第一與第三型干擾素於病毒感染期間阻礙肺臟上皮修復

論文: Major J, Crotta S, Llorian M, McCabe TM, Gad HH, Priestnall SL, Hartmann R, Wack A. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. Science. 2020 Aug 7;369(6504):712-717.

Speaker: Ming-Fa Chen (陳銘發) **Time:** 14:00~15:00, Dec. 02, 2020

Commentator: Prof. Shun-hua Chen (陳舜華 教授) **Place:** Room 601

Abstract:

I 型和 III 型干擾素是宿主識別病毒後產生的抗病毒細胞激素，是先天免疫不可或缺的重要角色，但過度的干擾素信號反應可能會為身體帶來些許的副作用。急性呼吸窘迫症或肺炎併發症是呼吸道病毒感染時最不樂見且致死率高的病程發展，其成因為病毒感染宿主時在其肺上皮造成屏障功能損害並增加了機會性病原體重複感染的易感性。為了從機制上理解干擾素如何發揮觀察到的抗增殖作用，作者藉由將 C57BL/6 小鼠感染流感病毒株後進行干擾素的處理，以及藉由將呼吸道上皮細胞 AEC 經干擾素處理後誘導其分化後進行增殖能力檢測、RNA 定序與生物路徑分析。實驗結果顯示 IFN-λ被發現具有最為顯著的抗增殖作用，並且發現 IFN-λ處理顯著降低了多纖毛細胞以及分泌性細胞分化相關基因的表達，意味著細胞分化的能力下降。腫瘤抑制蛋白 P53 是一種在細胞凋亡路徑上扮演重要的角色的蛋白，其可以誘導細胞凋亡和抑制細胞週期的發生。AEC 的生物路徑分析顯示在進行長時間的干擾素處理後將誘導細胞週期和細胞死亡的途徑發生，其中發現 IFN-λ誘導活化 P53 的上游基因 TP53 的上調，由此確定 IFN-λ誘導了 P53 途徑的發生。作者接著使用 WT 和 TP53 基因剃除小鼠進行感染和干擾素處理後發現調控細胞週期、細胞凋亡蛋白 GADD45γ和抑制細胞增殖和分化的 DUSP5 蛋白都有上調的現象，呼應前述 IFN-λ經由誘導 P53 路徑導致細胞死亡和阻滯分化。為了測量 IFN-λ對肺屏障功能的影響，作者在流感病毒感染小鼠的病程後期使用肺炎鏈球菌進行交叉感染並評估其存活。在只有免疫細胞帶有干擾素受體的嵌合鼠在細菌重複感染後具有較好的存活率。因此得出結論，在呼吸道病毒感染過程中，經過所有三種干擾素分型的處理後均會降低肺上皮的增殖，但只有內源性 IFN-λ會藉由誘導 P53 途徑損害修復導致屏障功能的危及以及對細菌重複感染的易感性增加。研究結論表明，在考慮將干擾素作為治療呼吸道病毒感染時的治療策略時，需要有效調節宿主干擾素反應，以及時機和持續時間的重要性。

References:

1. Broggi A, Ghosh S, Sposito B, Spreafico R, Balzarini F, Lo Cascio A, Clementi N, De Santis M, Mancini N, Granucci F, Zanoni I. Type III interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. Science. 2020 Aug 7;369(6504):706-712.
2. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. Nat Rev Microbiol. 2014 Apr;12(4):252-62.