

DC-SIGN对丙型肝炎病毒扩散的影响

冯志华, 卢丙仑, 李 军, 张 岩, 贾战生, 白宪光

冯志华, 卢丙仑, 李军, 张岩, 贾战生, 白宪光, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心 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全军感染病诊疗中心, fengzh@fmmu.edu.cn
电话: 029-3377752 传真: 029-3737377
收稿日期: 2003-08-23 接受日期: 2003-10-07

摘要

树突状细胞(dendritic cell, DC)是功能最强的抗原呈递细胞, 它可以有效地处理和呈递抗原的结构, 是免疫系统的哨兵。然而近年发现的表达于DC表面的特异性细胞间黏附因子3结合非整合素分子(dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin, DC-SIGN), 则可能通过其对靶细胞的捕捉, 将病毒直接带到靶细胞附近, 增加感染机会, 使DC成为病毒的传播者。阻断DC-SIGN捕获和呈递HCV病毒有望成为HCV传播感染的较有前景的治疗策略。

冯志华, 卢丙仑, 李军, 张岩, 贾战生, 白宪光. DC-SIGN对丙型肝炎病毒扩散的影响. 世界华人消化杂志 2004;12(1):209-211
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/209.asp>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的感染, 不仅能够引起急、慢性病毒性肝炎, 而且能够引起肝纤维化和肝细胞癌, 严重危害人民的生命健康。与其他病毒性肝炎感染的结局不同, HCV感染具有较高的慢性化比例, 有时高达80%以上, 因而具有更大的危害性^[1]。目前尚无有效的预防和治疗措施。主要是由于对HCV感染路径及慢性化机制的研究相对滞后^[2]。虽然有较多关于丙型肝炎慢性化机制研究的报道, 但除了病毒变异外, 其他因素了解甚少。最近发现的树突状细胞表面特异性细胞间黏附因子3结合非整合素分子(dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin, DC-SIGN, 已命名为CD209)介导的艾滋病病毒(HIV)传播机制^[3-4], 可能为揭示HCV体内扩散路径提供了新的思路。

1 DC-SIGN生物学特点

DC-SIGN是由美国斯坦福大学科学家于2000年首先发现的^[4], 他们在了解HIV如何攻击细胞时查明, HIV患者毛细血管表层和淋巴结中树突状细胞(dendritic cell, DC)的表面具有一种特异性HIV-1结合蛋白, 这种蛋白由于自身结构的特点很容易使病毒渗入, 从而将这种蛋白命名为DC-SIGN。

业已证实, DC-SIGN是一种具有外源C型植物凝集素的II型膜蛋白, 他专一地、大量地表达于成熟与未成熟的DC表面, 在免疫系统DC识别模式中起重要作用。DC-SIGN的天然配体为ICAM-3^[5-6], 因此T淋巴细胞上表达的ICAM-3为早期的DC-T细胞相互作用奠定了基础, 使加工提呈的抗原可以被大量的T细胞受体(TCR)所识别。同时他也与ICAM-2、HIVgp120和埃博拉病毒的受体发生功能上的相互作用, 从而介导DC通过血管内皮细胞。DC-SIGN包含一个Ca²⁺依赖性的碳水化合物识别结构域, 他与ICAM-3的结合是Ca²⁺依赖性的, 能被甘露糖抑制, 这是C型植物凝集素的特点。

DC-SIGN的基因组结构定位于染色体19p13。DC-SIGN具有胞质尾的内化基序, 当其与可溶性配体结合后, 迅速内化, 表明是一种胞内受体, 具有选择性识别各类抗原并将其提呈T细胞的功能。

成熟和非成熟单核细胞源性及CD34⁺骨髓细胞源性DC都表达DC-SIGN, DC强大的抗原呈递功能除了与其独特的抗原处理功能有关, 还与他们通过DC-SIGN与静止/初始T细胞接触的功能有关。原位检测发现, DC-SIGN表达于扁桃体、淋巴结和脾的T细胞亚群, 与其作为一个重要的DC-T细胞结合中介及激活T细胞的功能有关; DC-SIGN在易暴露于HIV-1的黏膜组织如直肠、子宫和阴道高表达, 处于防御病毒和抗原的第一防线。DC-SIGN是一种特异性表达于IL-4刺激单核细胞的分子, 其表达受许多细胞因子和生长因子的调节。

与此相同, 有学者发现了表达于肝窦状隙、胎盘毛细血管及淋巴结内皮细胞表面的DC-SIGN的受体DC-SIGNR, 且与DC-SIGN是同源异构体。DC-SIGNR在氨基酸序列上与DC-SIGN有77%相似, 也定位于染色体19p13.2-3的30kb区域内。鼠类DC-SIGN类似物为DC-SIGNR1, DC-SIGNR1表达于皮肤和脾, 编码C型植物凝集素, 与人DC-SIGNR和DC-SIGN高度相关。恒河猴Mac-DC-SIGN与人DC-SIGN有92%同源性, 具有人DC-SIGN的病毒传播功能。

众所周知, DC是功能最强的抗原呈递细胞, 他可以有效地处理和呈递抗原的结构, 是免疫系统的哨兵^[7-22]。DC表面分子DC-SIGN则提示: DC是一把双刃剑, 一方面可以呈递抗原, 诱导免疫应答, 清除病毒; 另一方面, 通过DC-SIGN对靶细胞的捕捉, 将病毒直接带到靶细胞附近, 增加感染机会, 成为病毒的传播者^[4]。因此有人评论, 假若DC是皇冠的话, DC-SIGN就是皇冠上的明珠^[23]。

业已证实, DC-SIGN 参与了 DC 的迁移和与 T 淋巴细胞的相互作用. DC-SIGN 是 HIV-1 膜蛋白 gp120 与 DC 结合的受体, 能特异性捕获 HIV-1 病毒, 增强表达 CD4 和辅受体的靶细胞被感染, 在 HIV-1 感染中起着非常重要的作用. HIV-1 感染启动位置的 DC 可通过 DC-SIGN 有效捕获抗原 gp120^[24], 并在体内起库存 HIV 的作用, 使 HIV 在转移并寻找 T 细胞的旅途中不受免疫系统的任何盘查和打击. DC 对 HIV-1 的捕获完全是 DC-SIGN 依赖性的, DC-SIGN 抗体可以阻断这一过程的发生, 从而抑制 HIV-1 感染.

DC-SIGN 再通过一种 IN TRANS 机制, 将捕捉到的 HIV 传递给允许病毒复制的靶细胞 – 表达 ICAM-3 的 T 细胞^[3, 25]. DC-SIGN 与 HIV gp120 和 T 细胞表面 ICAM3 的结合不在同一位点上. 而且, 在病毒滴度较低条件下, 只有 DC-SIGN 存在时 T 细胞才被感染. 这一发现解释了以前报道的, 对感染的敏感性与 DC 摄取病毒能力之间的矛盾^[26]. DC 捕获黏膜部位的 HIV-1 病毒颗粒并将其呈递给 CD4⁺ Th 细胞的过程涉及 DC-SIGN 与 HIVgp120 的高亲和性相互作用及病毒内化.

研究还发现, 表达于胎盘毛细血管内皮细胞的 DC-SIGN 受体(DC-SIGNR), 也能与 HIV 膜蛋白 gp120 结合, 因此, 能使 HIV 很容易由母体传给胎儿, 可有效地促进病毒感染 T 细胞. DC-SIGN 也可与 CMV、登革热病毒、埃波拉病毒等结合^[27-31], 在这些病毒的传播中起重要的作用.

2 DC-SIGN 与 HCV 感染

值得注意的是, 2003 年 2 月法国科学家 Lozach et al^[32] 的最新研究发现, DC-SIGN 也是 HCV 的受体, 即 HCV E2 蛋白可通过其甘露聚糖成分与 DC-SIGN 结合. 而 DC-SIGN 的受体(DC-SIGNR)是在肝脏、毛细管和淋巴结中的内皮细胞的表面发现的^[3]. 表明这些受体可能与负载病毒的 DC-SIGN 相互作用, 促进该病毒感染靶细胞和 / 或通过毛细管穿越母婴界限. Bain et al^[33] 先前的研究也发现 DC 本身可能储存病毒. 这些均提示: 在 HCV 感染中, 可能也存在通过 DC-SIGN 进行的病毒保护、病毒转运以及促进病毒感染靶细胞的路径. DC 也可能是 HCV 感染的传播者. DC 的这种通过 DC-SIGN 或类似 DC-SIGN 的分子将其他病原体传递给靶细胞的作用是以以前所没有考虑到的. 弄清上述问题, 将有助于阐明 HCV 感染靶细胞的路径和慢性化的机制, 可望为丙型肝炎的防治提供新的思路 and 理论依据.

近期, 美国学者 Gardner et al^[34] 也在肝脏淋巴结内发现了与 DC-SIGN 同源的细胞内黏附分子 3 结合整合素(L-SIGN). 他们进一步的实验表明, L-SIGN 和 DC-SIGN 能够地与 HCV 感染者血清特异性结合, 这种结合由 HCV 外膜糖蛋白 E2 介导, 能被特异性抑制因子阻断, 如: 甘露聚糖、钙螯和剂以及针对 SIGN 分子的外源凝集素决定簇抗体等. 因此, L-SIGN 代表 HCV 肝内特异

性受体, L-SIGN 和 DC-SIGN 可能在 HCV 感染和免疫中起重要的作用.

与此同时, 美国宾夕法尼亚大学 Pohlmann et al^[35] 也证实 DC-SIGN 和 DC-SIGNR 是两个有关联的 C 型凝集素相关膜分子, DC-SIGN 表达在一些 DC 上, DC-SIGNR 通常存在于某些内皮细胞, 包括肝脏窦状间隙内皮细胞. 他们还发现: 可溶性 HCV E2 糖蛋白和表达 HCV E1、E2 嵌合形式的假型逆转录病毒可与表达 DC-SIGN 和 DC-SIGNR 的细胞系和最初的人内皮细胞有效结合, 但不与其他 C 型凝集素结合. 而且可溶性 E2 可与人类成熟或未成熟单核细胞来源的树突状细胞(monocyte-derived dendritic cells, MDDCs)结合. E2 与未成熟的 MDDCs 的结合依赖于 DC-SIGN 的存在, 而与成熟的 MDDCs 的结合不完全依赖于 DC-SIGN. 这些结果支持: 其他细胞表面分子可能也与 HCV 糖蛋白(E1, E2)相互作用. 从而他们推测, 可能通过 DC-SIGN、DC-SIGNR 捕捉并传递病毒到肝脏以及调整 DC 功能, 促进了 HCV 感染的持续存在.

总之, DC-SIGN 是 DC 研究领域又一新热点, 也是 HCV 感染机制研究的一个意外收获. 有关 DC-SIGN 的基础研究已很深入, DC-SIGN 单抗被研制开发, 这些研究将有助于进一步阐明 DC-SIGN 在 HCV 传播和感染病理中的作用. DC-SIGN 为 HCV 治疗措施和预防性疫苗的研究提供了新的思路, 针对 DC-SIGN 的抗 HCV 治疗尚处于实验室研究阶段, 阻断 DC-SIGN 捕获和呈递 HCV 病毒有望成为 HCV 传播感染的较有前景的治疗策略.

3 参考文献

- 1 Mondelli MU. Natural history of hepatitis C virus infection. *J Biol Regul Homeost Agents* 2003;17:128-132
- 2 Chang KM. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2003;7:89-105
- 3 Colmenares M, Puig-Kroger A, Pello OM, Colmenares M, Kröger AP, 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
- 4 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
- 5 Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duynhoven 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
- 6 Geijtenbeek TB, van Duynhoven 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
- 7 邢利和, 王福生, 刘明旭, 朱传琳, 李捍卫, 雷周云, 王慧芬. 慢性乙型肝炎患者树突状细胞的分离培养. *世界华人消化杂志* 2001; 9:591-593
- 8 Zhang J, Zhang JK, Zhuo SH, Chen HB. Effect of a cancer vaccine prepared by fusions of hepatocarcinoma cells with dendritic cells. *World J Gastroenterol* 2001;7:690-694
- 9 李明松, 袁爱力, 张万岱. 肝癌患者外周血树突状细胞免疫功能

- 低下. 华人消化杂志 1998;6:240-241
- 10 冯志华, 王全楚. 疫苗新概念及新型疫苗的研制. 世界华人消化杂志 2003;11:819-822
- 11 王全楚, 冯志华, 周永兴. 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究. 世界华人消化杂志 2003;11:815-818
- 12 冯志华, 王全楚, 周永兴, 郝春秋, 聂青和. HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达. 世界华人消化杂志 2003;11:697-700
- 13 王全楚, 冯志华, 周永兴, 聂青和, 郝春秋, 王九平. 小鼠骨髓树突状细胞改良培养及体外生物学特性的比较. 世界华人消化杂志 2003;11:219-223
- 14 刘剑勇, 张力图, 李挺, 赵荫农, 张春燕, 陈建思, 张丽生, 覃宇周, 吴飞翔, 唐凯, 唐朝晖. 树突状细胞诱导肿瘤浸润性淋巴细胞抗胃癌免疫的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:467-469
- 15 Ding CL, Yao K, Zhang TT, Zhou F, Xu L, Xu JY. Generation of cytotoxic T cell against HBcAg using retrovirally transduced dendritic cells. *World J Gastroenterol* 2003;9:1512-1515
- 16 Xu MQ, Yao ZX. Functional changes of dendritic cells derived from allogeneic partial liver graft undergoing acute rejection in rats. *World J Gastroenterol* 2003;9:141-147
- 17 Xu MQ, Wang W, Xue L, Yan LN. NF-kappaB activation and zinc finger protein A20 expression in mature dendritic cells derived from liver allografts undergoing acute rejection. *World J Gastroenterol* 2003;9:1296-1301
- 18 Zhang JK, Li J, Chen HB, Sun JL, Qu YJ, Lu JJ. Antitumor activities of human dendritic cells derived from peripheral and cord blood. *World J Gastroenterol* 2002;8:87-90
- 19 Wang FS, Xing LH, Liu MX, Zhu CL, Liu HG, Wang HF, Lei ZY. Dysfunction of peripheral blood dendritic cells from patients with chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2001;7:537-541
- 20 Zhang JK, Li J, Zhang J, Chen HB, Chen SB. Antitumor immunopreventive and immunotherapeutic effect in mice induced by hybrid vaccine of dendritic cells and hepatocarcinoma in vivo. *World J Gastroenterol* 2003;9:479-484
- 21 Tang ZH, Qiu WH, Wu GS, Yang XP, Zou SQ, Qiu FZ. The immunotherapeutic effect of dendritic cells vaccine modified with interleukin-18 gene and tumor cell lysate on mice with pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:908-912
- 22 Zhang JK, Sun JL, Chen HB, Zeng Y, Qu YJ. Influence of granulocyte macrophage colony stimulating factor and tumor necrosis factor on anti-hepatoma activities of human dendritic cells. *World J Gastroenterol* 2000;6:718-720
- 23 Steinman RM. DC-SIGN: a guide to some mysteries of dendritic cells. *Cell* 2000;100:491-494
- 24 Turville SG, Arthos J, Donald KM, Lynch G, Naif H, Clark G, Hart D, Cunningham AL. HIV gp120 receptors on human dendritic cells. *Blood* 2001;98:2482-2488
- 25 Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duinhoven 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
- 26 Pohlmann S, Leslie GJ, Edwards TG, Macfarlan T, Reeves JD, Hiebenthal-Millow K, Kirchhoff F, Baribaud F, Doms RW. DC-SIGN interactions with human immunodeficiency virus: virus binding and transfer are dissociable functions. *J Virol* 2001;75:10523-10526
- 27 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
- 28 Tassaneetrithep B, Burgess TH, Granelli-Piperno A, Trumpheller C, Finke J, Sun W, Eller MA, Pattanapanyasat K, Sarasombath S, Birs DL, Steinman RM, Schlesinger S, Marovich MA. DC-SIGN (CD209) mediates dengue virus infection of human dendritic cells. *J Exp Med* 2003;197:823-829
- 29 Navarro-Sanchez E, Altmeyer R, Amara A, Schwartz O, Fieschi F, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Despres P. Dendritic-cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin is essential for the productive infection of human dendritic cells by mosquito-cell-derived dengue viruses. *EMBO Rep* 2003;4(7 Suppl):1-6
- 30 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
- 31 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
- 32 Lozach PY, Lortat JH, De LD, Lavalette A. DC-SIGN and L-SIGN are high-affinity binding receptors for hepatitis C Virus glycoprotein E2. *J Biol Chem* 2003;278: 20358-20366
- 33 Bain C, Fatmi A, Zoulim F, Zarski JP, Trepo C, Inchauspe G. Impaired allostimulatory function of dendritic cells in chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2001;120:512-524
- 34 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
- 35 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