

## Role of Type I Interferon during Bacterial Infection

Chan-Ki Min<sup>1,2</sup>, Myung-Sik Choi<sup>1</sup>, Ik-Sang Kim<sup>1</sup> and Nam-Hyuk Cho<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology and Immunology, <sup>2</sup>Department of Biomedical Science, Seoul National University College of Medicine, <sup>3</sup>Institute of Endemic Disease, Seoul National University Medical Research Center and Bundang Hospital, Seoul, Korea

Type 1 Interferons (T1 IFN) play a pivotal role in innate immune responses against viral infection. Recently, this anti-viral cytokines are shown to be induced during bacterial infections via activation of various pattern recognition receptors (PRRs) including Toll-like receptors, RIG-I-like receptors, or NOD-like receptors. Signaling mediators such as MyD88, TRIF, MAVS, STING, or RIP2 of the receptor signaling pathways are also involved in T1 IFN responses depending on the bacterial species and their ligands. However, role of T1 IFN in anti-bacterial immunity is still obscure and its effect on immunological pathogenesis during bacterial infection has been controversial. It has been reported that T1 IFN could provide protective effect on several bacterial infections but it also aggravates pathogenic situation during some intracellular pathogens or secondary bacterial infection after respiratory viral infection. Here, we summarize recent findings how T1 IFN is induced by various bacterial pathogens and discuss the potential effect of T1 IFN responses on immune responses against bacterial infection.

**Key Words:** Type 1 interferon, Bacterial infection, Immunopathogenesis, Signal transduction

1형 인터페론(Type 1 interferon, T1 IFN)은 1957년 Alick Issac과 Jean Lindenmann에 의해서 항바이러스 작용이 보고된 이후로 지난 약 60여년간 연구가 활발히 진행되어 왔다 (1). 인터페론은 결합하는 수용체의 유형에 따라 1, 2, 3형의 세 가지 종류로 나눌 수 있으며, 1형 인터페론으로는 IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\omega$ , - $\kappa$ , - $\epsilon$ 이 속하고, IFN- $\gamma$ 와 IFN- $\lambda$ 가 각각 2형과 3형에 속한다. 1형 인터페론은 항바이러스 작용을 유도하는 선천면역반응 매개인자로 그 기능이 잘 알려져 있고, 2형 인터페론은 T세포에 의한 적응면역반응을 매개하는 것이 알려져 있지만, 3형 인터페론의 기능에 대해서는 연구가 시작되고 있는 상황이다 (1).

1형 인터페론은 다양한 병원체 특이분자 인지 수용체

들(pattern recognition receptors, PRR)에 의해서 리간드들이 인지되어 유도되는 신호전달체계의 활성화를 통해 최종적으로 전사인자인 NF- $\kappa$ B와 interferon regulatory factors (IRFs)가 활성화되면 그 발현이 개시된다 (2). 생체 내 발현 초기에는 인산화된 IRF-3 전사인자가 중요하게 작용하여 IFN- $\alpha$ 와 IFN- $\beta$ 의 전사를 유도하는데, 사람에서는 IFN- $\alpha$ 2가, 생쥐에서는 IFN- $\alpha$ 4가 가장 먼저 생산 분비되는 것으로 알려져 있다 (3). 분비된 1형 인터페론들은 1형 인터페론 수용체에 의해 결합하고, JAK-STAT 신호전달 경로 활성화를 통해 전사인자인 STAT1과 STAT2의 인산화와 이형이량체(heterodimer) 형성을 유도한다. STAT1/2는 이어서 IRF-9과 결합하여 IFN-stimulated response elements

Received: November 10, 2014/ Revised: November 17, 2014/ Accepted: November 19, 2014

\*Corresponding author: Nam-Hyuk Cho, Ph.D. Department of Microbiology and Immunology, Seoul National University College of Medicine, Seoul 110-799, Korea.

Phone: +82-2-740-8392, Fax: +82-2-743-0881, e-mail: chonh@snu.ac.kr

\*\*This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF-2013R1A2A2A01007299) and Seoul National University Bundang Hospital.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

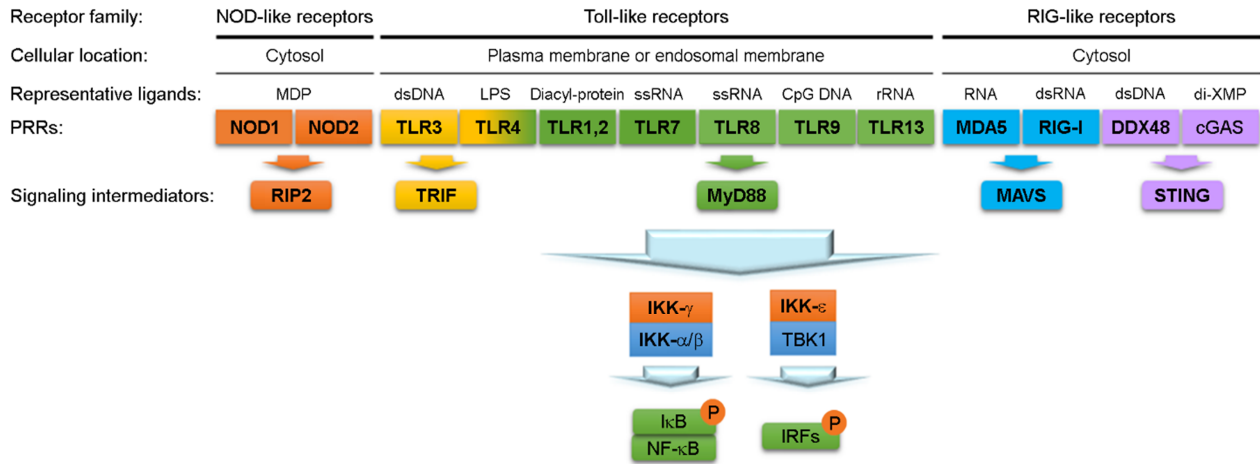


Figure 1. Signaling pathways for T1 IFN induction during microbial infection.

(ISREs)에 결합하여 여러 가지 IFN-stimulated genes (ISGs)의 발현을 유도한다 (4).

1형 인터페론에 의해 발현이 유도되는 ISG들은 현재까지 150여개 이상의 유전자들이 확인되고 있으며, 항바이러스 작용에 중요한 역할을 할 것으로 생각되어 있으나 (1), 아직 대부분의 유전자들이 어떤 작용을 하는 지 밝혀지지 않았다. 항바이러스 기능이 잘 알려진 ISG들에는 ISG15로 알려진 Mx 단백질, RNaseL, PKR 등이 있으며, 최근 밝혀진 ADAR1 deaminase, APOBEC, ISG20 exonuclease, Viperin, IFIT family, IFITM 등에 대한 기능연구가 활발히 진행되고 있다 (1). 이들 ISG들은 바이러스 유래 핵산 분해, 숙주의 단백질 합성 억제, 바이러스 핵산의 변환, 바이러스 입자의 조립 억제 등, 다양한 수준에서 작용하는 것으로 알려지고 있으나 (1, 5, 6), 개체 수준에서의 역할과 기능연구가 더 필요한 상황이다.

이처럼 1형 인터페론에 의한 항바이러스 작용연구들이 활발히 진행된 것과 대조적으로, 세균감염에서 1형 인터페론의 역할은 아직 밝혀진 바가 적다. 세균감염에 대한 1형 인터페론 반응에 대한 보고는 1963년 새로운 인터페론 분석법을 소개하는 논문에서 바이러스감염에 대한 대조군으로 사용된 *Chlamydia psittaci*를 사용하면서 알려졌다 (7). 당시 세포 내 절대 기생세균인 *Chlamydia psittaci*의 복제가 인터페론 처리에 의해 억제되는 현상이 보고되었으며, 이후 다양한 TLR 수용체들이 발견되면서 숙주세포의 수용체들이 세균감염을 인지하고 1형 인터페론의 발현을 유도하는 현상이 속속 보고되기 시작하였다 (8).

1형 인터페론이 세균감염에 의해 유도되는 기전과 그 발현이 세균감염에 미치는 영향과 작용기전은 아직 많은 부분이 미궁으로 남아 있으며, 상반된 연구결과들이 계속 보고되고 있어 논란의 여지가 많은 상황이다. 본 논문에서는 세균감염을 인자하여 1형 인터페론의 발현을 유도하는데 관여하는 것이 밝혀진 숙주세포의 수용체들과 신호전달체계를 소개하고, 세균감염에 의해 생성된 1형 인터페론들이 숙주세포 또는 개체수준에서 어떠한 영향을 미치는지 정리해보고자 한다.

### 세균감염에 의해 1형 인터페론 발현을 조절하는 신호전달체계

세균 유래 리간드들을 인지하는 PRR들은 숙주세포의 종류에 따라 발현양에 차이가 있으며, 발현되는 세포 내의 위치도 다른 것으로 알려져 있다. 포식세포나 수지상세포와 같은 선천면역세포들에서 주로 발현되는 PRR들에는 lectin 수용체들과 TLR들이 있는데, 이들은 모두 세포막에 발현하여 세포막 연관 수용체(membrane-associated receptor)라고도 불리며, 세포막에서 리간드(ligand)를 인지하여 신호전달체계를 활성화하고, 면역체계를 활성화시킨다(Fig. 1). TLR들은 총 14종류가 있다고 보고되어 있으며, 이들 중에서 1형 인터페론 발현에 중요한 수용체들은 TLR3, 7, 그리고 9가 있는데, 이들은 엔도솜에서 세균 유래 핵산(nucleic acid)을 인지한다 (2, 9). 이 수용체들이 리간드를 인지하기 위해서는 자가포식(autophagy) 작용

과 리소좀의 역할이 중요한 것으로 알려져 있으며 (9), 수용체에 인지된 리간드는 TRIF 혹은 MyD88에 의해서 TBK 신호전달체계를 활성화 시킨다. *Chlamydia muridarum* 은 TLR3가 결손된 BMDM (bone marrow-derived macrophage)에 감염되면 1형 인터페론의 발현을 유도하지 못하는 것이 보고되었다 (10). 사람으로부터 분리된 Plasmacytoid dendritic cell (pDC)에 TLR9의 억제제인 Oligodeoxynucleotide (ODN) 혹은 리소좀의 산성화 억제제인 chloroquine을 처리할 경우, 열로 불활화된 대장균에 의한 1형 인터페론 발현이 억제되는 것이 보고되었으며 (11), TLR9 과 신호전달매개단백인 MyD88이 결손된 BMDC (bone marrow-derived dendritic cell)에서는 *Staphylococcus aureus* 감염에 의한 1형 인터페론 생성이 유도되지 않았다 (12). MyD88이 결손된 BMDC에서는 *Salmonella* Typhimurium, Group A *Streptococcus*, *Lactobacillus acidophilus*, 그리고 *Listeria monocytogenes* 감염에 의한 1형 인터페론 발현 유도가 일어나지 않는 것이 확인되었으며 (13, 14), 이를 통해 MyD88을 신호전달매개단백으로 사용하는 다양한 TLR 수용체들이 이 세균들을 인지하고 1형 인터페론을 발현하는데 관여함을 알 수 있다.

선천면역세포에 주로 발현되어 있는 TRL들과 달리 숙주 세포질 내에 위치하는 세균 유래 리간드 인지 수용체들이 속속 밝혀지고 있는데, RIG-I, MDA5 등이 대표적인 예이다. RIG-I와 MDA5는 RNA를 인지하는 수용체로 알려져 있으며, RNA를 인지 후에는 미토콘드리아에 위치한 MAVS와 결합하여 NF- $\kappa$ B와 IRFs를 활성화하는 신호전달체계를 유도한다 (2). RIG-I는 RNA뿐만 아니라 DNA도 인지하는 것이 보고됐는데, 외부에서 유래된 DNA를 원형으로 숙주세포의 RNA polymerase III가 RNA를 합성하면, 전사된 RNA를 RIG-I 인지하여 1형 인터페론의 합성을 유도한다 (15). STING은 외부 유래 DNA 인지를 통해 1형 인터페론의 발현을 유도하는 신호전달과정을 매개하는 필수 신호단백으로 보고되었다 (16). 최근 연구에 따르면, cGAS (cyclic guanosine monophosphate synthase)가 DNA를 인지하고 cyclic-di-AMP, GMP 혹은 AMP-GMP를 생성하며, 생성된 cyclic-di-GMP는 STING에 의해 인지된다 (17). *Legionella pneumophila* 감염에 의한 1형 인터페론 발현 유도가 MAVS 또는 RIG-I가 결손된 BMDM에서 현저히 줄어드는 현상이 보고되었으며 (18), *Streptococcus pyogenes*의 RNA와 DNA를 포함하는 핵산이 RIG-I, MAVS, 그리고 STING 매개 신호를 통해서 각각 1형 인터페론의

발현을 유도하는데 필요하다는 사실이 증명되었다 (19). 하지만, 세균에서 유래된 RNA를 RIG-I가 인지하는 지에 관하여서는 아직 논란의 여지가 많다. 구조분석을 통해 RIG-I는 5'-triphosphosphate로 수식된 blunted-end dsRNA를 인지한다고 알려졌는데, 일반적으로 5'-monophosphate로 구성된 세균의 mRNA나 pseudo-uracilation로 수식된 세균의 tRNA는 RIG-I에 의해 인지될 가능성이 낮다 (20). 세균의 RNA가 RIG-I 신호 전달계를 이용하여 1형 인터페론 생성을 유도하는 사실은 보고된 바 있지만 (20), RIG-I에 의해 인지되는 세균 RNA의 특정 구조에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다. 한편, Group B *Streptococcus*는 DAI (DNA-dependent activator of IFN regulatory factors)를 통해 1형 인터페론의 발현을 유도하는 것이 증명되었으나, MAVS 신호단백의 역할은 중요하지 않은 것이 확인된 바 있다 (21). *L. monocytogenes*에서 분비되는 cyclic-di-AMP-GMP는 STING 매개 신호전달체계를 활성화하여 1형 인터페론의 발현을 유도한다 (22). *Legionella pneumophila*는 STING과 DAI가 1형 인터페론 합성에 중요하다는 것이 증명된 바 있으며 (23), *Mycobacteria tuberculosis*와 *Streptococcus pneumoniae* 또한 STING 매개 신호전달체계의 활성화를 통해 1형 인터페론을 유도한다고 보고되었다 (24, 25). 이 밖에도 세포 내 수용체인 NOD1과 2는 *L. monocytogenes*, *M. tuberculosis*에 의한 1형 인터페론 생산과정에 중요한 역할을 한다 (26, 27). 세균감염에 의한 1형 인터페론의 발현 유도기전을 보았을 때, 세균 유래의 다양한 리간드들은 다양한 PRR에 결합하여 한 가지 이상의 신호전달경로를 활성화 시킴으로서 숙주 세포에서 1형 인터페론의 발현을 유도하는 것으로 보여진다.

### 세균감염에서 1형 인터페론의 영향

실험실 세포감염실험 혹은 사람을 포함한 포유동물의 바이러스 감염에서 1형 인터페론이 항바이러스 효과를 나타낸다는 사실은 수많은 연구와 동물시험 및 임상시험을 통해 입증된 바 있으며, interferon  $\alpha/\beta$  receptor (IFNAR, type 1 interferon receptor), STAT1, 혹은 IRF3가 각각 유전적으로 결핍된 생쥐는 바이러스감염에 대해 감수성이 증가된다는 사실이 잘 알려져 있다. 세균감염의 경우, 초기 연구들에서는 바이러스감염에서처럼 인공적으로 첨가된 1형 인터페론에 의해 증식이 억제된다는 사실이 보고되

**Table 1.** Effect of T1 IFN on bacterial infection.

	Species	Receptor	Effect	References
Gram-negative	<i>Chlamydia trachomatis</i>		Protective	(7)
Gram-negative	<i>Legionella pneumophila</i>	STING, RIG, MAVS	Protective	(18), (23)
Gram-negative	<i>Salmonella Typhimurium</i>	TLR	Protective, pathogenic	(13), (28)
Gram-positive	Group B <i>Streptococcus</i>	DAI	Protective	(21)
Gram-positive	Group A <i>Streptococcus</i>	MyD88	Protective	(13)
Gram-positive	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	MyD88		(13)
Gram-positive	<i>Listeria monocytogenes</i>	STING, MyD88, NOD	Protective, pathogenic	(14), (22), (26), (29), (30)
Gram-positive	<i>Staphylococcus aureus</i>	TLR9	Pathogenic	(12)
Gram-positive	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	STING	Protective, pathogenic	(21), (25)
Gram-positive	<i>Streptococcus pyogenes</i>	MAVS	Protective	(19)
Mycobacteria	<i>Mycobacteria tuberculosis</i>	NOD2, STING	Protective, pathogenic	(24), (26), (33)

기도 하였다. 세포 내 절대 세균인 *Chlamydia trachomatis*는 1형 인터페론이 처리된 숙주세포에서 증식이 억제되고 (7), *Salmonella Typhimurium*은 숙주세포 내 침입이 감소 된다는 연구결과가 발표되었다 (28). 또한, 생쥐에 1형 인터페론 혹은 1형 인터페론 유도체를 정맥주사한 후 *L. monocytogenes*를 감염시키면 생존율이 증가하는 현상이 보고됨으로써 1형 인터페론은 세균감염 시 보호면역을 제공하는 것으로 간주되었다 (29). *Streptococcus pyogenes*와 *Streptococcus pneumoniae*를 IFNAR가 결핍된 생쥐에 감염시켰을 때, 세균감염에 대한 감수성이 증가되고 폐에서의 염증이 감소된다는 사실이 보고되었다 (19, 21).

하지만 최근에 와서 이전 결과들과는 상반되는 실험동물 결과들이 보고되고 있는데, IFNAR이 결핍된 생쥐에 *L. monocytogenes*나 *S. Typhimurium*을 감염시켰을 때, 야생형 생쥐에서보다 생존율이 높게 나타나는 현상이 보고되기도 하였다 (30, 31). 이외에도 다양한 종류의 세균감염에서 1형 인터페론의 효과가 숙주의 저항성을 약화시킨다는 보고들이 발표되어 왔으며(Table 1), 이를 종합적으로 정리해 보면, 세포 외 기생세균들의 감염 시에는 1형 인터페론이 보호면역반응으로 작용하여 저항성을 증가시키지만, 세포 내로 침입하여 증식할 수 있는 세균들의 감염 시에는 1형 인터페론이 오히려 숙주의 감수성을 증가시켜 감염에 의한 생존율을 감소시키는 경향을 나타내는 것이 보고되고 있다. 1형 인터페론이 세균감염 후 숙주의 감수성에 미치는 영향을 연구하기 위하여 IFNAR

이 결핍된 유전자조작 생쥐에서의 감염실험 모델이 널리 사용되고 있으며, 이를 통해 관련된 면역학적 기전들이 활발하게 진행되고 있다. 또한 1형 인터페론을 직접 투여하거나, 그 발현을 유도하는 화합물, 1형 인터페론을 중화시키는 항체를 투여하여 감염 후 나타나는 효과들을 검증하는 연구방법들이 사용되기도 한다. 예를 들면, *L. monocytogenes* 감염모델 연구에서는 세균감염 전에 1형 인터페론을 유도하는 polyI:C를 생쥐에 주입하면 대조군에 비하여 생쥐의 생존율이 감소된다는 사실이 확인되었다 (32). 이러한 현상이 일어나는 이유는 *L. monocytogenes*에서 분비된 LLO (listeriolysin O)에 의한 1형 인터페론 생성이 림프구의 세포사멸을 유도하며, 이를 통해 1형 인터페론이 생쥐의 감수성을 증가시킨다고 추정하고 있다 (30). 하지만 이러한 연구들에서는 1형 인터페론의 영향이 직접적인 것인지, 혹은 간접적인 역할을 통해 일어나는 것인지 명확히 확인할 수 없기 때문에, 보다 자세한 기전연구가 필요한 상황이다. 최근의 또 다른 연구에 의하면, *S. Typhimurium*이 감염된 생쥐의 비장에서 관찰되는 큰포식세포(macrophage)의 수가 야생형 생쥐에서 보다 IFNAR가 결여된 생쥐에서 더 많이 관찰되는데, 이는 야생형 생쥐에서의 세균감염 시, 큰포식세포의 괴사(necrosis)가 더 활발하게 일어나기 때문인 것이 확인되었다 (31). 큰포식세포의 괴사를 유도하는 과정에는 IFNAR 신호에 의한 RIP1과 RIP3 인산화의 활성을 증가시키고, 활성화된 RIP1과 RIP3가 세포괴사를 유도한다. IFNAR-

RIP 신호활성화에 의해 매개되는 큰포식세포들의 괴사는 RIP3가 결여된 BMDM에서 야생형 세포들보다 괴사가 덜 일어나는 현상을 통해 증명되었다 (31). *M. leprae* 감염모델에서도 1형 인터페론에 의한 세균의 감수성 증가를 설명할 수 있는 면역학적 기전이 제시된 바 있다 (33). 자연치유가 되지 않는 progressive lepromatous legion (disseminated lepromatous 형)에서는 1형 인터페론과 IL-10 발현이 유도되며, 자연치유 되는 tuberculoid legion에서는 IFN- $\gamma$ 와 비타민D 의존성 항미생물 유전자들의 발현이 증가한다. 실험실 감염실험에서 IFN- $\gamma$ 는 단핵구에서 *M. leprae*의 증식을 억제하지만 1형 인터페론을 처리하면 IFN- $\gamma$ 에 의한 세균증식 억제현상이 저해되는 것을 확인하였다. 따라서 1형 인터페론과 2형 인터페론(IFN- $\gamma$ )은 각각 숙주세포 내 감염세균에 의한 병인작용 또는 보호 면역기능을 담당하는데 다르게 작용할 수 있음을 제시하고 있다 (33). 1형 인터페론에 의한 세균감염에서의 병인작용은 Influenza virus 감염에 의한 2차 세균성 폐렴발생 과정에서도 보고가 되었다 (34). 실험동물 감염모델에서 야생형과 IFNAR 결핍 생쥐에 Influenza와 *S. pneumoniae*를 감염시켰을 때, IFNAR 결핍 생쥐에서는 세균에 대한 저항성이 증가하는 현상이 관찰되었는데, 이는 중성구를 감염부위로 호출하는 케모카인들인 KC와 MIP2의 발현이 1형 인터페론에 의해 억제되기 때문인 것으로 확인되었다 (34). 실제로 이들 케모카인을 폐에 처리하면 폐렴구균의 2차 감염이 더 효과적으로 제어된다 (34). 이와 유사하게 1형 인터페론이 포식세포를 호출하는 CCL2 케모카인의 발현을 저해하여 폐렴을 악화시키는데 관여한다는 사실도 보고된 바 있다 (35). 따라서 1형 인터페론은 염증성 사이토카인과 케모카인들의 발현 조절에 관여하여 세균감염에 대한 감수성에 영향을 미치고 있음을 알 수 있다.

## CONCLUSION

항바이러스 효과가 입증된 1형 인터페론은 바이러스감염뿐만 아니라 다양한 세균감염 과정에서도 발현이 유도된다. 세균이 보유하고 있는 다양한 pathogen-associated molecular pattern (PAMP)이 다양한 숙주세포의 PRR을 자극함으로써 1형 인터페론의 발현이 유도되는 것으로 속속 밝혀지고 있지만, 여기에 관여하는 구체적인 세균 유래 리간드들의 구조나 관련 신호전달체계에 관한 연구는

초기단계에 머물고 있다. 또한 세균감염에서 1형 인터페론이 면역체계에 미치는 영향과 이에 의한 부작용도 아직 정확히 규명되지 않고 있으며, 현재 논란의 중심에 서 있다. 1형 인터페론이 현재 일부 만성바이러스감염 치료제로 사용되고 있는 상황에서, 세균감염에 좋지 않은 부작용을 일으킬 가능성이 동물 실험연구를 통해 보고되고 있으므로 이에 대한 보다 자세한 기전연구와 이해가 시급한 상황으로 판단된다. 왜냐하면, 항바이러스 제제로써 1형 인터페론이 오용 혹은 남용될 경우에는 바이러스에 의한 만성감염을 악화시킬 수 있는 가능성이 있을 뿐만 아니라, 세균에 의한 2차 감염에 대한 감수성을 증가시킬 수 있는 가능성이 적지 않기 때문이다. 뿐만 아니라, 학문적 측면에서도 세균을 이용한 감염모델에서 1형 인터페론이 생체 기능과 면역체계에 미치는 영향은 이전의 바이러스 급성감염 모델에서 풀지 못했던 1형 인터페론의 기능을 보다 상세히 이해하는데 보다 다양한 관점과 연구도구를 제시하는데 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Sadler AJ, Williams BR. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat Rev Immunol* 2008;8:559-68.
- 2) Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124:783-801.
- 3) Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nat Immunol* 2006;7:131-7.
- 4) Platanias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol* 2005;5:375-86.
- 5) Brass AL, Huang IC, Benita Y, John SP, Krishnan MN, Feeley EM, et al. The IFITM proteins mediate cellular resistance to influenza A H1N1 virus, West Nile virus, and dengue virus. *Cell* 2009;139:1243-54.
- 6) Diamond MS, Farzan M. The broad-spectrum antiviral functions of IFIT and IFITM proteins. *Nat Rev Immunol* 2013;13:46-57.
- 7) de la Maza LM, Peterson EM, Goebel JM, Fennie CW, Czarniecki CW. Interferon-induced inhibition of *Chlamydia trachomatis*: dissociation from antiviral and antiproliferative effects. *Infect Immun* 1985;47:719-22.
- 8) Monroe KM, McWhirter SM, Vance RE. Induction of type I interferons by bacteria. *Cell Microbiol* 2010;12:881-90.
- 9) Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, Mizushima N, Iwasaki A.

- Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science* 2007;315:1398-401.
- 10) Chessler AD, Caradonna KL, Da'dara A, Burleigh BA. Type I interferons increase host susceptibility to *Trypanosoma cruzi* infection. *Infect Immun* 2011;79:2112-9.
  - 11) Poth JM, Coch C, Busch N, Boehm O, Schlee M, Janke M, *et al.* Monocyte-mediated inhibition of TLR9-dependent IFN- $\alpha$  induction in plasmacytoid dendritic cells questions bacterial DNA as the active ingredient of bacterial lysates. *J Immunol* 2010;185:7367-73.
  - 12) Parker D, Prince A. *Staphylococcus aureus* induces type I IFN signaling in dendritic cells via TLR9. *J Immunol* 2012;189:4040-6.
  - 13) Gratz N, Siller M, Schaljo B, Pirzada ZA, Gattermeier I, Vojtek I, *et al.* Group A streptococcus activates type I interferon production and MyD88-dependent signaling without involvement of TLR2, TLR4, and TLR9. *J Biol Chem* 2008;283:19879-87.
  - 14) Weiss G, Maaetoft-Udsen K, Stifter SA, Hertzog P, Goriely S, Thomsen AR, *et al.* MyD88 drives the IFN- $\beta$  response to *Lactobacillus acidophilus* in dendritic cells through a mechanism involving IRF1, IRF3, and IRF7. *J Immunol* 2012;189:2860-8.
  - 15) Chiu YH, Macmillan JB, Chen ZJ. RNA polymerase III detects cytosolic DNA and induces type I interferons through the RIG-I pathway. *Cell* 2009;138:576-91.
  - 16) Ishikawa H, Ma Z, Barber GN. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature* 2009;461:788-92.
  - 17) Sun L, Wu J, Du F, Chen X, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science* 2013;339:786-91.
  - 18) Monroe KM, McWhirter SM, Vance RE. Identification of host cytosolic sensors and bacterial factors regulating the type I interferon response to *Legionella pneumophila*. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000665.
  - 19) Gratz N, Hartweger H, Matt U, Kratochvill F, Janos M, Sigel S, *et al.* Type I interferon production induced by *Streptococcus pyogenes*-derived nucleic acids is required for host protection. *PLoS Pathog* 2011;7:e1001345.
  - 20) Hornung V, Ellegast J, Kim S, Brzózka K, Jung A, Kato H, *et al.* 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science* 2006;314:994-7.
  - 21) Mancuso G, Midiri A, Biondo C, Beninati C, Zummo S, Galbo R, *et al.* Type I IFN signaling is crucial for host resistance against different species of pathogenic bacteria. *J Immunol* 2007;178:3126-33.
  - 22) Woodward JJ, Iavarone AT, Portnoy DA. c-di-AMP secreted by intracellular *Listeria monocytogenes* activates a host type I interferon response. *Science* 2010;328:1703-5.
  - 23) Lippmann J, Müller HC, Naujoks J, Tabeling C, Shin S, Witzernath M, *et al.* Dissection of a type I interferon pathway in controlling bacterial intracellular infection in mice. *Cell Microbiol* 2011;13:1668-82.
  - 24) Manzanillo PS, Shiloh MU, Portnoy DA, Cox JS. *Mycobacterium tuberculosis* activates the DNA-dependent cytosolic surveillance pathway within macrophages. *Cell host Microbe* 2012;11:469-80.
  - 25) Parker D, Martin FJ, Soong G, Harfenist BS, Aguilar JL, Ratner AJ, *et al.* *Streptococcus pneumoniae* DNA initiates type I interferon signaling in the respiratory tract. *mBio* 2011;2:e00016-11.
  - 26) Leber JH, Crimmins GT, Raghavan S, Meyer-Morse NP, Cox JS, Portnoy DA. Distinct TLR- and NLR-mediated transcriptional responses to an intracellular pathogen. *PLoS Pathogens* 2008;4:e6.
  - 27) Pandey AK, Yang Y, Jiang Z, Fortune SM, Coulombe F, Behr MA, *et al.* NOD2, RIP2 and IRF5 play a critical role in the type I interferon response to *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathogens* 2009;5:e1000500.
  - 28) Bukholm G, Berdal BP, Haug C, Degré M. Mouse fibroblast interferon modifies *Salmonella typhimurium* infection in infant mice. *Infect Immun* 1984;45:62-6.
  - 29) Fujiki T, Tanaka A. Antibacterial activity of recombinant murine beta interferon. *Infect Immun* 1988;56:548-51.
  - 30) O'Connell RM, Saha SK, Vaidya SA, Bruhn KW, Miranda GA, Zarnegar B, *et al.* Type I interferon production enhances susceptibility to *Listeria monocytogenes* infection. *J Exp Med* 2004;200:437-45.
  - 31) Robinson N, McComb S, Mulligan R, Dudani R, Krishnan L, Sad S. Type I interferon induces necroptosis in macrophages during infection with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Nat Immunol* 2012;13:954-62.
  - 32) Carrero JA, Calderon B, Unanue ER. Type I interferon sensitizes lymphocytes to apoptosis and reduces resistance to *Listeria* infection. *J Exp Med* 2004;200:535-40.
  - 33) Teles RM, Graeber TG, Krutzik SR, Montoya D, Schenk M, Lee DJ, *et al.* Type I interferon suppresses type II interferon-

- triggered human anti-mycobacterial responses. *Science* 2013; 339:1448-53.
- 34) Shahangian A, Chow EK, Tian X, Kang JR, Ghaffari A, Liu SY, *et al.* Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice. *J Clin Invest* 2009;119:1910-20.
- 35) Nakamura S, Davis KM, Weiser JN. Synergistic stimulation of type I interferons during influenza virus coinfection promotes *Streptococcus pneumoniae* colonization in mice. *J Clin Invest* 2011;121:3657-65.
-