

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.01244

IL28B 基因在 HCV 感染中的作用和应用前景

马柯, 张阿梅, 夏雪山

昆明理工大学生命科学与技术学院, 昆明 650500

摘要: 丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)是造成慢性肝炎、肝硬化乃至肝癌的主要原因之一, 严重威胁人类健康。宿主因素可影响HCV的感染、治疗效果和自然清除率。近期, 欧美多个研究组对自愈和经过治疗的慢性丙型肝炎患者进行了全基因组关联分析(Genome-wide association study, GWAS), 证明IL28B基因(编码IFN- λ 3)的单核苷酸多态位点(Single nucleotide polymorphism, SNP)影响HCV患者的治疗效果和自然清除率。IFN- λ 3 通过与其异源二聚受体IFN- λ R1·IL-10R2 结合进行信号传导, 上调干扰素刺激基因的表达, 进而发挥抗病毒、抑制肿瘤细胞生长以及免疫调节等生物学功能, 有望成为一种新型抗HCV药物。虽然IL28B基因SNP影响病毒清除的机制尚未清楚, 但其关联分析结果可作为HCV患者临床治疗的辅助指导, 对HCV患者进行IL28B基因遗传易感和功能研究将有助于该病的预防和治疗。

关键词: 丙型肝炎; IL28B基因; 治疗效果; 自然清除率

The function and application of the IL28B gene in HCV infection and treatment

MA Ke, ZHANG A-Mei, XIA Xue-Shan

Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

Abstract: Hepatitis C virus (HCV) is the etiological factor for Hepatitis C, which is one of the most important pathogenic factors of chronic liver diseases, cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. HCV infection brings great threat to human health. Host genetic background could impact HCV infection, viral clearance, and treatment. Recently, some genome-wide association studies (GWAS) of HCV patients were performed. The results showed that single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the IL28B gene, which encodes protein IFN- λ 3, are associated with viral clearance and treatment effectiveness of HCV patients who were cured by PEG-IFN α combined with ribavirin (RBV). IFN- λ 3 interacts with its receptor, a heterodimer (IFN- λ R1·IL-10R2), and upregulates the IFN-stimulated gene factors (ISGF). IFN- λ 3 plays roles in antiviral, antitumor, and immunoregulation, and thus it might become a potential drug for Hepatitis C treatment. However, the mechanism of the IL28B gene in HCV infection and treatment is unclear, and further studies are needed to reveal the

收稿日期: 2013-06-09; 修回日期: 2013-07-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81260248), 国家科技支撑计划项目(编号: 2011BAI15B01-21, 2012BAI39B01)和云南省、昆明理工大学人才培养项目(编号: 2010CI006、KKS201226148)资助

作者简介: 马柯, 硕士研究生, 专业方向: 分子病毒学。E-mail: make19880710@163.com

通讯作者: 张阿梅, 博士, 副教授, 研究方向: 疾病遗传学。E-mail: zam1980@yeah.net

夏雪山, 教授, 博士生导师, 研究方向: 分子病毒学。E-mail: oliverxia2000@aliyun.com

网络出版时间: 2013-9-9 18:57:48

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130909.1857.002.html>

veils and provide theoretical basis for developing a new antiviral drug in clinic.

Keywords: hepatitis C; the *IL28B* gene; response to treatment; viral clearance

丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)是 1989 年发现的导致非甲非乙型肝炎的主要病原体^[1]。HCV 属于黄病毒科丙型肝炎病毒属,基因组全长 9.6 kb,编码约 3 000 个氨基酸构成的多聚蛋白前体,在病毒自身编码蛋白酶和宿主信号肽酶共同作用下,修饰剪接形成 4 种结构蛋白(C、E1、E2 和 p7)和 6 种非结构蛋白(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B)^[2,3]。

全球约有 1.8 亿人感染 HCV,其中约 30% 的感染者可以通过自身免疫反应清除病毒,超过 70% 的感染者会发展成慢性感染,20% 的患者发展为肝硬化,约 5% 病人最终死于肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)。肝细胞癌是肝癌的主要类型,全球癌症死亡的第三大原因,严重威胁人类健康^[4]。目前治疗慢性丙型肝炎最常用的药物是聚乙二醇干扰素(PEG-IFN α)联合利巴韦林(Ribavirin, RBV),但该疗法具有明显的病毒基因型依赖性,不同基因型 HCV 患者对该种治疗方式的持续病毒学应答率(Sustained virological response, SVR)具有明显差异,部分患者在治疗过程中会出现流感样症状、疲乏、抑郁、皮疹、认知功能障碍等不良反应,不得不终止治疗,因此研发新型抗 HCV 药物迫在眉睫。

近 20 年,科研工作者一直致力于研究影响 HCV 感染、治疗和自然清除的因素,但对病毒基因型、病毒载量、宿主年龄、性别等与临床表型关系的分析未得到一致的结果。随着全基因组关联分析(Genome-wide association studies, GWAS)在疾病遗传易感研究领域的大量应用,越来越多的研究证明基因的单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)与疾病的发生、发展或疗效存在相关性^[5~7]。自从 2009 年通过大样本 GWAS 研究证实 *IL28B* 基因(编码 IFN- λ 3)的 SNP 与美国 HCV 感染人群的利巴韦林治疗效果相关后,越来越多关于 *IL28B* 与 HCV 感染及其作用机制的研究被开展。此外,IFN- λ 3 能够抑制包含 HCV 在内的多种病毒的复制^[8],因此其成为近几年抗病毒研究的热点,有望成为临床治疗 HCV 感染的新型药物。本文通过对 *IL28B* 基因

的生物学特性、其多态性在 HCV 感染中的作用、抗病毒感染的机制和未来临床应用的展望进行综述,以期能从多方面了解 *IL28B* 基因,从而进一步探讨其在 HCV 感染和治疗中的重要意义。

1 *IL28B* 基因及编码蛋白

2003 年,美国科学家 Kotenko^[9]和 Sheppard^[10]等首次发现 λ 型干扰素(即 Interferon- λ s, IFN- λ s),家族成员包括 IFN- λ 1、IFN- λ 2 和 IFN- λ 3(编码基因分别为 *IL29*、*IL28A* 和 *IL28B*)。近期又发现一种新的 λ 型干扰素家族成员暂定义为 IFN- λ 4^[11],其编码基因是由 *IL28B* 基因上游变异形成的。多序列比对分析结果显示:*IL28B* 与 *IL29* 和 *IL28A* 的氨基酸同源性分别为 81% 和 96%。*IL28B* 基因位于 19 号染色体(19q13.13),全长 1.34 kb,由 5 个外显子组成,编码的蛋白包括 22 个氨基酸的信号肽和 174 个氨基酸的成熟肽,相对分子质量约为 22 kDa,主要在单核细胞源树突状细胞(Monocyte derived dendrite cells, MD-DC)和外周血单核细胞(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)等抗原呈递细胞中表达。

IFN- λ 3 是 λ 类细胞因子家族成员之一, λ 类细胞因子具有独特的拓扑结构,由 6 个二级结构构成,分别命名为 A ~ F^[12]。除结构 B 外,其他均属于 α 螺旋结构,A、C、D、F 形成四螺旋束,构成核心部分。7 个半胱氨酸存在于 IFN- λ 3 中,其中 6 个半胱氨酸形成分子内二硫键,另外一个半胱氨酸(Cys-48)形成分子间二硫键将两个 IFN- λ 3 分子连在一起。Gad 等^[13]通过比较 C- α 原子的均方根偏差(Root mean square deviation, r.m.s.d)发现:相比于 α 型干扰素(IFN- α),IFN- λ 3 在晶体结构上更类似白细胞介素(Interleukin)10(IL-10)家族,无论是单体的 IL-22 和 IL-19 还是多聚体的 IL-10,它们与 IFN- λ 3 具有相同的折叠结构。

2 *IL28B* 基因多态性在 HCV 感染中的作用

HCV 感染可导致两种不同的临床结果:约 30%

的患者可自发清除体内病毒, 形成较强的免疫力抵御再次感染; 其余 70% 患者成为 HCV 感染者。HCV 感染者中仅半数可通过 PEG-IFN/RBV 的方法成功治愈, 不能治愈的患者逐渐发展成慢性丙型肝炎, 进而引发肝硬化甚至肝癌。近 20 年, 研究者利用候选基因筛选或评估易感人群特征等方法来研究与 HCV 治疗效果相关的宿主因素, 如性别、年龄、种族等, 但在不同人群未能得到一致的研究结果^[14,15]。随着 GWAS 技术的广泛应用, 对 HCV 感染人群的 GWAS 研究也得到了大量开展。

2.1 *IL28B* 基因多态性与慢性丙型肝炎患者的治疗应答相关

Ge 等^[16]在 2009 年首先进行了 HCV 感染者的 GWAS 研究, 通过对不同种族背景并且接受 PEG-IFN/RBV 治疗的 1 600 多名慢性丙型肝炎患者进行研究, 发现位于 *IL28B* 基因上游 3 kb 的多态位点 (即 rs12979860) 与持续病毒学应答 (Sustained virologic response, SVR) 密切相关。结果显示在欧洲 HCV 感染人群中这种相关性强于非洲 HCV 感染人群, 这也解释了非裔和欧裔美国 HCV 感染者存在 SVR 差异的原因。随后, 多个研究组针对不同 HCV 感染者进行了大量研究(表 1), 包括中国北方汉族人、日本人、澳大利亚人、欧裔和非裔美国人和瑞士人^[17-20]。研究结果均证明 rs8099917 与药物治疗效果相关, 该位点与 Ge 等报道的 rs12979860 连锁不平衡。由于调查对象的差异, 各研究组均有独特的发现。Suppiah 等^[18]分析了覆盖 *IL29*、*IL28A* 和 *IL28B* 基因簇的 20 个 SNPs 的关系, 发现由 rs12980275、rs8105790、rs8103142、rs10853727、rs8109886 和 rs8099917 构成的单倍型与 HCV 患者的治疗效果相关。Tanaka 等^[19]的研究也得到了相似的结果: 由 rs8105790、rs11881222、rs8103142、rs28416813、rs4803219、rs8099917 和 rs7248668 构成的单倍型可影响患者治疗效果。总之, *IL28B* 基因多态性与治疗应答有相关性, 但是这种相关性存在种族差异, 进而影响了不同 HCV 感染人群的治疗应答效果。

虽然在多个人群中证明 *IL28B* 基因多态性与 HCV 治疗效果相关, 但仅在 1 型 HCV 感染者中得到重复验证, 而非 1 型 HCV 患者的宿主遗传相关性研究未得到一致结果^[20-25]。Rauch 等^[20]研究发现 *IL28B* 基因多态性与 HCV 2/3 型患者治疗效果间具有一定

的相关性, 但不具有统计学意义。2010 年, Mangia 等^[22]通过对 268 名 2 型 (N=213) 和 3 型 (N=55) HCV 患者的 *IL28B* 基因进行研究, 发现 SNP rs12979860 与未获得快速病毒学应答 (Rapid virologic response, RVR) 的 HCV 患者的 SVR 相关。同年, McCarthy 等^[23]对 178 名白种人和 53 个非裔美国人 (1 型 HCV 患者为 186 人, 2 型和 3 型 HCV 患者为 45 人) 进行 PEG-IFN/RBV 治疗, 分析 rs12979860 对其治疗效果的影响。结果发现 rs12979860 的多态性与各类型 HCV 感染者的 SVR 都有相关性, 但在 1 型 HCV 感染者中影响最明显。2012 年, Rembeck 等^[24]对 314 名 2 型和 3 型 HCV 患者的肝组织活体穿刺样本和 rs12979860 的基因型进行相关性分析, 发现该位点多态性与 3 型 HCV 感染者肝组织病理损伤程度有关, 表明 *IL28B* 遗传多态性对 2 型和 3 型 HCV 患者的影响存在差异。而另外两个课题组针对 HCV 患者开展的 GWAS 研究未发现 *IL28B* 基因多态性影响 HCV 2/3 型感染者治疗效果^[21, 25]。不同基因型 HCV 患者 *IL28B* 基因多态性与治疗应答之间的相关性差异较大, 产生这种差异的具体机制目前尚未明确。

IL28B 基因多态性在不同种族、不同 HCV 基因型的慢性丙型肝炎患者中被证明与治疗效果相关, 但这一结果仅针对聚乙二醇干扰素 (PEG-IFN α) 联合利巴韦林治疗的患者。PEG-IFN/RBV 联合治疗对全球普遍流行的 1 型 HCV 患者的 SVR 不到 50%, 并且具有较明显的临床副作用。目前由 PEG-IFN/RBV 和直接抗病毒药物 (Direct-acting antiviral agents, DAAs) 组成的三重疗法成为新的治疗方式。第一类批准上市的治疗慢性丙型肝炎的 DAA 为蛋白酶抑制剂 (Boceprevir 和 Telaprevir), 这类药物对 HCV 病毒的 NS3/4A 丝氨酸蛋白酶具有抑制作用, 进而发挥抗病毒功能^[26]。研究表明在携带 *IL28B* 非保护性等位基因的患者中, 采取 DAA 疗法的效果尤其明显, 而对于具有 *IL28B* 保护基因型的感染者, DAA 的治疗方法似乎更适用于短期治疗^[27]。这表明 *IL28B* 基因多态性仍能够影响三重疗法的治疗效果, 但是可能直接抗病毒药物的功效减弱了两者间的相关性。

2.2 *IL28B* 基因多态性影响 HCV 的自然清除

Thomas 等^[28]对不同种族 HCV 患者的 rs12979860 进行基因型分析, 结果发现基因型 CC 与 HCV 的自然清除相关。rs12979860 位点 CC 基因型

表 1 GWAS 研究报道的 *IL28B* 基因附近 SNP 位点与 HCV 患者治疗应答的关系

研究者	SNP	位置 ^a	野生型/风险等位基因	人群(风险等位基因频率)	HCV 基因型	参考文献
Ge 等	rs12979860	-3 kb	C/T	欧裔-美国人(30%) 西班牙人(40%) 非裔-美国人(60%)	1	[16]
Tanaka 等	rs12980275	+2.5 kb	A/G	日本(15%)	1	[19]
	rs8099917	-7.5 kb	T/G	日本(12%)	1	
Rauch 等	rs8099917	-7.5 kb	T/G	瑞士(17%)	1、2、3、4	[20]
Suppiah 等	rs8099917	-7.5 kb	T/G	澳大利亚(27%)	1	[18]
Shi 等	rs12979860	-3 kb	C/T	中国北方汉族(4.49%)	1	[17]
Lunge 等	rs12979860	-3 kb	C/T	巴西(38.4%)	1、2、3	[32]
Rembeck 等	rs12979860	-3 kb	C/T	高加索(51.9%)	2、3	[24]

注：^a SNP相对于*IL28B*基因的大概位置：-表示位于*IL28B*基因上游；+表示位于 *IL28B*基因下游。

患者的HCV自发清除率是CT型和TT型的3倍；非裔感染者的自发清除率远低于欧裔感染者。随后，很多学者在不同人群中开展相关研究，均发现该SNP的CC型在自愈HCV感染者中具有较高频率^[21, 29]。rs12979860的等位基因分布频率存在人群差异(图1)，对HCV患者具有保护作用的C等位基因型在亚洲人群中分布频率最高，美洲次之，非洲最低^[16, 28]，这也部分解释了HCV的自然清除率存在种族差异的原因。Rauch等^[20]的研究结果显示与治疗应答相关的SNP位点rs8099917也与HCV的自然清除相关。

以上研究表明，*IL28B*基因多态性不仅参与HCV患者的治疗应答效果，还影响其自身的病毒清除率，这些关联性研究多集中在单纯感染HCV的患者中，而HCV患者容易并发其他病毒感染特别是自身免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus,

HIV)。由于HIV和HCV传播途径相似，HIV的感染通过增加HCV病毒载量和破坏宿主的免疫系统使HCV感染变得更加复杂^[30]，但是仍有超过25%的HIV和HCV共感染者可以自发清除体内HCV^[31]。*IL28B*基因多态性是否也会影响这类患者的治疗和病毒清除呢？一些学者对此进行了研究。Thomas等^[28]对自发清除病毒的共感染者的研究表明，HIV的共感染并未改变rs12979860在HCV自身清除方面的影响。Rauch等^[20]也发现即使在HCV和HIV共感染的患者中，rs8099917仍与HCV的宿主清除率相关，并且在单独感染HCV和共感染人群中无显著差异。随后，Lunge等^[32]在巴西人中证实了上述结论。在经过PEG-IFN/RBV联合用药治疗的HIV和HCV共感染者中，rs12979860的CC基因型在1型和4型感染者中更易产生SVR^[25]。这些研究提示*IL28B*基因多态性在HCV与HIV共染的患者中仍与HCV的治疗效果和宿主自身清除率有关。

自从证明*IL28B*基因的多态性与HCV患者的病毒自身清除和药物治疗相关后，学者们对其是否能影响其他病毒感染产生兴趣并开展了一些研究。Martin等^[33]分别在乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)和HIV感染者中对*IL28B*基因的SNP位点rs12979860进行分析，结果未发现其基因型或等位基因型与该类患者治疗效果存在相关性。近期，Kim等^[34]对HBV感染者的研究结果显示，*IL28B*基因的多态性与HBV患者的自身病毒清除相关。而Holmes等^[35]的研究指出，*IL28B*基因多态性不能预测HBV患者的治疗效果。这些研究提示，*IL28B*基因多态性可能

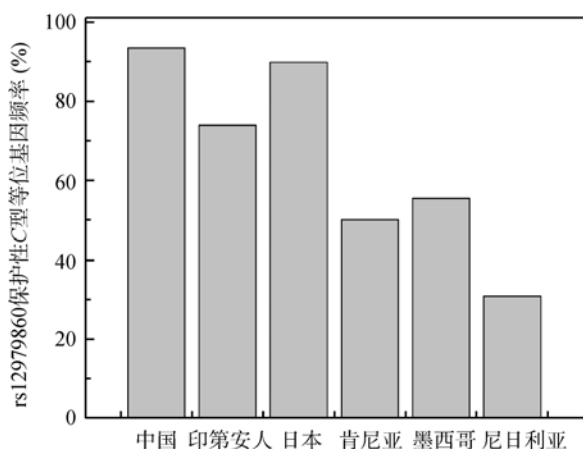


图 1 rs12979860 保护性等位基因 C 在不同人群中的频率分布

对除HCV外的其他病毒感染具有一定的影响作用,但是由于病毒种类的不同,其影响方式存在差异。

2.3 *IL28B* 基因多态性可能影响 IFN- λ s 的表达

到目前为止, *IL28B* 基因多态性是否影响 IFN- λ s 表达的相关研究未得到一致的结果。Langhans等^[36] 研究结果提示rs12979860 位点保护性基因型CC的人群中,外周血细胞中*IL28A*、*IL28B*和*IL29* 有较高的 mRNA表达水平,而Ge等^[16]的研究却未得到相同的结论。此外,两个研究组分别发现携带rs8099917 基因型GG或TG的患者中,IFN- λ 2 和IFN- λ 3 在外周血细胞中表达水平较低^[18,19]。随后,Honda等^[37]对慢性丙型肝炎患者肝组织的rs8099917 进行分析,未发现*IL28B*基因 mRNA表达水平在该位点不同基因型间有明显差异。目前,这些SNP如何影响*IL28B*基因的表达并不清楚,可能由于这些SNP位点位于*IL28B*基因启动子的上游,其基因型差异影响了*IL28B*基因启动子的功能,进而影响了*IL28B*基因的表达水平,但具体作用机制还需进一步研究^[36]。

3 IFN- λ 3 在丙型肝炎病毒感染中的作用

IFN- λ 3 在人体各组织中广泛存在,病毒能够诱导其表达,主要由单核细胞来源的树突状细胞分泌^[38,39],但肝组织中由何种细胞表达尚不清楚。IFN- λ 3 具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等生物学活性^[40-42]。IFN- λ 3 的受体是一种异源二聚体构成的细胞因子受体,由IL-10R β (又称IL-10R2 或CRF2-4)和IL-28R α (又称IFN- λ R1 或CRF2-12)组成^[43]。IL-10R2 属辅助亚基在多种细胞中表达,也是IL-10、IL-22、IL-26 受体的组成部分,但IFN- λ R1 是IFN- λ 3 受体的特有成分,决定受体与IFN- λ 3 的特异性结合,表达范围有限^[44]。正由于IFN- λ R1 的组织特异性,使病毒不易对IFN- λ 3 产生耐受,并且降低了其副作用,因此极具成为临床抗病毒药物的潜力。

当受到外界刺激的情况下,IFN- λ 3 与受体结合后导致结构发生改变,使其偶联的蛋白激酶Jak1 和Tyk2 激活^[45,46]。信号传导及转录激活因 1 和 2(Signal transducers and activators of transcription, STAT)蛋白C端的丝氨酸和酪氨酸残基被活化的激酶磷酸化,磷酸化的STAT1 和STAT2 与带有SH2(Src homology 2)结构域的干扰素调节因子 9(Interferon regulatory

factor 9, IRF9)异源结合形成干扰素刺激基因因子(IFN-stimulated gene factor 3, ISGF3),后者进入细胞核内与含有干扰素刺激基因(IFN-stimulated gene, ISG)启动子的干扰素刺激应答元件(IFN-stimulated response element, ISRE)相互作用,从而上调ISGs的表达,如双链RNA激活的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Double-stranded RNA dependent protein kinase, PKR), 2'-5' 寡聚腺苷酸合成酶(2'-5' oligoadenylate synthetase, OAS)和抗粘病毒因子 1(Myxovirus resistance 1, Mx1 或MxA)。其中PKR在信号转导、细胞增殖、分化及凋亡过程中发挥重要作用;OAS系统可以激活内源性核糖核酸酶 L(Ribonuclease L, RNaseL),导致病毒单链RNA的降解;MxA蛋白则通过削弱细胞内病毒的运输达到阻碍病毒复制的目的^[47]。Zhang等^[46]通过细胞水平实验,证实了IFN- λ 3 启动JAK-STATs信号通路,上调OAS-1 和MxA的表达进而发挥抗HCV的作用,其作用方式与I型干扰素(IFN- α)相似。其他研究组的体外实验结果也表明IFN- λ 3 触发机体固有免疫应答抑制HCV复制^[48]。此外,IFN- λ 3 还可能通过其他胞内通路发挥抗病毒生物学功能^[49]。目前,有关IFN- λ 3 的抗病毒研究还处于体外实验阶段,如未来要将其应用于临床HCV患者的治疗,还需要研究者们进行大量的动物实验和临床前实验研究。

4 临床应用与展望

*IL28B*基因的多态性研究为预测HCV患者治疗后SVR的产生和自身病毒清除能力提供了重要的参考信息,也为IFN- λ 3 应用于临床抗病毒治疗提供了理论依据。由于*IL28B*基因SNP位点的基因型不能完全预测SVR和自身病毒清除率,HCV的治疗不能单纯依赖于宿主*IL28B*基因的多态性,因此其对HCV患者的最终治疗效果需要进一步的临床验证。众多研究表明IFN- α 可以诱导产生IFN- λ s,并且两者在抗病毒功能方面具有协同作用^[50-52],因此IFN- α 、IFN- λ 3 和利巴韦林及蛋白酶抑制剂联合用药将可能成为更有效治疗HCV的方式。尽管*IL28B*基因型影响HCV治疗及其自身清除的具体机制目前尚未清楚,但随着生物信息学、分子生物学和基因工程等技术的日趋发展、成熟和完善以及临床研究的不断深入,不久的将来*IL28B*的研究必将为生命科学和生物制

药产业的发展注入新鲜血液, 更好的为人类健康服务。

参考文献(References):

- [1] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989, 244(4902): 359–362. [\[DOI\]](#)
- [2] Kang SM, Choi SH, Park CY, Kim MH, Kim TK, Park JM, Koh MS, Kang HJ, Hwang SB. Monoclonal antibody recognizing N-terminal epitope of hepatitis C virus non-structural 5B inhibits viral RNA replication. *J Viral Hepat*, 2008, 15(4): 305–313. [\[DOI\]](#)
- [3] Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*, 2004, 39(1): 5–19. [\[DOI\]](#)
- [4] Hatziapostolou M, Polytaichou C, Aggelidou E, Drakaki A, Poultsides GA, Jaeger SA, Ogata H, Karin M, Struhl K, Hadzopoulou-Cladaras M, Iliopoulos. An HNF4 α -miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis. *Cell*, 2011, 147(6): 1233–1247. [\[DOI\]](#)
- [5] Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, Struwing JP, Morrison J, Field H, Luben R, Wareham N, Ahmed S, Healey CS, Bowman R, Meyer KB, Haiman CA, Kolonel LK, Henderson BE, Le Marchand L, Brennan P, Sangrajrang S, Gaborieau V, Odefrey F, Shen CY, Wu PE, Wang HC, Eccles D, Evans DG, Peto J, Fletcher O, Johnson N, Seal S, Stratton MR, Rahman N, Chenevix-Trench G, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelsson CK, Garcia-Closas M, Brinton L, Chanock S, Lissowska J, Peplonska B, Nevanlinna H, Fagerholm R, Eerola H, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Hunter DJ, Hankinson SE, Cox DG, Hall P, Wedren S, Liu JJ, Low YL, Bogdanova N, Schurmann P, Dork T, Tollenaar RA, Jacobi CE, Devilee P, Klijn JG, Sigurdson AJ, Doody MM, Alexander BH, Zhang JH, Cox A, Brock IW, MacPherson G, Reed MW, Couch FJ, Goode EL, Olson JE, Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Uitterlinden A, Rivadeneira F, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Hopper JL, McCredie M, Southey M, Giles GG, Schroen C, Justenhoven C, Brauch H, Hamann U, Ko YD, Spurdle AB, Beesley J, Chen XQ, Mannermaa A, Kosma VM, Kataja V, Hartikainen J, Day NE, Cox DR, Ponder BA. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*, 2007, 447(7148): 1087–1093. [\[DOI\]](#)
- [6] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007, 316(5826): 889–894. [\[DOI\]](#)
- [7] Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, Erdos MR, Stringham HM, Chines PS, Jackson AU, Prokunina-Olsson L, Ding CJ, Swift AJ, Narisu N, Hu TL, Pruim R, Xiao R, Li XY, Conneely KN, Riebow NL, Sprau AG, Tong M, White PP, Hetrick KN, Barnhart MW, Bark CW, Goldstein JL, Watkins L, Xiang F, Saramies J, Buchanan TA, Watanabe RM, Valle TT, Kinnunen L, Abecasis GR, Pugh EW, Doheny KF, Bergman RN, Tuomilehto J, Collins FS, Boehnke M. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*, 2007, 316(5829): 1341–1345. [\[DOI\]](#)
- [8] Kanda T, Wu S, Kiyohara T, Nakamoto S, Jiang X, Miyamura T, Imazeki F, Ishii K, Wakita T, Yokosuka O. Interleukin-29 suppresses hepatitis A and C viral internal ribosomal entry site-mediated translation. *Viral Immunol*, 2012, 25(5): 379–386. [\[DOI\]](#)
- [9] Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen M, Shah NK, Langer JA, Sheikh F, Dickensheets H, Donnelly RP. IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 69–77. [\[DOI\]](#)
- [10] Sheppard P, Kindsvogel W, Xu WF, Henderson K, Schlutsmeyer S, Whitmore TE, 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 FJ, Tackett M, Krivan W, McKnight G, Clegg C, Foster D, Klucher KM. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 63–68. [\[DOI\]](#)
- [11] Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, Pfeiffer RM, Park H, Dickensheets H, Hergott D, Porter-Gill P, Mumy A, Kohaar I, Chen S, Brand N, Tarway M, Liu L, Sheikh F, Astemborski J, Bonkovsky HL, Edlin BR, Howell CD, Morgan TR, Thomas DL, Rehermann B, Donnelly RP, O'Brien TR. A variant upstream of IFNL3 (*IL28B*) creat-

- ing a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat Genet*, 2013, 45(2): 164–171. [\[DOI\]](#)
- [12] Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev*, 2004, 202(1): 8–32. [\[DOI\]](#)
- [13] Gad HH, Dellgren C, Hamming OJ, Vends S, Paludan SR, Hartmann R. Interferon- λ is functionally an interferon but structurally related to the interleukin-10 family. *J Biol Chem*, 2009, 284(31): 20869–20875. [\[DOI\]](#)
- [14] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 2009, 361(6): 580–593. [\[DOI\]](#)
- [15] Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med*, 2004, 350(22): 2265–2271. [\[DOI\]](#)
- [16] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 2009, 461(7262): 399–401. [\[DOI\]](#)
- [17] Shi XD, Pan Y, Wang ML, Wang DS, Li WY, Jiang T, Zhang P, Chi XM, Jiang YF, Gao YH, Zhong J, Sun B, Xu DM, Jiang J, Niu JQ. *IL28B* genetic variation is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus, treatment response, serum IL-28B levels in Chinese population. *PLoS ONE*, 2012, 7(5): e37054. [\[DOI\]](#)
- [18] Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. *IL28B* is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1100–1104. [\[DOI\]](#)
- [19] 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- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1105–1109. [\[DOI\]](#)
- [20] 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 JF, Furrer H, Gunthard HF, Heim M, Hirschel B, Malinverni R, Moradpour D, Müllhaupt B, Witteck A, Beckmann JS, Berg T, Bergmann S, Negro F, Telenti A, Bochud PY. Genetic variation in *IL28B* is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*, 2010, 138(4): 1338–1345.e7. [\[DOI\]](#)
- [21] Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Abad-Molina C, Romero-Gómez M, Barroso N, Aguilar-Reina J, Núñez-Roldán A, González-Escribano MF. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology*, 2010, 52(1): 33–37. [\[DOI\]](#)
- [22] Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, Shianna KV, Mottola L, Petruzzellis D, Bacca D, Carretta V, Minerva N, Goldstein DB, McHutchison JG. An *IL28B* polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology*, 2010, 139(3): 821–827.e1. [\[DOI\]](#)
- [23] McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, Tillmann HL, Muir AJ, McHutchison JG. Replicated association between an *IL28B* gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology*, 2010, 138(7): 2307–2314. [\[DOI\]](#)
- [24] Rembeck K, Alsiö Å, Christensen PB, Färkkilä M, Langeland N, Buhl MR, Pedersen C, Morch K, Westin J, Lindh M, Hellstrand K, Norkrans G, Lagging M. Impact of *IL28B*-related single nucleotide polymorphisms on liver histopathology in chronic hepatitis C genotype 2 and 3. *PLoS ONE*, 2012, 7(1): e29370. [\[DOI\]](#)
- [25] Rallón NI, Naggie S, Benito JM, Medrano J, Restrepo C, Goldstein D, Shianna KV, Vispo E, Thompson A, McHutchison J, Soriano V. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*, 2010, 24(8): F23–F29. [\[DOI\]](#)
- [26] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2011, 364(25): 2405–2416. [\[DOI\]](#)

- [27] Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP, SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2011, 364(13): 1195–1206. [\[DOI\]](#)
- [28] Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge DL, O'Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G, Goedert JJ, Kirk GD, Donfield SM, Rosen HR, Tobler LH, Busch MP, McHutchison JG, Goldstein DB, Carrington M. Genetic variation in *IL28B* and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 2009, 461(7265): 798–801. [\[DOI\]](#)
- [29] Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, Lokhnygina Y, Kullig U, Göbel U, Capka E, Wiegand J, Schiefke I, Güthoff W, Grungreiff K, König I, Spengler U, McCarthy J, Shianna KV, Goldstein DB, McHutchison JG, Timm J, Nattermann J. A polymorphism near *IL28B* is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1586–1592.e1. [\[DOI\]](#)
- [30] Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. Care of patients co-infected with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*, 2007, 21(9): 1073–1089. [\[DOI\]](#)
- [31] Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. *IL28B* and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 1865–1876. [\[DOI\]](#)
- [32] Lunge VR, da Rocha DB, Beria JU, Tietzmann DC, Stein AT, Simon D. *IL28B* polymorphism associated with spontaneous clearance of hepatitis C infection in a Southern Brazilian HIV type 1 population. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, 28(2): 215–219. [\[DOI\]](#)
- [33] Martin MP, Qi Y, Goedert JJ, Hussain SK, Kirk GD, Hoots WK, Buchbinder S, Carrington M, Thio CL. *IL28B* polymorphism does not determine outcomes of hepatitis B virus or HIV infection. *J Infect Dis*, 2010, 202(11): 1749–1753. [\[DOI\]](#)
- [34] Kim SU, Song KJ, Chang HY, Shin EC, Park JY, Kim do Y, Han KH, Chon CY, Ahn SH. Association between *IL28B* polymorphisms and spontaneous clearance of hepatitis B virus infection. *PLoS ONE*, 2013, 8(7): e69166. [\[DOI\]](#)
- [35] Holmes JA, Nguyen T, Ratnam D, Heerasing NM, Tehan JV, Bonanzinga S, Dev A, Bell S, Pianko S, Chen R, Visvanathan K, Hammond R, Iser D, Rusli F, Sievert W, Desmond PV, Bowden DS, Thompson AJ. *IL28B* genotype is not useful for predicting treatment outcome in Asian chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon- α . *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(5): 861–866. [\[DOI\]](#)
- [36] Langhans B, Kupfer B, Braunschweiger I, Arndt S, Schulte W, Nischalke HD, Nattermann J, Oldenburg J, Sauerbruch T, Spengler U. Interferon-lambda serum levels in hepatitis C. *J Hepatol*, 2011, 54(5): 859–865. [\[DOI\]](#)
- [37] Honda M, Sakai A, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Nakamura M, Shirasaki T, Horimoto K, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M, Kaneko S. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 499–509. [\[DOI\]](#)
- [38] Sirén 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(4): 1932–1937. [\[DOI\]](#)
- [39] Coccia EM, Severa M, Giacomini E, Monneron D, Remoli ME, 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(3): 796–805. [\[DOI\]](#)
- [40] Sato A, Ohtsuki M, Hata M, Kobayashi E, Murakami T. Antitumor activity of IFN- λ in murine tumor models. *J Immunol*, 2006, 176(12): 7686–7694. [\[DOI\]](#)
- [41] Mennechet FJD, Uzé G. Interferon- λ -treated dendritic cells specifically induce proliferation of FOXP3-expressing suppressor T cells. *Blood*, 2006, 107(11): 4417–4423. [\[DOI\]](#)
- [42] Li W, Lewis-Antes A, Huang J, Balan M, Kotenko SV. Regulation of apoptosis by type III interferons. *Cell Prolif*, 2008, 41(6): 960–979. [\[DOI\]](#)
- [43] Kotenko SV. The family of IL-10-related cytokines and their receptors: related, but to what extent? *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13(3): 223–240. [\[DOI\]](#)
- [44] Witte K, Gruetz G, Volk HD, Looman AC, 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 target cells of type III interferons. *Genes Immun*, 2009, 10(8): 702–714. [\[DOI\]](#)
- [45] Dumoutier L, Tounsi A, Michiels T, Sommereyns C, Kotenko SV, Renauld JC. Role of the interleukin (IL)-28 receptor tyrosine residues for antiviral and antiproliferative

- activity of IL-29/interferon- λ 1: similarities with type I interferon signaling. *J Biol Chem*, 2004, 279(31): 32269–32274. [\[DOI\]](#)
- [46] Zhang LL, Jilg N, Shao RX, Lin WY, Fusco DN, Zhao H, Goto K, Peng LF, Chen WC, Chung RT. *IL28B* inhibits hepatitis C virus replication through the JAK-STAT pathway. *J Hepatol*, 2011, 55(2): 289–298. [\[DOI\]](#)
- [47] 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(2): 109–118. [\[DOI\]](#)
- [48] Cheng M, Si YH, Yang Y, Liu XY, Gong QL, Zhao J, Niu YQ, Li X, Jin Q, Yang W. Recombinant human interleukin 28B: anti-HCV potency, receptor usage and restricted cell-type responsiveness. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(5): 1080–1087. [\[DOI\]](#)
- [49] Renauld JC. Class II cytokine receptors and their ligands: key antiviral and inflammatory modulators. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(8): 667–676. [\[DOI\]](#)
- [50] Zitzmann K, Brand S, Baehs S, Göke B, Meinecke J, Spöttl G, Meyer H, Auernhammer CJ. Novel interferon- λ s induce antiproliferative effects in neuroendocrine tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 344(4): 1334–1341. [\[DOI\]](#)
- [51] Ank N, West H, Bartholdy C, Eriksson K, Thomsen AR, Paludan SR. 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(9): 4501–4509. [\[DOI\]](#)
- [52] Li QH, Kawamura K, Ma GY, Iwata F, Numasaki M, Suzuki N, Shimada H, Tagawa M. Interferon- λ induces G1 phase arrest or apoptosis in oesophageal carcinoma cells and produces anti-tumour effects in combination with anti-cancer agents. *Eur J Cancer*, 2010, 46(1): 180–190. [\[DOI\]](#)

• 综合信息 •

《沿着人类祖先迁徙的脚印旅行》一书出版

对于人类起源和迁徙这类人们很感兴趣的问题，深入浅出的科普书是十分需要但又不易写好的。作为一位遗传学家，褚嘉祐先生早在 1998 年就在国际权威杂志《美国科学院学报》(PNAS) 首次发表关于东亚人起源的论文“**中国人群的遗传关系**”，是最早关于东亚人起源于非洲的论文之一。论文得到包括《自然》杂志的长篇引述和评论，引起较大反响。2000 年在我国《遗传》杂志发表了“**现代人类的起源和迁移：来自母性遗传的证据**”一文。多年来基于学术交流的机会和个人爱好，他曾到过包括南北极、复活节岛等七大洲 70 多个国家和地区，写了大量的旅行笔记、拍摄了很多人文和自然景观的照片。在介绍这些地方色彩缤纷的自然风景和绚丽多彩的人文历史、宗教民俗的同时，始终以人类起源和迁徙为主线，将分子遗传学在人类起源和迁徙研究中的成果和应用融入其中，使读者在引人入胜的图文享受中，既获得现代科学知识，又可与作者一同思考“我们是谁，我们从哪儿来”这一亘古问题，并对相关研究课题的国内外研究进展，甚至不同观点的争议有所了解。

有关人类起源和迁徙问题的科普书，长期以来不是过于专业、充满术语，使一般读者感到枯燥；就是一味猎奇，人云亦云，以讹传讹。本书图文并茂、语言通俗易懂，兼顾理论性和趣味性，写作主题不失严肃。作者在描述亲身旅行经历，介绍自然风景、人文历史、宗教民俗的同时，提出人类起源和迁徙的相关问题，在对遗传知识讲解和分析基础上，介绍国内外有关现代人类起源和迁徙研究的工作，包括研究思路、结果及影响，以及不同观点的争议。读者在轻松阅读中即获得现代生命科学知识的熏陶。适合生命科学领域的大中专学生阅读，也适合对旅行、对人类遗传学感兴趣的普通读者阅读。本书包括 7 大洲的精彩游记和 170 多幅摄于世界各地的照片。

《沿着人类祖先迁徙的脚印旅行》一书(20 万字)已于 2013 年 9 月由上海科学技术出版社出版，书号：ISBN978-7-5478-1626-4，定价 29.8 元。全国各大新华书店和当当网、卓越网等网站有售。