

树突状细胞与丙型肝炎病毒感染研究

冯志华, 李 军

冯志华, 李军, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院
陕西省西安市 710038
冯志华, 女, 1964-11-08 生, 山西省忻州市人, 汉族, 第四军医大学博士, 硕士生导师, 副教授、副主任医师, 主要从事丙型肝炎治疗性疫苗研究, 主编及参编医学专著 5 部, 获军队及省部级科技成果奖 3 项, 负责及参与国家自然科学基金课题 8 项。
国家自然科学基金资助项目, No. 39800122, 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 传真: 029-83377165
收稿日期: 2005-01-06 接受日期: 2005-01-20

摘要

树突状细胞(DC)在捕获丙型肝炎病毒(HCV)并向靶器官传播的过程中扮演了重要的角色。本文就病毒感染前后 DC 的作用及功能变化, 尤其是 HCV 感染过程中, DC 可能通过其表面特异性 C 型凝集素-细胞间黏附分子 3 结合非整合素分子(DC specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin, DC-SIGN)保护病毒转运、促进病毒感染靶细胞的路径, DC-SIGN 可能将 HCV 传递给肝细胞以及 B 或 T 淋巴细胞亚群等做一简要的综述。

关键词: 树突状细胞; 丙型肝炎病毒

冯志华, 李军. 树突状细胞与丙型肝炎病毒感染研究. 世界华人消化杂志 2005; 13(5):588-591
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/588.asp>

0 引言

树突状细胞(dendritic cells, DC)为体内重要的专职抗原呈递细胞(APC), 是机体 T 淋巴细胞特异性免疫应答的直接启动和调控者。近年来, 树突状细胞的分化发育、抗原加工呈递机制及其在肿瘤、感染、自身免疫性疾病和移植排斥中的作用已经成为免疫学的前沿领域, 从树突状细胞中找寻免疫新分子是目前免疫学领域的一大研究热点。对 DC 的研究不仅有助于阐明机体免疫应答的调控机制, 而且可以了解 DC 对相关疾病发生的影响, 从而制定相应的预防和防治措施。

1 病毒感染时 DC 的作用

保护机体免受病原体侵袭对免疫系统是一个巨大的挑战, 在此过程中 DC 扮演了重要的角色。在病毒血症的第一、第二阶段, 于外周循环中被病毒感染的 DC 干细胞与未成熟 DC, 可快速捕获入侵的病原体并将其有效地加工为肽段(抗原)^[1]。之后 DC 进入向心的淋

巴组织, 将抗原呈递至 MHCs 并自身发育成熟, 从而有效地活化淋巴组织中特异的幼稚 T 细胞。活化的 T 细胞分化为效应性 T 细胞, 移至感染部位抵抗病原体。DC 通过调控诱导效应性 T 细胞的级别, 控制机体对抗特异病原体免疫反应的程度。依赖 DC 识别呈递的病原体的不同, 幼稚 T 细胞可分化为 Th1 细胞, 分泌 IFN- γ 、IL-2、IL-12 等, 或分化为 Th2 细胞, 分泌 IL-4、IL-6 以及 IL-10 等。Th1 细胞可有效地对抗细胞内病原体, 部分原因为 IFN- γ 激活了被感染细胞内的抗微生物机制。相反, Th2 细胞可有效地对抗胞外病原体如寄生虫, 部分原因是通过诱导产生的免疫球蛋白 E 和嗜酸细胞杀死了寄生虫。

2 病毒感染后 DC 的功能变化

2.1 DC 可以激活抗病毒 CTL 反应 DC 是抗病毒反应的主要激活因子。DC 是最有效的激活记忆 CTL 反应的抗原呈递细胞, DC 激活病毒反应的作用已经在人类流感模型中得到证实。流感病毒在感染过程中合成的血凝素与非结构蛋白(NS)可以高效地感染人 DC。但这种感染不具有复制能力, 并且 DC 的生存依赖于 IFN- α 的存在; 相反, 巨噬细胞被感染后则很快发生了凋亡。DC 介导流感病毒特异性 CTL 反应的产生原理有三种可能: 少量的病毒直接感染 DC 就足以产生有潜力的 CTL, 并且这很可能发生于气道上皮感染的早期, 在那里 DC 可以快速聚集; DC 还可以摄取无活性的流感病毒用以引发 CTL 反应, 据推测这一过程很可能是利用结合与融合功能来使病毒进入细胞当中; 最后, DC 通过从凋亡细胞中获得的被加工的病毒抗原, 推测 DC 很可能获得了诱发病毒特异性 I 类限制性 CTL 交叉反应的能力。

2.2 DC 在病毒免疫逃避中的作用 病毒已经形成了许多用以逃避宿主免疫反应的机制。这包括: 减少抗原表位的表达(如隐性的 EB 病毒感染), MHC 表位的基因突变, CTL 克隆的耗竭(HIV-1 与淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒, LCMV), 下调 MHC-I 类与 MHC-肽复合物的表达, 产生免疫细胞因子与受体, 下调某些决定性的细胞因子以及利用 DC 作为媒介来扩增并传播病毒至靶细胞等。

有报道, 将麻疹病毒(MV)感染的 DC 与同源活化的 T 细胞联合培养, 结果产生了大量的 DC 与 T 细胞凋亡小体, 提示活化的 T 细胞可以诱发 Fas 介导的 DC 的凋亡, 并且 MV 感染的 DC 诱发的 TRAIL(TNF-

related apoptosis-inducing ligand)可以杀伤T细胞. 进一步研究发现, 天然同源的CD4⁺ T细胞的免疫抑制作用也是由MV感染的DC引起的, 而非T细胞的凋亡作用, 并且这些T细胞即使存活也不具有免疫性. 由此可见, MV诱发的T细胞循环的阻断可能由来自DC的游离病毒, 或由DC表面病毒糖蛋白与缺乏转染的T细胞的相互作用来介导完成.

与MV相似, HIV感染也可以诱发病毒特异性CTL以及抗体反应, 但这一免疫反应不足以具有保护性, 不能阻止疾病的进程. 虽然HIV在DC中复制不强, 但病毒颗粒的表位在未成熟的人DC中是通过外源性MHC-I类途径递呈的, 并且能够在缺乏病毒蛋白复合物的条件下活化CTL. 外源性HIV抗原的递呈要求有充足的病毒受体相互作用以及病毒与细胞膜的融合. 无症状的HIV感染患者中, 只有很少的DC具有微弱的激活CD4⁺T细胞增生的能力, 这一改变也许与CD4⁺记忆T细胞的产生与衰退有关. 在小鼠中的研究发现, CD4⁺ T细胞与其同源的DC上的抗原接触后, 被活化并表达CD40L, 从而诱发CD40介导的DC的活化, 后者又进一步产生Th1类细胞因子(如IL-12), 提高CD8⁺ CTL的反应效率. 有意思的是, 来源于HIV感染患者的DC产生IL-12的能力较弱, 在AIDS发作时, CTL反应逐渐减少甚至消失, 这些可能与CD4⁺ T细胞的衰退有关. 而当患者HIV特异性CD4⁺T细胞增生反应较强时, 则循环中的CTL保持在一个较高的水平, 并能很好的控制病毒血症. 近来的研究显示, HIV患者不同疾病阶段的单核细胞来源的DC均可在体外激活增生HIV特异性的CTL. 由此可见, 感染HIV而造成的DC对IL-12的产生作用的减弱, 不是由CD4⁺T细胞减弱的CD40交联引起的, 而是受病毒以及病毒感染的方式控制的.

近来对慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染患者的研究发现, 来源于患者单核细胞的DC在体外具有正常的表现型和成熟能力, 但缺少不同的兴奋功能, 后者可以被外源性的IL-2与IL-12恢复. 因此可见CD4⁺ Th1细胞反应与HCV诱发的清除病毒的免疫反应强度相关, 如果DC缺乏抗原递呈作用和/或缺乏刺激产生Th1活化细胞因子的能力, 就必然会导致抗HCV免疫反应的低下, 使病毒持续感染.

综上所述, DC的功能不是一成不变的, 他将不断地与反应中来自环境的信号相适应. 这些信号包括: 抗炎症的细胞因子(IL-10, TGF- β 等), 病原体的特异性及被DC识别的能力, 不同的DC亚型, 邻近的T细胞的作用. 病毒利用DC的功能, 形成了多种逃逸机制. 弄清楚DC上的病毒受体与受体介导的信号机制, 以及病毒如何调节抗原呈递作用或DC在自然环境中的

活化过程, 对进一步了解病毒病理与病毒逃逸机制是十分重要的. 这将有助于设计出新型的针对感染病毒DC的抗感染疫苗, 他将通过表达相应抗原来达到以DC为基础的免疫治疗作用.

3 DC与HCV感染

3.1 DC通过特异性的受体识别HCV抗原 HCV感染与其他病毒性肝炎的结局不同, 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. HCV感染目前尚无有效的预防和治疗措施, 主要是由于对HCV感染路径的研究相对滞后. 虽然已有CD81、LDL-R作为HCV受体, 捕获HCV并将其介导入靶细胞感染路径的报道, 而CD81在组织中的广泛分布, 无法解释HCV的趋向性; LDL-R的表达虽与HCV的趋向性一致, 但至今无其与HCV膜蛋白结合的直接证据^[2].

最近发现, DC结合的HIV-1可被有效的传递给靶细胞-CD4⁺T细胞^[3-4]. DC特异性C型凝集素DC-SIGN(DC specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin, 树突状细胞表面特异性细胞间黏附分子3结合非整合素分子; 已命名为CD209)在此过程中扮演了很重要的角色^[5], 他主要通过其与HIV-1包膜糖蛋白gp120的高亲和力作用捕获HIV-1^[5]. 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. 除了可传递HIV-1, DC-SIGN还可增强病毒对T细胞的感染: 低病毒浓度时, 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^[5]. 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. 最近的研究还证明, DC-SIGN也可作为其他许多病原体的受体, 包括丙型肝炎病毒(HCV)^[6]、巨细胞病毒(CMV)^[7], Ebola病毒^[8], SARS冠状病毒(SARS-CoV)^[9], 幽门螺旋杆菌^[10], 肺结核分支杆菌^[11], 利什曼原虫^[12]和曼氏血吸虫^[13]. 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为目标, 达到生存的目的.

3.2 HCV感染后DC功能变化 有报道^[14-15]证明, 人感染HCV后, 外周血中骨髓源性DC、浆细胞源性DC及DC前体均较常人有着显著的下降, 且前二者刺激CD4⁺T细胞的作用降低, 分泌IL-12 p70和IFN- α 的水平也减少. 当HCV患者骨髓源性DC接触初始CD4⁺ T细胞时, 该DC刺激Th1反应的功能降低, 但初始化了更多分泌IL-10的细胞. 因此, 我们认为, HCV患者尤其是慢性HCV患者血中各型DC的数量降低, 且DC刺激分化辅助性T细胞的功能降低, 可能是HCV患者抗HCV免疫应答水平较低的原因. 因此, 如何绕过或提高DC

免疫功能低下,诱导出更强有力的、更具广泛性的免疫应答,应当成为目前免疫治疗亟待解决的突出问题之一。

我们在国家自然科学基金的资助下,将HCV C基因与人IgG1 Fc基因融合,构建分泌融合蛋白的真核表达载体^[16],转染经体外活化的DC之后,接种BALB/c小鼠,利用已建立的表达HCV C抗原的靶细胞(SP2/O-HCV-C, H-2^d)及其荷瘤鼠(BALB/c小鼠)模型,发现融合基因修饰的DC,在体内外诱导的抗HCV特异性CTL、T细胞增生及抗体应答的强度明显高于单独HCV C-DNA疫苗接种组^[17]。我们据此推测:直接将DNA疫苗转染经体外激活的DC,可能绕过功能低下DC对质粒DNA表达产物摄取不足的环节,使病毒抗原在DC内直接加工、提呈。而活化的CD4⁺ Th 据其分泌的Th₁与Th₂类细胞因子的不同,可调节免疫的平衡,增强细胞和/或体液免疫应答的强度^[17]。从而为提高基因疫苗诱导免疫应答的效率提供新的手段,可望为HCV防治提供新的思路和理论依据。

3.3 DC-SIGN介导丙肝病毒转染肝细胞 HCV也可利用DC-SIGN将树突状细胞作为转运体以确保感染的进行,这可能与HIV的机制相同^[18]。

DC-SIGN主要表达于髓系树突状细胞^[19-22],在肝脏枯否细胞中也可检测到DC-SIGN^[18],枯否细胞是肝脏稳定的巨噬细胞,与肝细胞及肝窦状核内皮细胞(liver specific endothelial cells, LSEC)相邻,而LSEC表面也表达DC-SIGN的同源分子L-SIGN(Liver and Lymphoid specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin)^[23]。另外,浆细胞源的DC可转移到肝脏中,肝脏内已检测到有DC-SIGN阳性的细胞^[20-21]。

DC-SIGN和L-SIGN作为C型凝集素,其最基本的特征就是可通过碳末端碳水化合物识别结构域(CRD)与糖蛋白的甘露糖残基相互作用^[24-25],这种作用为钙依赖性。而HCV病毒E1/E2蛋白在天然状态下是高度糖基化的。HCV病毒E2蛋白高度甘露糖化的糖基与L-SIGN和DC-SIGN有高度亲和性(kd分别为6 nm和3 nm)^[26]。有研究证明,重组的可溶性E2蛋白,患者体内的HCV病毒,以HCV包膜糖蛋白包装的假型逆转录病毒均可与L-SIGN和DC-SIGN特异性结合^[23, 26-27]。

此外,在研究中还发现,(1)其他C型凝集素如langerin, CD23, CLEC-1/2并不与HCV的E2结合^[26-27];(2)一些病毒糖基化的包膜蛋白对SIGN分子的亲和力很低或并不与其结合^[7, 28];(3)抗L-SIGN和抗DC-SIGN的单抗以及甘露糖均可抑制DC对可溶性E2和HCV的捕获^[29]。这些都证明了SIGN分子与HCV作用的特异性。

因此我们认为,位于黏膜组织和血循环中的DC-

SIGN⁺ DC可能在病毒首先感染的位点捕获HCV。DC是抗原呈递细胞,可与B和T淋巴细胞直接作用^[30-32],某些DC可能也被HCV感染。另外,DC通过易位作用从血液穿过肝窦状隙内皮细胞到达肝细胞,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,将HCV传递给肝细胞^[6]。

4 结语

总之,树突状细胞在捕获HCV病毒并向靶器官传播的过程中扮演了重要的角色,在HCV感染中,可能存在通过树突状细胞表面DC-SIGN进行的保护病毒转运以及促进病毒感染靶细胞的路径,DC-SIGN可能将HCV传递给肝细胞以及B或T淋巴细胞亚群。肝脏枯否细胞中检测到DC-SIGN以及在肝窦状核内皮细胞中发现的L-SIGN使解释HCV的嗜肝细胞性成为可能。DC可能就是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。这将是树突状细胞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及DC-SIGN的基础研究已很深入,DC-SIGN单抗也已研制开发。弄清DC及DC-SIGN的功能,将有助于进一步阐明HCV感染靶细胞的路径,阐明DC-SIGN在HCV传播和感染病理中的作用,尤其是HCV极高比率的慢性化机制以及母婴传播机制,可望为丙型肝炎的治疗措施和预防性疫苗的研究提供新的思路 and 理论依据。

我们已在国内外研究的基础上,进一步研究HCV感染过程中DC的功能变化,研究体内各种细胞因子的改变,加速对DC-SIGN的功能性研究,确定DC-SIGN与HCV作用位点,从而在未来的HCV治疗中通过阻断DC-SIGN对HCV病毒的捕获和呈递,切断HCV在体内的传播,为HCV感染提供较有前景的治疗策略。

5 参考文献

- 1 Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-252
- 2 Feng ZH, Wang QC, Nie QH, Jia ZS, Zhou YX. DC-SIGN: Binding receptor for HCV? *World J Gastroenterol* 2004;10:925-929
- 3 Cameron PU, Freudenthal PS, Barker JM, Gezelter S, Inaba K, Steinman RM. Dendritic cells exposed to human immunodeficiency virus type-1 transmit a vigorous cytopathic infection to CD4⁺ T cells. *Science* 1992;257:383-387
- 4 Pope M, Betjes MG, Romani N, Hirmand H, Cameron PU, Hoffman L, Gezelter S, Schuler G, Steinman RM. Conjugates of dendritic cells and memory T lymphocytes from skin facilitate productive infection with HIV-1. *Cell* 1994;78:389-398
- 5 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
- 6 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
- 7 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
 - 8 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
 - 9 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
 - 10 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
 - 11 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
 - 12 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
 - 13 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
 - 14 Kanto T, Inoue M, Miyatake H, Sato A, Sakakibara M, Yakushijin T, Oki C, Itose I, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Reduced numbers and impaired ability of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to polarize T helper cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2004;190:1919-1926
 - 15 Murakami H, Akbar SM, Matsui H, Horiike N, Onji M. Decreased interferon-alpha production and impaired T helper 1 polarization by dendritic cells from patients with chronic hepatitis C. *Clin Exp Immunol* 2004;137:559-565
 - 16 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
 - 17 Wang QC, Feng ZH, Zhou YX, Nie QH. Induction of hepatitis C virus-specific cytotoxic T and B cell responses by dendritic cells expressing a modified antigen targeting receptor. *World J Gastroenterol* 2005;11:557-560
 - 18 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
 - 19 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
 - 20 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
 - 21 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
 - 22 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
 - 23 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
 - 24 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
 - 25 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
 - 26 Lozach PY, Lortat-Jacob H, de Lacroix de Lavalette A, Staropoli I, Fong 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
 - 27 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
 - 28 Tassaneetrithep B, Burgess TH, Granelli-Piperno A, Trumpfheller 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 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
 - 30 Wykes M, Pombo A, Jenkins C, MacPherson GG. Dendritic cells interact directly with naive B lymphocytes to transfer antigen and initiate class switching in a primary T-dependent response. *J Immunol* 1998;161:1313-1319
 - 31 Kushnir N, Liu L, MacPherson GG. Dendritic cells and resting B cells form clusters in vitro and in vivo: T cell independence, partial LFA-1 dependence, and regulation by cross-linking surface molecules. *J Immunol* 1998;160:1774-1781
 - 32 Dubois B, Massacrier C, Caux C. Selective attraction of naive and memory B cells by dendritic cells. *J Leukocyte Biol* 2001;70:633-641