Vlotides G., Eichhorst S.T., Goke B., Diepolder H., Auernhammer C.J.: SOCS-1 inhibits expression of the antiviral proteins 2',5'-OAS and MxA induced by the novel interferon-lambdas IL-28A and IL-29. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 331: 543–548
- [10] Caignard G., Bourai M., Jacob Y., Tangy F., Vidalain P.O.: Inhibition of IFN-α/β signaling by two discrete peptides within measles virus V protein that specifically bind STAT1 and STAT2. *Virology*, 2009; 383: 112–120
- [11] Casrouge A., Zhang S.Y., Eidenschek C., Jouanguy E., Puel A., Yang K., Alcais A., Picard C., Mahfoufi N., Nicolas N., Lorenzo L., Plancoulaine S., Senechal B., Geissmann F., Tabeta K., Hoebe K., Du X., Miller R.L., Heron B., Mignot C., de Villemeur T.B., Lebon P., Dulac O., Rozenberg F., Beutler B., Tardieu M., Abel L., Casanova J.L.: Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science*, 2006; 314: 308–312
- [12] Chi B., Dickensheets H.L., Spann K.M., Alston M.A., Luongo C., Dumoutier L., Huang J., Renaud J.C., Kotenko S.V., Roederer M., Beeler J.A., Donnelly R.P., Collins P.L., Rabin R.L.: Alpha and lambda interferon together mediate suppression of CD4 T cells induced by respiratory syncytial virus. *J. Virol.*, 2006; 80: 5032–5040
- [13] Coccia E.M., Severa M., Giacomini E., Monneron D., Remoli M.E., Julkunen I., Cella M., Lande R., Uze G.: 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
- [14] Commins S., Steinke J.W., Borish L.: The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 121: 1108–1111
- [15] Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Wark P.A., Bartlett N.W., Kebabdzic T., Mallia P., Stanciu L.A., Parker H.L., Slater L., Lewis-Antes A., Kon O.M., Holgate S.T., Davies D.E., Kotenko S.V., Papi A., Johnston S.L.: Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat. Med.*, 2006; 12: 1023–1026
- [16] Dai J., Megjugorac N.J., Gallagher G.E., Yu R.Y., Gallagher G.: IFN-λ1 (IL-29) inhibits GATA3 expression and suppresses Th2 responses in human naive and memory T cells. *Blood*, 2009; 113: 5829–5838
- [17] Dellgren C., Gad H.H., Hamming O.J., Melchjorsen J., Hartmann R.: Human interferon-λ3 is a potent member of the type III interferon family. Antiviral activity of human interferon-λ3. *Genes Immun.*, 2009; 10: 125–131
- [18] Donnelly R.P., Sheikh F., Kotenko S.V., Dickensheets H.: The expanded family of class II cytokines that share the IL-10 receptor-2 (IL-10R2) chain. *J. Leukoc. Biol.*, 2004; 76: 314–321
- [19] Doyle S.E., Schreckhise H., Khuu-Duong K., Henderson K., Rosler R., Storey H., Yao L., Liu H., Barahmand-pour F., Sivakumar P., Chan C., Birks C., Foster D., Clegg C.H., Wietzke-Braun P., Mihm S., Klucher K.M.: Interleukin-29 uses a type I interferon-like program to promote antiviral responses in human hepatocytes. *Hepatology*, 2006; 44: 896–906
- [20] Dumoutier L., Tounsi A., Michiels T., Sommereyns C., Kotenko S.V., Renaud J.C.: Role of the interleukin (IL)-28 receptor tyrosine residues for antiviral and antiproliferative activity of IL-29/interferon-λ1: similarities with type I interferon signaling. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 32269–32274
- [21] Farrar J.D., Asnagli H., Murphy K.M.: T helper subset development: roles of instruction, selection, and transcription. *J. Clin. Invest.*, 2002; 109: 431–435
- [22] Fensterl V., Sen G.C.: Interferons and viral infections. *Biofactors*, 2009; 35: 14–20
- [23] 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
- [24] Gad H.H., Dellgren C., Hamming O.J., Vends S., Paludan S.R., Hartmann R.: Interferon-λ is functionally an interferon but structurally related to the interleukin-10 family. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 20869–20875
- [25] Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J., Heinzen E.L., Qiu P., Bertelsen A.H., Muir A.J., Sulkowski M., McHutchison J.G., Goldstein D.B.: Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 2009; 461: 399–401
- [26] Holzinger D., Jorns C., Stertz S., Boisson-Dupuis S., Thimme R., Weidmann M., Casanova J.L., Haller O., Kochs G.: Induction of MxA gene expression by influenza A virus requires type I or type III interferon signaling. *J. Virol.*, 2007; 81: 7776–7785
- [27] Hong S.H., Cho O., Kim K., Shin H.J., Kotenko S.V., Park S.: Effect of interferon-lambda on replication of hepatitis B virus in human hepatoma cells. *Virus Res.*, 2007; 126: 245–249
- [28] Hou W., Wang X., Ye L., Zhou L., Yang Z.Q., Riedel E., Ho W.Z.: Lambda interferon inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection of macrophages. *J. Virol.*, 2009; 83: 3834–3842
- [29] Huang J., Smirnov S.V., Lewis-Antes A., Balan M., Li W., Tang S., Silke G.V., Putz M.M., Smith G.L., Kotenko S.V.: Inhibition of type I and type III interferons by a secreted glycoprotein from Yaba-like disease virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 9822–9827

- [30] Jordan W.J., Eskdale J., Boniotto M., Rodia M., Kellner D., Gallagher G.: Modulation of the human cytokine response by interferon lambda-1 (IFN- λ 1/IL-29). *Genes Immun.*, 2007; 8: 13–20
- [31] Jordan W.J., Eskdale J., Srinivas S., Pekarek V., Kelner D., Rodia M., Gallagher G.: Human interferon lambda-1 (IFN- λ 1/IL-29) modulates the Th1/Th2 response. *Genes Immun.*, 2007; 8: 254–261
- [32] Khaïtov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Walton R.P., Rohde G., Contoli M., Papi A., Stanciu L.A., Kotenko S.V., Johnston S.L.: Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy*, 2009; 64: 375–386
- [33] Kopeć-Szlezak J.: Biology of dendritic cells. *Onkol. Pol.*, 2008; 11: 106–110
- [34] Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V., Lewis-Antes A., Shen M., Shah N.K., Langer J.A., Sheikh F., Dickensheets H., Donnelly R.P.: IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat. Immunol.*, 2003; 4: 69–77
- [35] Kotenko S.V., Langer J.A.: Full house: 12 receptors for 27 cytokines. *Int. Immunopharmacol.*, 2004; 4: 593–608
- [36] Langer J.A., Cutrone E.C., Kotenko S.: The Class II cytokine receptor (CRF2) family: overview and patterns of receptor-ligand interactions. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2004; 15: 33–48
- [37] Lasfar A., Lewis-Antes A., Smirnov S.V., Anantha S., Abushahba W., Tian B., Reuhl K., Dickensheets H., Sheikh F., Donnelly R.P., Raveche E., Kotenko S.V.: Characterization of the mouse IFN- λ ligand-receptor system: IFN- λ s exhibit antitumor activity against B16 melanoma. *Cancer Res.*, 2006; 66: 4468–4477
- [38] Lazaro C.A., Chang M., Tang W., Campbell J., Sullivan D.G., Gretch D.R., Corey L., Coombs R.W., Fausto N.: Hepatitis C virus replication in transfected and serum-infected cultured human fetal hepatocytes. *Am. J. Pathol.*, 2007; 170: 478–489
- [39] Le Bon A., Tough D.F.: Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002; 14: 432–436
- [40] Ma D., Jiang D., Qing M., Weidner J.M., Qu X., Guo H., Chang J., Gu B., Shi P.Y., Block T.M., Guo J.T.: Antiviral effect of interferon lambda against West Nile virus. *Antiviral Res.*, 2009; 83: 53–60
- [41] Maher S.G., Romero-Weaver A.L., Scarzello A.J., Gamero A.M.: Interferon: cellular executioner or white knight? *Curr. Med. Chem.*, 2007; 14: 1279–1289
- [42] Maher S.G., Sheikh F., Scarzello A.J., Romero-Weaver A.L., Baker D.P., Donnelly R.P., Gamero A.M.: IFN α and IFN λ differ in their antiproliferative effects and duration of JAK/STAT signaling activity. *Cancer Biol. Ther.*, 2008; 7: 1109–1115
- [43] Marcello T., Grakoui A., Barba-Spaeth G., Machlin E.S., Kotenko S.V., MacDonald M.R., Rice C.M.: Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics. *Gastroenterology*, 2006; 131: 1887–1898
- [44] Meager A., Visvalingam K., Dilger P., Bryan D., Wadhwa M.: Biological activity of interleukins-28 and -29: comparison with type I interferons. *Cytokine*, 2005; 31: 109–118
- [45] Megjugorac N.J., Gallagher G.E., Gallagher G.: Modulation of human plasmacytoid DC function by IFN- λ 1 (IL-29). *J. Leukoc. Biol.*, 2009; 86: 1359–1363
- [46] Melchjorsen J., Siren J., Julkunen I., Paludan S.R., Matikainen S.: Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counteracted by ICP27 targeting NF- κ B and IRF-3. *J. Gen. Virol.*, 2006; 87: 1099–1108
- [47] Mennechet F.J., Uze G.: Interferon-lambda-treated dendritic cells specifically induce proliferation of FOXP3-expressing suppressor T cells. *Blood*, 2006; 107: 4417–4423
- [48] Miller D.M., Klucher K.M., Freeman J.A., Hausman D.F., Fontana D., Williams D.E.: Interferon lambda as a potential new therapeutic for hepatitis C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2009; 1182: 80–87
- [49] Mordstein M., Kochs G., Dumoutier L., Renauld J.C., Paludan S.R., Klucher K., Staeheli P.: Interferon-lambda contributes to innate immunity of mice against influenza A virus but not against hepatotropic viruses. *PLoS Pathog.*, 2008; 4: e1000151
- [50] Morrow M.P., Pankhong P., Laddy D.J., Schoenly K.A., Yan J., Cisner N., Weiner D.B.: Comparative ability of IL-12 and IL-28B to regulate Treg populations and enhance adaptive cellular immunity. *Blood*, 2009; 113: 5868–5877
- [51] Nishimura G., Ikeda M., Mori K., Nakazawa T., Ariumi Y., Dansako H., Kato N.: Replicons from genotype 1b HCV-positive sera exhibit diverse sensitivities to anti-HCV reagents. *Antiviral Res.*, 2009; 82: 42–50
- [52] Onoe K., Yanagawa Y., Minami K., Iijima N., Iwabuchi K.: Th1 or Th2 balance regulated by interaction between dendritic cells and NKT cells. *Immunol. Res.*, 2007; 38: 319–332
- [53] 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. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 7576–7581
- [54] Osterlund P.I., Pietila T.E., Veckman V., Kotenko S.V., Julkunen I.: IFN regulatory factor family members differentially regulate the expression of type III IFN (IFN- λ) genes. *J. Immunol.*, 2007; 179: 3434–3442
- [55] Pagliaccetti N.E., Eduardo R., Kleinstein S.H., Mu X.J., Bandi P., Robek M.D.: Interleukin-29 functions cooperatively with interferon to induce antiviral gene expression and inhibit hepatitis C virus replication. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 30079–30089
- [56] Pekarek V., Srinivas S., Eskdale J., Gallagher G.: Interferon lambda-1 (IFN- λ 1/IL-29) induces ELR(-) CXC chemokine mRNA in human peripheral blood mononuclear cells, in an IFN- γ -independent manner. Induction of ELR- CXC chemokine mRNA by IFN- λ 1. *Genes Immun.*, 2007; 8: 177–180
- [57] Rauch A., Kutalik Z., Descombes P., Cai T., Di Iulio J., Mueller T., Bochud M., Battegay M., Bernasconi E., Borovicka J., Colombo S., Cerny A., Dufour J.F., Furrer H., Gunthard H.F., Heim M., Hirschel B., Malinverni R., Moradpour D., Mullhaupt B., Witteck A., Beckmann J.S., Berg T., Bergmann S., Negro F., Telenti A., Bochud P.Y.: Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*: 138: 1338–1345
- [58] Robek M.D., Boyd B.S., Chisari F.V.: Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *J. Virol.*, 2005; 79: 3851–3854
- [59] Rynda A., Maddaloni M., Ochoa-Reparaz J., Callis G., Pascual D.W.: IL-28 supplants requirement for T(reg) cells in protein sigma1-mediated protection against murine experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *PLoS One*, 2010; 5: e8720
- [60] Serra C., Biolchini A., Mei A., Kotenko S., Dolei A.: Type III and I interferons increase HIV uptake and replication in human cells that overexpress CD4, CCR5, and CXCR4. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2008; 24: 173–180
- [61] Sheppard P., Kindsvogel W., Xu W., Henderson K., Schlutsmeyer S., Whitmore T.E., Kuestner R., Garrigues U., Birks C., Roraback J., Ostrand C., Dong D., Shin J., Presnell S., Fox B., Haldeman B., Cooper E., Taft D., Gilbert T., Grant F.J., Tackett M., Krivan W., McKnight G., Clegg C., Foster D., Klucher K.M.: IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat. Immunol.*, 2003; 4: 63–68
- [62] Siren J., Pirhonen J., Julkunen I., Matikainen S.: IFN- α regulates TLR-dependent gene expression of IFN- α , IFN- β , IL-28, and IL-29. *J. Immunol*, 2005; 174: 1932–1937
- [63] 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 Pathog.*, 2008; 4: e1000017
- [64] Srinivas S., Dai J., Eskdale J., Gallagher G.E., Megjugorac N.J., 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: 492–502
- [65] Stoltz M., Ahlm C., Lundkvist A., Klingstrom J.: Lambda interferon (IFN- λ) in serum is decreased in hantavirus-infected patients, and *in vitro*-established infection is insensitive to treatment with all IFNs and inhibits IFN- γ -induced nitric oxide production. *J. Virol.*, 2007; 81: 8685–8691
- [66] Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G., Berg T., Weltman M., Abate M.L., Bassendine M., Spengler U., Dore G.J., Powell E., Riordan S., Sheridan D., Smedile A., Fragomeli V., Muller T., Bahlo M., Stewart G.J., Booth D.R., George J.: IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat. Genet.*, 2009; 41: 1100–1104
- [67] Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N., Nakagawa M., Korenaga M., Hino K., Hige S., Ito Y., Mita E., Tanaka E., Mochida S., Murawaki Y., Honda M., Sakai A., Hiasa Y., Nishiguchi S., Koike A., Sakaida I., Imamura M., Ito K., Yano K., Masaki N., Sugauchi F., Izumi N., Tokunaga K., Mizokami M.: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.*, 2009; 41: 1105–1109
- [68] Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., Qi Y., Ge D., O’Huigin C., Kidd J., Kidd K., Khakoo S.I., Alexander G., Goedert J.J., Kirk G.D., Donfield S.M., Rosen H.R., Tobler L.H., Busch M.P., McHutchison J.G., Goldstein D.B., Carrington M.: Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 2009; 461: 798–801

- [69] Thomson S.J., Goh F.G., Banks H., Krausgruber T., Kotenko S.V., Foxwell B.M., Udalova I.A.: The role of transposable elements in the regulation of IFN- λ 1 gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 11564–11569
- [70] Uze G., Monneron D.: IL-28 and IL-29: newcomers to the interferon family. *Biochimie*, 2007; 89: 729–734
- [71] Wang J., Oberley-Deegan R., Wang S., Nikrad M., Funk C.J., Hartshorn K.L., Mason R.J.: Differentiated human alveolar type II cells secrete antiviral IL-29 (IFN- λ 1) in response to influenza A infection. *J. Immunol.*, 2009; 182: 1296–1304
- [72] Witte K., Gruetz G., Volk H.D., Looman A.C., Asadullah K., Sterry W., Sabat R., Wolk K.: Despite IFN- λ receptor expression, blood immune cells, but not keratinocytes or melanocytes, have an impaired response to type III interferons: implications for therapeutic applications of these cytokines. *Genes Immun.*, 2009; 10: 702–714
- [73] Wolk K., Witte K., Witte E., Proesch S., Schulze-Tanzil G., Nasilowska K., Thilo J., Asadullah K., Sterry W., Volk H.D., Sabat R.: Maturing dendritic cells are an important source of IL-29 and IL-20 that may cooperatively increase the innate immunity of keratinocytes. *J. Leukoc. Biol.*, 2008; 83: 1181–1193
- [74] Yang K., Puel A., Zhang S., Eidenschenk C., Ku C.L., Casrouge A., Picard C., von Bernuth H., Senechal B., Plancoulaine S., Al-Hajjar S., Al-Ghoniaim A., Marodi L., Davidson D., Speert D., Roifman C., Garty B.Z., Ozinsky A., Barrat F.J., Coffman R.L., Miller R.L., Li X., Lebon P., Rodriguez-Gallego C., Chapel H., Geissmann F., Jouanguy E., Casanova J.L.: Human TLR-7-, -8-, and -9-mediated induction of IFN- α /beta and - λ 1s IRAK-4 dependent and redundant for protective immunity to viruses. *Immunity*, 2005; 23: 465–478
- [75] Zhang S.Y., Jouanguy E., Ugolini S., Smahi A., Elain G., Romero P., Segal D., Sancho-Shimizu V., Lorenzo L., Puel A., Picard C., Chappier A., Plancoulaine S., Titeux M., Cognet C., von Bernuth H., Ku C.L., Casrouge A., Zhang X.X., Barreiro L., Leonard J., Hamilton C., Lebon P., Heron B., Vallee L., Quintana-Murci L., Hovnanian A., Rozenberg F., Vivier E., Geissmann F., Tardieu M., Abel L., Casanova J.L.: TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*, 2007; 317: 1522–1527
- [76] Zhou L., Wang X., Wang Y.J., Zhou Y., Hu S., Ye L., Hou W., Li H., Ho W.Z.: Activation of toll-like receptor-3 induces interferon- λ expression in human neuronal cells. *Neuroscience*, 2009; 159: 629–637
- [77] Zhou Z., Hamming O.J., Ank N., Paludan S.R., Nielsen A.L., Hartmann R.: 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
- [78] Żeromski J., Samara H., Mozer-Lisewska I.: Komórki dendrytyczne: czy wszystko o nich wiemy? *Postepy Biol. Kom.*, 2007; 34: 541–556

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.