

DC-SIGN与微生物感染研究进展

李军, 冯志华

李军, 冯志华, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院 陕西省西安市 710038
国家自然科学基金资助课题, No. 30170822
项目负责人: 冯志华, 710038, 陕西省西安市, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院. fengzh@fmmu.edu.cn
电话: 029-83377165
收稿日期: 2005-01-06 接受日期: 2005-01-20

摘要

树突状细胞(DC)在抵御病原体的过程中至关重要.然而,近来的研究表明,一些病原体破坏了DC的功能以逃脱免疫监视.许多细胞表面分子与病毒包膜糖蛋白结合后并不介导病毒抗原的加工和呈递,相反,他们可作为捕获受体将病毒颗粒传递给靶器官或敏感细胞.HIV-1就可与DC特异的C型凝集素DC-SIGN(DC specific intercellular-adhesion-molecule-3 grabbing nonintegrin, 树突状细胞特异性细胞间黏附分子-3结合非整合素因子;即CD209)结合,“绑架”C,感染宿主.DC-SIGN除了可与HIV-1、HCV结合外,还可与其他多种病原体结合.对病原体和DC-SIGN的相互作用以及对DC功能的进一步研究,必将有助于抗感染的治疗.本文就DC-SIGN与微生物感染的研究进展作一综述.

李军, 冯志华. DC-SIGN与微生物感染研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13(5):662-666
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/662.asp>

0 引言

树突状细胞(DC)在抵御病原体的过程中至关重要.然而,越来越多的证据表明,一些病原体破坏了DC的功能以逃脱免疫监视.许多细胞表面分子与病毒包膜糖蛋白结合后并不介导病毒抗原的加工和呈递,相反,他们可作为捕获受体将病毒颗粒传递给靶器官或敏感细胞.HIV-1就可与DC特异的C型凝集素DC-SIGN(DC specific intercellular-adhesion-molecule-3 grabbing nonintegrin, 树突状细胞特异性细胞间黏附分子-3结合非整合素因子;即CD209)结合,“绑架”DC,感染宿主.HIV-1与DC-SIGN结合后可不被加工呈递,且易于被传递到淋巴组织,并促进了病毒对T细胞的感染.DC-SIGN还和另外一种C型凝集素L-SIGN与丙肝病毒(HCV)包膜糖蛋白E2特异性结合,捕获病毒,继而将病毒有效“传递”给邻近的肝细胞.近来的研究证明,DC-SIGN为广谱的病原受体,除了可与HIV-1、HCV结合外,还可与其他多种病原体结合.对病原体和DC-SIGN的相互作用以及对DC功能的进一步研究,必将有助于抗感染的治疗.

1 树突状细胞通过特异性的受体识别病原体

未成熟的DC通过保守序列的识别受体与病原体相互作用,

识别微生物的碳水化合物、脂质体和核酸内的典型分子排列^[1].此类受体包括类Toll受体(TLR)^[2-3]和C型凝集素^[4].TLR通过细胞内信号级联放大作用,将相互作用病原体的信号传递至DC,从而引起细胞内相应的过程,如DC的成熟和抗炎细胞因子的诱导^[1-2];与此相反,C型凝集素是通过病原体的碳水化合物结构识别病原体,并将其内化,然后完成抗原的呈递和表达^[5-6].一些病原微生物可通过扰乱该模式识别受体的功能,使其生存方式得以进化,继而逃脱宿主抗微生物反应.因此,我们有必要研究病原微生物与此类受体的相互作用机制,以制定抗感染的策略.例如,DC特异性C型凝集素DC-SIGN就促进了人们对HIV-1破坏DC功能从而感染宿主机制的了解.DC-SIGN也可作为其他许多病原体的受体,包括丙肝病毒(HCV)^[7],巨细胞病毒(CMV)^[8],Ebola病毒^[9],SARS冠状病毒(SARS-CoV)^[10],幽门螺旋杆菌^[11],肺结核分枝杆菌^[12],利什曼原虫^[13]和曼氏血吸虫^[14]等.越来越清楚的证据表明,除了HIV-1以外,其他的病原体也以DC-SIGN为作用目标,逃避宿主免疫反应,达到生存的目的.

2 树突状细胞上的多功能C型凝集素DC-SIGN

DC-SIGN是一种黏附受体,对DC某些功能的发挥很重要^[15].例如,DC-SIGN可与其配体—细胞间黏附分子2(ICAM-2)结合,该配体表达于血管和淋巴管内皮上.DC-SIGN与ICAM-2的相互作用可聚集DC并实现DC的跨膜转移,这对补充DC至炎症位置以及随后DC向淋巴组织的转移可能至关重要^[16].外周组织及淋巴细胞DC上DC-SIGN的大量表达支持这种观点^[17-19].血液中DC-SIGN⁺DC前体的存在提示,这些前体细胞随时准备离开血液到达炎症部位,且能快速补充,在炎症部位发挥其免疫监视的作用^[16, 18].

DC-SIGN还可启动DC与幼稚T细胞的相互作用,这种功能通过DC-SIGN结合另外一种细胞配体ICAM-3^[18]而实现,该配体在幼稚T细胞表面高水平表达.初始的DC-SIGN与ICAM-3的相互作用稳定了DC与T细胞胞膜的接触,从而完成T细胞与受体的衔接^[18].DC-SIGN与其细胞配体ICAM-2和ICAM-3的相互作用由N关联的糖基化介导^[20],且取决于细胞的特异性表达及活化状态.DC-SIGN也可作为抗原的受体将捕获的抗原呈递给溶酶体,在溶酶体内,抗原被加工并与MHC II类分子结合,继而呈递给T细胞^[6].

3 HIV借助DC-SIGN进入树突状细胞

目前,HIV越来越受到人们的关注,HIV致病机制也研

究较多. HIV-1 要感染宿主, 必须由感染的部位转移至淋巴组织, 只有这样, 病毒才能在 CD4⁺T 细胞中复制. 此时, 未成熟 DC 充当了“传递者”, 他在感染部位捕获 HIV-1 然后将其转运至淋巴组织. 在淋巴组织中, DC 结合的 HIV-1 可被有效的传递给 CD4⁺T 细胞^[21-22]. 在此过程中, DC-SIGN 扮演了很重要的角色, 他主要通过 HIV-1 包膜糖蛋白 gp120 的高亲和力作用捕获 HIV-1^[17]. 然而, DC-SIGN 并不是促进 HIV-1 对 DC 的感染, 而是保护病毒不被降解. 结合 DC-SIGN 的 HIV-1 即可被传递至易感的 CD4⁺T 细胞. 已有实验表明, 结合 HIV 的 DC 与 CD4⁺T 细胞共培养后, 有大量的 T 细胞受染^[17]. 除了可传递 HIV-1, DC-SIGN 还可增强病毒对 T 细胞的感染: 低病毒滴度时, 如果没有 DC 以反式作用方式的协助, 就检测不到感染的 T 细胞. 这提示, 当 HIV-1 浓度较低 (如在体内感染的早期) 时, DC-SIGN 的存在对病毒快速有效的感染 T 细胞至关重要.

HIV-1 感染过程中 DC-SIGN 功能的相关知识主要从体外模型获得. 现在, 灵长类模型越来越受到关注. 例如, 恒河猴短尾猿 DC-SIGN 与人 DC-SIGN 具有很高的同源性, 并且可以作为 HIV-1 的反式作用受体, 这与人 DC-SIGN 作用方式相同^[23-25]. 此外, 灵长类同源体可在淋巴组织如淋巴结中大量地表达, 在 HIV-1 性传播过程中还可大量表达于黏膜组织^[23-26], 这点也与人类相同. 这就提示, 在 HIV 感染过程中, 用灵长类模型可以进一步研究 DC-SIGN 在病毒传递和病理改变过程中的功能.

DC-SIGN 在 HIV-1 传递过程中的功能首先在体外实验中证明^[17], 但近期发现, 血液中新鲜分离的 DC-SIGN⁺DC 前体细胞可有效传递 HIV-1 到 T 细胞^[18]. 在 HIV-1 经血液传播后, 这些前体细胞可能对 HIV-1 的传递发挥了重要的作用, 当然, 在 HIV-1 经性传播途径感染机体时, 黏膜组织的 DC-SIGN⁺DC 作用更明显^[15]. DC-SIGN 可与 HIV-1、HIV-2 和猴免疫缺陷病毒 (SIV) 的包膜糖蛋白结合, 这些病毒都是巨噬细胞和 T 细胞易感的, 提示 DC-SIGN 可能为慢病毒的通用受体^[17, 27]. DC-SIGN 很可能识别 gp120 上的高甘露糖结构^[28], 但是并不能排除蛋白与蛋白相互作用的参与^[20]. 我们有必要做更多的研究以确定 DC-SIGN 与 HIV-1 上 gp120 的作用位点, 这对疫苗的研究可能会有帮助.

除了 DC-SIGN 外, DC 还表达许多其他的 C 型凝集素, 有一些也能与 HIV-1 的 gp120 结合^[29]. 然而, 到目前为止, 还没有发现其他的 C 型凝集素可以反式传递 HIV-1. 有实验进一步的证明了 DC-SIGN 的这一独特功能, 虽然血液中 DC-SIGN⁺DC 可将 HIV-1 传递给 T 细胞, 但 DC-SIGN⁻DC 却不能^[18], 尽管 DC-SIGN⁻DC 可以表达其他的 C 型凝集素来结合 HIV-1^[30]. 当然, 在 HIV-1 病理过程中, 这些可与 HIV-1 结合的 C 型凝集素可能有其他的作用: 在有效的抗原呈递过程中, 假如 DC 能够捕获并将 HIV-1 呈递给 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞, 那么这些凝集素可能是捕获和加工 HIV-1 所必需的.

4 树突状细胞:HIV-1 感染机体的双刃剑

与 DC-SIGN 结合的配体尽管被内化并呈递给溶酶体^[6], 但是与 DC-SIGN 结合的 HIV-1 病毒颗粒却相当的稳定, 并保持了长久的感染性^[17]. DC-SIGN 结合的 HIV-1 可能“隐藏”在细胞内, 位于细胞膜附近, 不被降解. 此时, 病毒被内化入非溶酶体酸性细胞器, 这一过程增强了 DC-SIGN 介导的病毒对 T 细胞的感染^[35]. 有两种途径可以消除 DC-SIGN 对病毒感染 T 细胞的顺式增强作用, 或令细胞内含 HIV-1 部分的 pH 值中性化, 或去除 DC-SIGN 胞质内尾部以阻止病毒内化^[31]. 至于完整的病毒以及其他内化的 DC-SIGN 配体是如何逃脱溶酶体的降解, 他们是如何保护自身不受细胞的加工, 目前仍不清楚.

有人推测, DC 也可能被 HIV-1 感染^[32], 尽管这种感染不像 T 细胞被感染那么明显, 但 HIV-1 感染 DC 后, 通过 HIV-1 Nef 蛋白打乱了其在 DC-SIGN 内的转运, 降低了 DC-SIGN 对病毒的内化, 增加了其在细胞表面的表达, 从而促进了细胞黏附性的增加, 加快了病毒向 T 细胞的传递^[33].

DC-SIGN 是如何通过其 CD4- 化学因子- 受体复合物增强了病毒对细胞的感染, 目前也不清楚. 有可能是 HIV-1 gp120 与 DC-SIGN 结合后诱导病毒包膜糖蛋白发生构象变化, 使其与 CD4 和 / 或化学因子受体能进行更有效的作用, 从而促进了其与 T 细胞膜的融合. 还有一种说法认为, 病毒颗粒与 DC-SIGN 结合后可能聚集于 DC 的表面, 这样就增加了病毒与靶细胞表面 CD4 共受体复合物结合的可能性, 从而增加了入侵细胞的机率. DC-SIGN 增强病毒感染 T 细胞能力的确切分子机制, 还有待进一步深入研究.

5 DC-SIGN 介导丙肝病毒转染肝细胞

HCV 也可能利用 DC-SIGN 将树突状细胞作为转运体, 从而确保感染的进行^[34]. DC-SIGN 主要表达于髓系树突状细胞^[19, 35-37], 在肝脏枯否细胞中也可检测到 DC-SIGN^[34], 枯否细胞是肝脏稳定的巨噬细胞, 与肝细胞及 LSEC (Liver sinusoidal endothelial cells) 相邻. 浆细胞源的 DC 可转移到肝脏中, 肝脏内已检测到 DC-SIGN 阳性的细胞^[35-36]. 更有研究证明, 重组的可溶性 E2 蛋白, 患者体内的 HCV 病毒, 以及 HCV 包膜糖蛋白包装的假型逆转录病毒均可与 DC-SIGN 和 L-SIGN 特异性结合^[38-40]. 抗 DC-SIGN 和抗 L-SIGN 的单抗以及甘露糖均可抑制 DC 对可溶性 E2 和 HCV 的捕获^[41]. DC 通过易位作用从血液穿过 LSEC 到达肝细胞, 从而浓集感染性病毒颗粒并使其与易感的肝细胞直接接触, 于是就将 HCV 传递给肝细胞^[6]. 这些都支持 SIGN 分子与 HCV 作用的特异性.

6 DC-SIGN 也作为其他病毒的受体

Alvarez *et al*^[9]证明 DC-SIGN 也可作为 Ebola 病毒的入侵因子, 该病毒为致命的病原体, 可引起出血热的爆发. 未成熟 DC 可捕获 Ebola 假型病毒颗粒, 并能将病毒传递给易感的细胞. Ebola 病毒的初级靶细胞表面表达

DC-SIGN, 这提示 DC-SIGN 可能参与了 Ebola 病毒的早期感染过程^[9, 42]. Simmons *et al*^[43] 的实验也证明, C 型凝集素 DC-SIGN 和 DC-SIGNR (L-SIGN) 极易与 Ebola 病毒糖蛋白结合, 并且能大量增强假型 Ebola 病毒对初始细胞的转导, 增强可复制 Ebola 病毒对靶细胞的感染.

与 HIV-1 相同, DC-SIGN 还可作为人巨细胞病毒的受体^[8], 通过 DC-SIGN 捕获巨细胞病毒, 保护病毒不被降解, 继而传递给靶细胞. 但巨细胞病毒还可通过 DC-SIGN 感染 DC^[8], 巨细胞感染 DC 后改变了 DC 功能, 即细胞的抗原呈递功能和分化能力降低^[44-45].

此外, 骨髓源性 DC 也可与严重急性呼吸窘迫综合征冠状病毒 (SARS-CoV) 的 spike (S) 病毒包膜蛋白相互作用, 从而与病毒结合. 在该过程中, S 蛋白很可能是与 DC 上的 DC-SIGN 结合^[10].

总之, 除了 HIV-1、HCV 以外, 其他病毒也可与 DC-SIGN 特异性结合, 利用 DCs 促进病毒对机体的感染.

7 DC-SIGN 通过分枝杆菌的甘露糖帽捕获细菌

其他非病毒病原体也可与 DC-SIGN 结合感染 DC^[11-14], 这些病原体通过不同的机制破坏 DC-SIGN 的功能以逃脱免疫监视, 这点需引起我们的重视.

DC-SIGN 与含甘露糖的碳水化合物具有很高的亲和力^[46], 这在很多病原体上都得到了印证. 结核杆菌是全球危害人类健康的主要病原体之一, 相关研究也相对较多. 在细菌感染过程中, 免疫抑制是其主要问题. 尽管巨噬细胞是分枝杆菌感染的主要靶细胞, 但 DC 是细胞免疫反应的重要组成部分, 结核杆菌可调控 DC 的功能^[12, 47].

通过对该碳水化合物特异性的详细研究, 发现 DC-SIGN 与结核杆菌和 *bovis* 卡介菌的结合力很高, 他们的细胞壁上有含阿拉伯脂甘露糖 (ManLAM) 的甘露糖帽, 结合过程就是通过 ManLAM 完成的^[12], 无 ManLAM 的分枝杆菌菌株如减毒 *smegmatis* 分枝杆菌则不会与 DC-SIGN 结合.

DC-SIGN 是 DC 表面的分枝杆菌的主要受体^[12, 47]. 未成熟 DC 同时还表达高水平的甘露糖受体 (MR)、CD11b 和 CD11c, 这些受体均可借助巨噬细胞介导 DC 与分枝杆菌的结合^[48-49]. DC-SIGN 特异性抗体可抑制 DC 与 *bovis* 卡介菌的 ManLAM 结合, 抑制程度在 80% 以上, MR 特异性抗体无此抑制作用^[12]. 至于 DC-SIGN 结合的分枝杆菌内化后如何逃脱了溶酶体降解途径, 进而大量感染人 DC^[50], 尚需进一步研究.

8 分枝杆菌利用 DC-SIGN 抑制 DC 功能

DC 表达的多种 C 型凝集素捕获并内化病原体, 再通过信号的传递特别是 TLR 信号影响免疫反应^[51]. 病原体可能通过扰乱 TLR 信号传递, 进而调控 DC 依赖的免疫反应. 事实上, 分枝杆菌的 ManLAM 与未成熟 DC 结合后阻断了脂质体 (LPS) 介导的细胞成熟和 IL-12 的分泌^[51]. LPS 介导的细胞成熟是通过 TLR4 完成的, 因此, 很可能 ManLAM

与未成熟 DC 的结合影响了 TLR4 的信号传递^[52]. 此外, ManLAM 由感染结核杆菌的巨噬细胞分泌^[53-54], 提示分枝杆菌可能特异性的分泌 ManLAM 干扰 DC 诱导的免疫反应.

甘露糖受体 (MR) 作为 C 型凝集素可与 ManLAM 结合^[51]. 然而, 近来有实验证明, ManLAM 降低了 LPS 介导的 DC 的成熟, 但事先用特异性抗体阻断 DC-SIGN 与 ManLAM 的相互作用后, 细胞成熟过程可完全恢复, 提示 ManLAM 通过与 DC-SIGN 相互作用抑制了 LPS 介导的 DC 的成熟^[12].

DC 与 ManLAM 结合后, 干扰了 DC 的成熟信号, 诱导 LPS 活化的 DC 产生抗炎细胞因子 IL-10^[12]. DC 成熟的抑制和 IL-10 的诱导可能增强了分枝杆菌的毒力; 未成熟的 DC 或 IL-10 处理的 DC 不仅刺激 T 细胞反应的能力降低, 而且诱导机体形成了抗原特异性耐受^[55]. 因此, DC-SIGN 完成的病原体识别可以调控 DC 介导的免疫反应, 这转换了免疫活化与缺陷之间的平衡, 从而增加了病原体存活的可能性.

9 DC-SIGN 可能是病原体逃脱宿主免疫监视的普遍靶位

DC-SIGN 可与几种含甘露糖的复合糖结合^[47, 56], 也可与含岩藻糖的 Lewis 血液组抗原结合 (Le^x, Le^y, Le^a 和 Le^b)^[11]. DC-SIGN 的碳水化合物特异性造成了 DC-SIGN 对大量病原体的识别模式^[8-9, 12-13, 47] (表 1). DC-SIGN 可作为利什曼原虫的受体^[13], 这可能是通过甘露糖帽的表面磷酸脂多糖 (LPG) 实现的, 还可以作为 Le^x 阳性病原体的受体, 如幽门螺旋杆菌^[11] 的脂多糖 (LPS) 和曼氏裂体吸虫的可溶性卵抗原 (SEA)^[14]. 这些病原体的共同特征是它们都能引起终生的慢性感染, 操纵 Th1-Th2 的平衡是维持其持久性的关键. 实现 Th1 到 Th2 的转换对墨西哥利什曼原虫的毒力和寿命至关重要^[11]. 同样, Th2 介导的针对曼氏裂体吸虫的免疫反应与病原体的持久性关系密切, SEA 和其聚糖抗原 Le^x 可以引起 Th1 和 Th2 的转换^[57]. 因此, 这些病原体很可能不只是通过 DC-SIGN 感染 DC, 而且还操纵 Th1-Th2 的平衡以维持其持久性. 事实上, 对分枝杆菌的近期研究提示, 某些病原体可能特异性的与 DC-SIGN 结合以抑制 DC 的功能和调控免疫反应^[12]. 当然, 在抗原加工和呈递的过程中, DC-SIGN 对捕获和内化这些病原体也很重要.

表1 DC-SIGN 识别的各种病原体

	病原体	DC-SIGN 配体
病毒	HIV-1	gp120
	HCV	E1 E2
	CMV	gB
	Ebola	GP
	SARS-CoV	S
细菌	分枝杆菌菌株	ManLAM
	幽门螺旋杆菌	LPS
寄生虫	利什曼原虫	LPG
	曼氏裂体吸虫	SEA

CMV: 巨细胞病毒; SARS-CoV: 严重急性呼吸窘迫综合征冠状病毒; gB: 糖蛋白 B; GP: 糖蛋白; S: spike 糖蛋白; ManLAM: 阿拉伯脂甘露糖; LPS: 脂多糖; LPG: 磷酸脂多糖; SEA: 可溶性卵抗原.

10 结论

越来越多的证据表明, DC-SIGN 是 DC 上的病原受体, 可能参与了各种感染性病原体的传递及其引起的免疫抑制(表 1)。病毒结合 DC-SIGN 主要用于传递, 而非病毒病原体如分枝杆菌结合 DC-SIGN 主要是依赖分泌可溶性因子如 ManLAM 来调控 DC 介导的免疫活化。希望以后的研究能证实是否非病毒病原体也借助 DC-SIGN 来传递, 而病毒如 HIV-1 也借助 DC-SIGN 来抑制 DC 的功能。CMV 和 HIV-1 感染机体过程中的免疫抑制特征提示, 免疫调控的机制可能存在。事实上, 病毒包膜糖蛋白的脱落也反映了 ManLAM 的分泌, 提示病毒可能干涉 DC 的功能。

相反, 其他病原体被 DC-SIGN 捕获后即被加工并完成抗原呈递, 更利于抗病原体的有效免疫反应的产生^[5]。研究鼠同源 DC-SIGN 在体内作为病原体受体捕获血源性抗原的功能^[58], 进一步研究鼠同源 DC-SIGN 的功能^[59], 都会有助于确定 DC-SIGN 在体内的重要性。DC-SIGN 可能不仅将成为抗 HIV-1、HCV 等病毒感染的主要切入点, 而且也将成为其他病原体的治疗方向。

11 参考文献

- Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216
- Underhill DM, Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol* 2002;14:103-110
- Thoma-Uszynski S, Stenger S, Takeuchi O, Ochoa MT, Engele M, Sieling PA, Barnes PF, Rollinghoff M, Bolcskei PL, Wagner M, Akira S, Norgard MV, Belisle JT, Godowski PJ, Bloom BR, Modlin RL. Induction of direct antimicrobial activity through mammalian toll-like receptors. *Science* 2001;291:1544-1547
- Weis WI, Taylor ME, Drickamer K. The C-type lectin superfamily in the immune system. *Immunol Rev* 1998;163:19-34
- Figdor CG, van Kooyk Y, Adema GJ. C-type lectin receptors on dendritic cells and Langerhans cells. *Nat Rev Immunol* 2002;2:77-84
- Engering A, Geijtenbeek TB, van Vliet SJ, Wijers M, van Liempt E, Demaurex N, Lanzavecchia A, Fransen J, Figdor CG, Piguet V, van Kooyk Y. The dendritic cell-specific adhesion receptor DC-SIGN internalizes antigen for presentation to T cells. *J Immunol* 2002;168:2118-2126
- Kudo S, Matsuno K, Ezaki T, Ogawa M. A novel migration pathway for rat dendritic cells from the blood: hepatic sinusoids-lymph translocation. *J Exp Med* 1997;185:777-784
- Halary F, Amara A, Lortat-Jacob H, Messerle M, Delaunay T, Houles C, Fieschi F, Arenzana-Seisdedos F, Moreau JF, Dechanet-Merville J. Human cytomegalovirus binding to DC-SIGN is required for dendritic cell infection and target cell trans-infection. *Immunity* 2002;17:653-664
- Alvarez CP, Lasala F, Carrillo J, Muniz O, Corbi AL, Delgado R. C-type lectins DC-SIGN and L-SIGN mediate cellular entry by Ebola virus in cis and in trans. *J Virol* 2002;76:6841-6844
- Yang ZY, Huang Y, Ganesh L, Leung K, Kong WP, Schwartz O, Subbarao K, Nabel GJ. pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. *J Virol* 2004;78:5642-5650
- Appelmelk BJ, van Die I, van Vliet SJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Geijtenbeek TB, van Kooyk Y. Cutting edge: carbohydrate profiling identifies new pathogens that interact with dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin on dendritic cells. *J Immunol* 2003;170:1635-1639
- Geijtenbeek TB, Van Vliet SJ, Koppel EA, Sanchez-Hernandez M, Vandenbroucke-Grauls CM, Appelmelk B, Van Kooyk Y. Mycobacteria target DC-SIGN to suppress dendritic cell function. *J Exp Med* 2003;197:7-17
- Colmenares M, Puig-Kroger A, Pello OM, Corbi AL, Rivas L. Dendritic cell(DC)-specific intercellular adhesion molecule 3 (ICAM-3)-grabbing nonintegrin(DC-SIGN, CD209), a C-type surface lectin in human DCs, is a receptor for Leishmania amastigotes. *J Biol Chem* 2002;277:36766-36769
- van Die I, van Vliet SJ, Nyame AK, Cummings RD, Bank CM, Appelmelk B, Geijtenbeek TB, van Kooyk Y. The dendritic cell-specific C-type lectin DC-SIGN is a receptor for *Schistosoma mansoni* egg antigens and recognizes the glycan antigen Lewis-x. *Glycobiology* 2003;13:471-478
- Geijtenbeek TB, Engering A, Van Kooyk Y. DC-SIGN, a C-type lectin on dendritic cells that unveils many aspects of dendritic cell biology. *J Leukoc Biol* 2002;71:921-931
- Geijtenbeek TB, Krooshoop DJ, Bleijs DA, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Grabovsky V, Alon R, Figdor CG, van Kooyk Y. DC-SIGN-ICAM-2 interaction mediates dendritic cell trafficking. *Nat Immunol* 2000;1:353-357
- Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Middel J, Cornelissen IL, Nottet HS, KewalRamani VN, Littman DR, Figdor CG, van Kooyk Y. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000;100:587-597
- Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Adema GJ, van Kooyk Y, Figdor CG. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell* 2000;100:575-585
- Jameson B, Baribaud F, Pohlmann S, Ghavimi D, Mortari F, Doms RW, Iwasaki A. Expression of DC-SIGN by dendritic cells of intestinal and genital mucosae in humans and rhesus macaques. *J Virol* 2002;76:1866-1875
- Geijtenbeek TB, van Duijnhoven GC, van Vliet SJ, Krieger E, Vriend G, Figdor CG, van Kooyk Y. Identification of different binding sites in the dendritic cell-specific receptor DC-SIGN for intercellular adhesion molecule 3 and HIV-1. *J Biol Chem* 2002;277:11314-11320
- Fantuzzi L, Purificato C, Donato K, Belardelli F, Gessani S. Human immunodeficiency virus type 1 gp120 induces abnormal maturation and functional alterations of dendritic cells: a novel mechanism for AIDS pathogenesis. *J Virol* 2004;78:9763-9772
- Arrighi JF, Pion M, Garcia E, Escola JM, van Kooyk Y, Geijtenbeek TB, Piguet V. DC-SIGN-mediated infectious synapse formation enhances X4 HIV-1 transmission from dendritic cells to T cells. *J Exp Med* 2004;200:1279-1288
- Baribaud F, Pohlmann S, Sparwasser T, Kimata MT, Choi YK, Haggarty BS, Ahmad N, Macfarlan T, Edwards TG, Leslie GJ, Arnason J, Reinhart TA, Kimata JT, Littman DR, Hoxie JA, Doms RW. Functional and antigenic characterization of human, rhesus macaque, pigtailed macaque, and murine DC-SIGN. *J Virol* 2001;75:10281-10289
- Geijtenbeek TB, Koopman G, van Duijnhoven GC, van Vliet SJ, van Schijndel AC, Engering A, Heeney JL, van Kooyk Y. Rhesus macaque and chimpanzee DC-SIGN act as HIV/SIV gp120 trans-receptors, similar to human DC-SIGN. *Immunol Lett* 2001;79:101-107
- Yu Kimata MT, Cella M, Biggins JE, Rorex C, White R, Hicks S, Wilson JM, Patel PG, Allan JS, Colonna M, Kimata JT. Capture and transfer of simian immunodeficiency virus by macaque dendritic cells is enhanced by DC-SIGN. *J Virol* 2002;76:11827-11836
- Schwartz AJ, Alvarez X, Lackner AA. Distribution and immunophenotype of DC-SIGN-expressing cells in SIV-infected and uninfected macaques. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18:1021-1029
- Pohlmann S, Baribaud F, Lee B, Leslie GJ, Sanchez MD, Hiebenthal-Millow K, Munch J, Kirchhoff F, Doms RW. DC-SIGN interactions with human immunodeficiency virus type 1 and 2 and simian immunodeficiency virus. *J Virol* 2001;75:4664-4672

- 28 Hong PW, Flummerfelt KB, de Parseval A, Gurney K, Elder JH, Lee B. Human immunodeficiency virus envelope(gp120) binding to DC-SIGN and primary dendritic cells is carbohydrate dependent but does not involve 2G12 or cyanovirin binding sites: implications for structural analyses of gp120-DC-SIGN binding. *J Virol* 2002;76:12855-12865
- 29 Weissman D, Fauci AS. Role of dendritic cells in immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:358-367
- 30 Turville SG, Cameron PU, Handley A, Lin G, Pohlmann S, Doms RW, Cunningham AL. Diversity of receptors binding HIV on dendritic cell subsets. *Nat Immunol* 2002;3:975-983
- 31 Kwon DS, Gregorio G, Bitton N, Hendrickson WA, Littman DR. DC-SIGN-mediated internalization of HIV is required for trans-enhancement of T cell infection. *Immunity* 2002;16:135-144
- 32 Granelli-Piperno A, Finkel V, Delgado E, Steinman RM. Virus replication begins in dendritic cells during the transmission of HIV-1 from mature dendritic cells to T cells. *Curr Biol* 1999;9:21-29
- 33 Sol-Foulon N, Moris A, Nobile C, Boccaccio C, Engering A, Abastado JP, Heard JM, van Kooyk Y, Schwartz O. HIV-1 Nef-induced upregulation of DC-SIGN in dendritic cells promotes lymphocyte clustering and viral spread. *Immunity* 2002;16:145-155
- 34 Lozach PY, Amara A, Bartosch B, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Cosset FL, Altmeyer R. C-type lectins L-SIGN and DC-SIGN capture and transmit infectious hepatitis C virus pseudotype particles. *J Biol Chem* 2004;279:32035-32045
- 35 Pohlmann S, Soilleux EJ, Baribaud F, Leslie GJ, Morris LS, Trowsdale J, Lee B, Coleman N, Doms RW. DC-SIGNR, a DC-SIGN homologue expressed in endothelial cells, binds to human and simian immunodeficiency viruses and activates infection in trans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2670-2675
- 36 Bashirova AA, Geijtenbeek TB, van Duijnhoven GC, van Vliet SJ, Eilering JB, Martin MP, Wu L, Martin TD, Viebig N, Knolle PA, KewalRamani VN, van Kooyk Y, Carrington M. A dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin(DC-SIGN)-related protein is highly expressed on human liver sinusoidal endothelial cells and promotes HIV-1 infection. *J Exp Med* 2001;193:671-678
- 37 Soilleux EJ, Morris LS, Lee B, Pohlmann S, Trowsdale J, Doms RW, Coleman N. Placental expression of DC-SIGN may mediate intrauterine vertical transmission of HIV. *J Pathol* 2001;195:586-592
- 38 Lozach PY, Lortat-Jacob H, de Lacroix de Lavalette A, Staropoli I, Foug S, Amara A, Houles C, Fieschi F, Schwartz O, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Altmeyer R. DC-SIGN and L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. *J Biol Chem* 2003;278:20358-20366
- 39 Gardner JP, Durso RJ, Arrigale RR, Donovan GP, Maddon PJ, Dragic T, Olson WC. L-SIGN(CD 209L) is a liver-specific capture receptor for hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4498-4503
- 40 Pohlmann S, Zhang J, Baribaud F, Chen Z, Leslie GJ, Lin G, Granelli-Piperno A, Doms RW, Rice CM, McKeating JA. Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR. *J Virol* 2003;77:4070-4080
- 41 Cormier EG, Durso RJ, Tsamis F, Boussemart L, Manix C, Olson WC, Gardner JP, Dragic T. L-SIGN(CD209L) and DC-SIGN(CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;39:14067-14072
- 42 Baribaud F, Doms RW, Pohlmann S. The role of DC-SIGN and DC-SIGNR in HIV and Ebola virus infection: can potential therapeutics block virus transmission and dissemination? *Expert Opin Ther Targets* 2002;6:423-431
- 43 Simmons G, Reeves JD, Grogan CC, Vandenberghe LH, Baribaud F, Whitbeck JC, Burke E, Buchmeier MJ, Soilleux EJ, Riley JL, Doms RW, Bates P, Pohlmann S. DC-SIGN and DC-SIGNR bind ebola glycoproteins and enhance infection of macrophages and endothelial cells. *Virology* 2003;305:115-123
- 44 Raftery MJ, Schwab M, Eibert SM, Samstag Y, Walczak H, Schonrich G. Targeting the function of mature dendritic cells by human cytomegalovirus: a multilayered viral defense strategy. *Immunity* 2001;15:997-1009
- 45 Andrews DM, Andoniou CE, Granucci F, Ricciardi-Castagnoli P, Degli-Esposti MA. Infection of dendritic cells by murine cytomegalovirus induces functional paralysis. *Nat Immunol* 2001;2:1077-1084
- 46 Feinberg H, Mitchell DA, Drickamer K, Weis WI. Structural basis for selective recognition of oligosaccharides by DC-SIGN and DC-SIGNR. *Science* 2001;294:2163-2166
- 47 Tailleux L, Schwartz O, Herrmann JL, Pivert E, Jackson M, Amara A, Legres L, Dreher D, Nicod LP, Gluckman JC, Lagrange PH, Gicquel B, Neyrolles O. DC-SIGN is the major Mycobacterium tuberculosis receptor on human dendritic cells. *J Exp Med* 2003;197:121-127
- 48 Ehlers MR, Daffe M. Interactions between Mycobacterium tuberculosis and host cells: are mycobacterial sugars the key? *Trends Microbiol* 1998;6:328-335
- 49 Schlesinger LS, Hull SR, Kaufman TM. Binding of the terminal mannosyl units of lipoarabinomannan from a virulent strain of Mycobacterium tuberculosis to human macrophages. *J Immunol* 1994;152:4049-4079
- 50 Jiao X, Lo-Man R, Guernonprez P, Fiette L, Deriaud E, Burgaud S, Gicquel B, Winter N, Leclerc C. Dendritic cells are host cells for mycobacteria in vivo that trigger innate and acquired immunity. *J Immunol* 2002;168:1294-1301
- 51 Nigou J, Zelle-Rieser C, Gilleron M, Thurnher M, Puzo G. Mannosylated lipoarabinomannans inhibit IL-12 production by human dendritic cells: evidence for a negative signal delivered through the mannose receptor. *J Immunol* 2001;166:7477-7485
- 52 Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2001;2:675-680
- 53 Chatterjee D, Khoo KH. Mycobacterial lipoarabinomannan: an extraordinary lipoheteroglycan with profound physiological effects. *Glycobiology* 1998;8:113-120
- 54 Sada E, Brennan PJ, Herrera T, Torres M. Evaluation of lipoarabinomannan for the serological diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1990;28:2587-2590
- 55 Jonuleit H, Schmitt E, Schuler G, Knop J, Enk AH. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+)T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. *J Exp Med* 2000;192:1213-1222
- 56 Mitchell DA, Fadden AJ, Drickamer K. A novel mechanism of carbohydrate recognition by the C-type lectins DC-SIGN and DC-SIGNR. Subunit organization and binding to multivalent ligands. *J Biol Chem* 2001;276:28939-28945
- 57 Okano M, Satoskar AR, Nishizaki K, Abe M, Harn DA Jr. Induction of Th2 responses and IgE is largely due to carbohydrates functioning as adjuvants on *Schistosoma mansoni* egg antigens. *J Immunol* 1999;163:6712-6717
- 58 Geijtenbeek TB, Groot PC, Nolte MA, van Vliet SJ, Gangaram-Panday ST, van Duijnhoven GC, Kraal G, van Oosterhout AJ, van Kooyk Y. Marginal zone macrophages express a murine homologue of DC-SIGN that captures blood-borne antigens in vivo. *Blood* 2002;100:2908-2916
- 59 Park CG, Takahara K, Umemoto E, Yashima Y, Matsubara K, Matsuda Y, Clausen BE, Inaba K, Steinman RM. Five mouse homologues of the human dendritic cell C-type lectin, DC-SIGN. *Int Immunol* 2001;13:1283-1290