

DC-SIGN 的免疫调节作用与临床疾病研究进展

谢荣理^{1a}, 周思源^{1b}, 徐海燕², 聂红², 费健^{1a}

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院, a. 外科, b. 儿科, 上海 200025; 2. 上海市免疫学研究所, 上海 200025)

摘要: DC-SIGN 是具有糖结合域的 II 型跨膜蛋白, 普遍存在于巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞表面。DC-SIGN 在感染、炎症、肿瘤等疾病的早期阶段发挥着“始动”作用, 可介导登革热病毒与树突状细胞的相互作用, 增加病毒颗粒的感染力和增殖力; 也可以促进肾炎组织中足细胞诱导 T 细胞增殖的功能; 同时通过与 B 细胞受体的相互作用, 能模拟通常由抗体依赖性的 BCR 接触而产生的功能性信号通路, 参与非霍奇金淋巴瘤的病程发展。因而, DC-SIGN 在区域免疫和适应性免疫反应中发挥重要功能, 本文就 DC-SIGN 的免疫调节作用及其与临床疾病的关系作一综述。

关键词: DC-SIGN; 免疫调节; 登革热; 肾炎; 非霍奇金淋巴瘤

中图分类号: R392.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2017)05-0423-05

DC-SIGN (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin, CD209) 是一种 II 型跨膜蛋白, 普遍存在于人体的免疫细胞(巨噬细胞、树突状细胞等)中, 广泛参与固有免疫反应和适应性免疫反应的调节活动。近年来多项独立临床研究证实, DC-SIGN 不仅在感染、炎症、肿瘤等多种疾病的起始阶段发挥着“始动”作用, 同时也影响疾病的临床表现与转归。

DC-SIGN 可通过分子中的凝集素糖识别域, 识别多种病原体的外源性和机体内源性抗原以及细胞表面黏附分子中甘露糖或岩藻糖的糖基团, 发挥模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 和介导细胞黏附的功能^[1-2]。Hosszu 等^[3]研究发现, 补体 C1q 及其受体 gC1qR 可与 DC-SIGN 结合形成复合体, 并通过 DC-SIGN 调节树突状细胞的分化成熟和免疫功能。结合课题组相关研究发现, 在急性胰腺炎病程早期, 胰腺腺泡细胞发生上皮-树突状细胞转分化现象并伴随 DC-SIGN 高表达, 表明 DC-SIGN 具有促进炎症反应的功能^[4]。Ma 等^[5]发现 IEC-6 细胞在低氧条件下高表达 DC-SIGN 并呈时间依赖性。若将 IEC-6 细胞经 TDZD-8 (GSK-3 β 特定抑制剂) 预处理后, E-钙黏素表达下降, 而且维生素 C 对 DC-SIGN 的抑制效果明显

减弱。由此表明, DC-SIGN 在器官组织区域免疫(病原体感染、急性炎症反应、急性缺氧反应等)中发挥重要作用。此外, DC-SIGN 在适应性免疫反应中也发挥重要功能: DC-SIGN⁺ 巨噬细胞具有抑制 CD8⁺ T 细胞增殖和参与控制肿瘤增殖的免疫功能, 它的表达对于抑制性巨噬细胞调节同种异体移植存活免疫调节功能是至关重要的^[6]; 游离的葡萄糖结合树突状细胞表面的 DC-SIGN 受体, 介导树突状细胞迁移至淋巴结诱导初始 T 细胞激活产生抗炎反应, 从而减少对于胰腺 β 细胞的破坏^[7]。DC-SIGN 可介导树突状细胞黏附迁移、抗原内化、初始 T 细胞激活, 并介导病原体或者肿瘤细胞逃离免疫监视, 参与免疫逃逸^[2]。因此, 作为固有免疫分子介导的基础, DC-SIGN 在 DC 参与的感染性、炎症性疾病以及肿瘤的正负免疫调节中发挥重要作用^[2]。

1 DC-SIGN 在登革热病毒感染中的免疫调节作用

登革热 (dengue fever, DF) 是由登革热病毒 (dengue virus, DENV) 引起, 经伊蚊传播的病毒传染性疾病, 患者以高热、肌肉关节痛为主要临床症状。已有研究表明 DC-SIGN 在 CD14⁺ 的树突状细胞上表达, 但是不在 CD1c⁺ 或者 CD141⁺ 的树突状细胞上表达, 然而 CD206 在 CD14⁺ 或者 CD1c⁺ 的树突状细胞上表达^[8]。蚊虫叮咬的炎症反应能通过增加 DC-SIGN⁺ 真皮内树突状细胞 (dermal dendritic cell, dDC) 来增加感染 DENV 的概率^[9]。此

收稿日期: 2016-08-11

基金项目: 国家自然科学基金 (81670581; 81600501; 81501643)

作者简介: 谢荣理, 硕士, 主要研究方向: 胰腺炎症机制及器官区域免疫疾病研究

通信作者: 费健 (E-mail: feijian@hotmail.com)

外, IL-4 能通过提高 DC-SIGN 和 CD206 的表达水平, 提高 DENV 对 CD14⁺ dDC 的感染力^[9]。未成熟的 DENV-2 可通过与 DC-SIGN 的相互作用感染未成熟树突状细胞, 而且它能显著增加 DENV-2 感染后的增殖能力。DC-SIGN 抗体拮抗后能完全抑制未成熟 DENV-2 对未成熟树突状细胞的感染力, 表明 DC-SIGN 是其感染树突状细胞的重要入口。此外, DC-SIGN 也能促进其他未成熟 DENV (DENV-1、DENV-4) 颗粒的感染能力^[10-13]。DENV 通过皮肤感染人体后部分结合在血小板上进行活动(或导致血小板激活)^[14-16], 通常认为 DC-SIGN 和硫酸乙酰肝素蛋白聚糖是 DENV 结合血小板的共受体, 因为只有同时阻滞上述 2 种蛋白才能完全阻滞病毒与血小板结合。体外实验中, 在不同温度条件下, 抗 DC-SIGN 抗体能显著抑制 DENV-2 与血小板的首次结合能力(下降至 20%)^[15]。但是 DC-SIGN 和 DENV 感染皮肤树突状细胞的机制仍存在争议: Cerny 等^[8]发现对于皮肤上抗原提呈细胞的细胞亚型, 阻断其表面的 DC-SIGN 蛋白后 DENV 感染率没有明显变化, 提示存在更重要的影响因子决定 DENV 感染。然后, 将表皮细胞预先经 IFN- β 处理后, 检测其 DENV 感染率, 结果发现随着 IFN- β 浓度的上升, CD14⁺ 树突状细胞、CD1c⁺ 树突状细胞的被感染率随之下降。

印度尼西亚是 DENV 高发地, 当地人群中 DC-SIGN 的糖类识别域基因段外显子不存在多态性^[17]。因此目前研究重点在于启动子段单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的研究。CD209 基因启动子序列-336A/G(rs4804803)中 SNP 能调节 DC-SIGN 表达。Noecker 等^[18]研究 DENV 感染者发现, DC-SIGN 的启动子 rs4804803 位点, 与 DENV 感染的保护性和易感性有关联。同时, 该位点基因型与 DF 临床表现有关。杂合子和 HH 纯合子显著倾向于无症状型 DF, 而且组氨酸等位基因与症状型感染低发生率有关。无症状型感染与单纯性 DF 显示出了相似的联系, 但是这种联系却没有表现在恶性 DF 和无症状型 DF 的比较中, 但是在这 2 组中组氨酸的纯合子对恶性 DF 有保护作用。Oliveira 等^[19]研究发现相对于 H 等位基因, G 等位基因可能降低 DENV 感染急性期的头痛和病毒血症的概率。

2 DC-SIGN 在肾炎中的免疫调节作用

DC-SIGN 和 DC-SIGN⁺ 树突状细胞在正常人

的肾脏组织中表达量极低。但是近年来多项基础和临床研究发现, DC-SIGN 与足细胞、树突状细胞在肾脏组织中发挥着重要的免疫作用。肾小球疾病病变主要累及双肾肾小球, 在肾炎患者的病变组织(特别是肾小管间质)中, DC-SIGN 表达量明显上升, 肾小管上皮细胞的 DC-SIGN 表达量明显高于肾间质和肾小球。DC-SIGN 的表达量和肾小管间质性病变的严重程度相关, 随着肾小管间质性病变加重, DC-SIGN 表达随之升高^[20]。在肾脏微炎症状态下, NF- κ B 通路即可能通过激活 mTOR 通路, 参与肾小管上皮细胞 DC-SIGN 的表达调控, mTOR 磷酸化受抑制后 DC-SIGN 表达水平显著下降^[21]。此外, 通过对 DC-SIGN 和 TLR4 的免疫共沉淀发现, 两者在表达上调的同时可发生结合及形成复合体共同定位于细胞表面。DC-SIGN 通过调控 TLR4 信号通路中 MyD88 非依赖途径(IKK ϵ 、NF- κ B)调控肾脏炎症反应^[22]。

狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮的肾脏损害, Zhou 等^[23]检测不同级别的狼疮肾炎患者和正常人的肾脏组织, 发现在 III 期、IV 期、V 期的狼疮肾炎患者的肾脏病变组织中(特别是肾小球)DC-SIGN 和 IgG1 显著性高表达。此外, 通过激光扫描共聚焦显微镜发现狼疮患者肾脏组织中, DC-SIGN 表达伴随着足细胞裂孔蛋白的高表达。在狼疮肾炎模型小鼠中, 随着病程进展加重 DC-SIGN 逐渐高表达, 在经过 DC-SIGN 抗体干预后, 小鼠 24 h 尿蛋白量显著下降, 肾功能部分恢复^[23]。足细胞是肾脏组织重要的固有细胞, 在免疫细胞损伤肾小球的病程中起到关键作用。将足细胞在体外进行培养, 经狼疮小鼠的血清刺激 24 h 后, 细胞表面高表达 DC-SIGN、MHC II、CD80, 同时其刺激 T 细胞增殖的能力显著加强。此外通过 DC-SIGN 抑制实验发现, DC-SIGN 能诱导 T 细胞向 Th1 方向增殖分化, 促进 IFN- γ 的分泌, 但是对 IL-4 的分泌没有影响^[23]。

DC-SIGN⁺ 树突状细胞的分布与新月体的数量、肾小管间质性病变的严重程度、血尿素氮、血肌酐和内生肌酐清除率有显著关系^[20, 24]。雷帕霉素可能具有潜在的治疗作用。Chen 等^[25]发现雷帕霉素不仅对于树突状细胞表达 DC-SIGN 的抑制作用具有剂量依赖性, 而且能下调树突状细胞的迁移能力和其介导 T 细胞激活的能力。DC-SIGN 启动子域包含转录因子 PU.1 的结合位点, 能促进 DC-

SIGN 表达, 而雷帕霉素能抑制 PU.1 mRNA 转录从而下调 DC-SIGN 的表达。

肾脏纤维化是多种慢性肾脏疾病最终导致肾功能衰竭的主要病理改变和共同通路。

血清淀粉样蛋白 (serum amyloid protein, SAP) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是 2 种关系密切的人类血清蛋白质, 具有极强的影响纤维化进展的作用。虽然 2 种蛋白结合相同的 Fc γ 段受体且具有相似的亲和力, 但是在多个临床实验中发现 SAP 和 CRP 具有相反的免疫调节作用: SAP 能影响固有免疫系统的多个方面从而减少纤维化, 然而 CRP 似乎倾向于促进纤维化。Cox 等^[26]研究发现, SAP 通过结合 DC-SIGN 产生的免疫作用, 可能是其与 CRP 在固有免疫系统调节不同反应的原因。在基础实验中也同样发现在肾纤维化小鼠模型中, 肾脏纤维化组织中 DC-SIGN 存在高表达^[27]。但是 2 类蛋白的作用是糖类-凝集素相互作用, 还是蛋白质-蛋白质相互作用, 其具体机制仍不太清楚^[26]。

3 DC-SIGN 在非霍奇金淋巴瘤中的免疫调节作用

非霍奇金淋巴瘤的发生, 大多与免疫应答过程中淋巴细胞增殖分化产生的某种免疫细胞恶变有关。Linley 等^[28]检测原发性滤泡性淋巴瘤患者的肿瘤细胞时发现, DC-SIGN 能结合表面免疫球蛋白 M (surface immunoglobulin M, sIgM), 而且其结合能力和 sIgM 的表达水平存在相关性。相较于免疫激活的扁桃体, 滤泡性淋巴瘤样本中的 CD3/CD19/CD335⁻CD11c⁺HLA-DR⁺CD14⁻亚型的经典树突状细胞和 CD3/CD19/CD335⁻CD11c⁺HLA-DR⁺CD14⁺亚型的肿瘤相关性巨噬细胞高表达 DC-SIGN。而且相比于 IgG⁺ 的样本, IgM⁺ 样本的染色具有非常大的异质性以及显著性^[29]。在皮肤 T 细胞淋巴瘤的研究中, 也发现存在 DC-SIGN 高表达的现象: 在病变皮肤的真皮层, 甘露糖受体 CD206 和 DC-SIGN 不仅表达高度上调, 而且是发现的最丰富的树突状细胞的表面标志。其中在 T 细胞团块中 DC-SIGN 出现频率极高, 而且经双免疫荧光证实, T 细胞和 DC-SIGN 存在紧密联系^[30-31]。

DC-SIGN 主要通过与 B 细胞结合的反应参与非霍奇金淋巴瘤的病程发展。DC-SIGN 和 B 细胞

受体 (B-cell receptor, BCR) 的相互作用, 能模拟通常由抗体依赖性的 BCR 接触而产生的功能性信号通路。高度糖基化的 IgM BCR 结合可溶性的 DC-SIGN, 能诱导 BCR 的增殖和向原发性滤泡性淋巴瘤细胞的信号传递^[29]。在体外实验中, 原发性滤泡性淋巴瘤的肿瘤组织经 DC-SIGN 刺激后, 将导致信号通路细胞外蛋白激酶 (ERK1/2) 和蛋白激酶 B (AKT) 的磷酸化, 而且磁珠结合的 DC-SIGN 产生的反应更加明显。BCR 相关的近端激酶 SYK 和 BTK 的阻遏剂均能显著抑制上述反应。下游 BCR 相关靶基因 MYC 基础表达很低, 但是经磁珠结合的 DC-SIGN 刺激后, MYC 表达大幅上升。阴性对比实验显示, 若 DC-SIGN 刺激正常的 B 细胞则不存在上述现象^[28]。

可溶性 DC-SIGN (soluble DC-SIGN, sDC-SIGN) 在非霍奇金淋巴瘤的预后诊断方面也有重大的临床价值。Ding 等^[32]通过检测非霍奇金淋巴瘤患者和健康人的血清发现, 非霍奇金淋巴瘤患者的血清中 sDC-SIGN 含量显著低于正常人。血清 β 2 微球蛋白和 L 乳酸脱氢酶是预测非霍奇金淋巴瘤患者预后重要的生物因子, 霍奇金淋巴瘤患者血浆中 sDC-SIGN 和 β 2 微球蛋白 (特别是高 β 2 微球蛋白患者) 存在极大的相关性。

4 结语

DC-SIGN 是具有糖结合域的 II 型跨膜蛋白, 近年来对于 DC-SIGN 的作用机制已经取得极大进展: 研究证实, DC-SIGN 与 DENV 感染、肾炎、非霍奇金淋巴瘤等许多临床疾病有密切的联系。与此同时, 多项基础研究已经发现特定的阻滞剂具有显著降低 DC-SIGN 表达从而抑制炎症发展的效果。随着免疫学和临床病理学的深入发展, DC-SIGN 有望成为研究固有免疫与临床疾病新的切入点。

参考文献

- [1] 任建敏, 张彦洁, 王俊青, 等. DC-SIGN 固有免疫调节及其表达调控机制研究进展[J]. 生命科学, 2012, 24(10): 1075-1081.
- [2] Zhou T, Chen Y, Hao L, *et al.* DC-SIGN and immunoregulation[J]. Cell Mol Immunol, 2006, 3(4): 279-283.
- [3] Hosszu KK, Valentino A, Vinayagasundaram U, *et al.* DC-SIGN, C1q, and gC1qR form a trimolecular receptor complex on the surface of monocyte-derived immature dendritic cells [J]. Blood, 2012, 120(6): 1228-1236.
- [4] 谢荣理, 徐海燕, 祁梦之, 等. 急性胰腺炎胰腺腺泡细胞转

- 分化的初步研究[J]. 外科理论与实践, 2016, 21(4): 332-335.
- [5] Ma L, Chen Y, Song X, *et al.* Vitamin C attenuates hemorrhagic hypotension induced epithelial-dendritic cell transformation in rat intestines by maintaining GSK-3 β activity and E-cadherin expression[J]. Shock, 2016, 45(1): 55-64.
- [6] Conde P, Rodriguez M, van der Touw W, *et al.* DC-SIGN (+) macrophages control the induction of transplantation tolerance[J]. Immunity, 2015, 42(6): 1143-1158.
- [7] da Silva RC, Cunha Tavares N de A, Moura R, *et al.* DC-SIGN polymorphisms are associated to type 1 diabetes mellitus[J]. Immunobiology, 2014, 219(11): 859-865.
- [8] Cerny D, Haniffa M, Shin A, *et al.* Selective susceptibility of human skin antigen presenting cells to productive dengue virus infection[J]. PLoS Pathog, 2014, 10(12): e1004548.
- [9] Schaeffer E, Flacher V, Papageorgiou V, *et al.* Dermal CD14(+) dendritic cell and macrophage infection by dengue virus is stimulated by interleukin-4[J]. J Invest Dermatol, 2015, 135(7): 1743-1751.
- [10] Richter MKS, da Silva Voorham JM, Torres Pedraza S, *et al.* Immature dengue virus is infectious in human immature dendritic cells via interaction with the receptor molecule DC-SIGN[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98785.
- [11] Phanthanawiboon S, A-nuegoonpipat A, Panngarm N, *et al.* Isolation and propagation of Dengue virus in Vero and BHK-21 cells expressing human DC-SIGN stably[J]. J Virol Methods, 2014, 209: 55-61.
- [12] Varga N, Sutkeviciute I, Ribeiro-Viana R, *et al.* A multivalent inhibitor of the DC-SIGN dependent uptake of HIV-1 and Dengue virus[J]. Biomaterials, 2014, 35(13): 4175-4184.
- [13] Liu P, Wang X, Itano MS, *et al.* Low copy numbers of DC-SIGN in cell membrane microdomains: implications for structure and function[J]. Traffic, 2014, 15(2): 179-196.
- [14] Nascimento EJM, Hottz ED, Garcia-Bates TM, *et al.* Emerging concepts in dengue pathogenesis: interplay between plasmablasts, platelets, and complement in triggering vasculopathy[J]. Crit Rev Immunol, 2014, 34(3): 227-240.
- [15] Simon AY, Sutherland MR, Prydzial ELG. Dengue virus binding and replication by platelets[J]. Blood, 2015, 126(3): 378-385.
- [16] Hottz ED, Oliveira MF, Nunes PCG, *et al.* Dengue induces platelet activation, mitochondrial dysfunction and cell death through mechanisms that involve DC-SIGN and caspases[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(5): 951-962.
- [17] Wibawa T, Wijayanti N, Arguni E, *et al.* DC-SIGN (CD209) carbohydrate recognition domain is not polymorphic in dengue virus-infected indonesian patients[J]. Trop Med Health, 2015, 43(2): 101-105.
- [18] Noecker CA, Amaya-Larios IY, Galeana-Hernández M, *et al.* Contrasting associations of polymorphisms in Fc γ RIIa and DC-SIGN with the clinical presentation of dengue infection in a Mexican population[J]. Acta Tropica, 2014, 138: 15-22.
- [19] de Oliveira LF, de Lima CPS, Azevedo RDSS, *et al.* Polymorphism of DC-SIGN (CD209) promoter in association with clinical symptoms of dengue fever[J]. Viral Immuno, 2014, 27(5): 245-249.
- [20] Zhou T, Li X, Zou J, *et al.* Effects of DC-SIGN expression on renal tubulointerstitial fibrosis in nephritis[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2009, 14: 2935-2943.
- [21] 罗茂财, 周思源, 冯丹颖. 炎症状态下 NF- κ B-mTOR 通路及转录因子 RUNX1 调控肾小管上皮细胞 DC-SIGN 表达研究[J]. 现代免疫学, 2016, 36(3): 189-194
- [22] 刘昕詠, 刘艳, 曹丽娟. DC-SIGN/TLR4 调控肾小管上皮细胞炎症反应研究[J]. 现代免疫学, 2015, 35(4): 1-6.
- [23] Cai M, Zhou T, Wang X, *et al.* DC-SIGN expression on podocytes and its role in inflammatory immune response of lupus nephritis[J]. Clin Exp Immunol, 2016, 183(3): 317-325.
- [24] Cai M, Zhou T, Li X, *et al.* DC-SIGN modulates DC maturation and function in rat renal tubulointerstitial lesions[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2012, 17: 1795-1803.
- [25] Chen J, Ren J, Wu J, *et al.* Effects of rapamycin on DC-SIGN expression and biological functions in DC[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2014, 19: 557-565.
- [26] Cox N, Pilling D, Gomer RH. DC-SIGN activation mediates the differential effects of SAP and CRP on the innate immune system and inhibits fibrosis in mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(27): 8385-8390.
- [27] Lech M, Susanti HE, Römmele C, *et al.* Quantitative expression of C-type lectin receptors in humans and mice[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(8): 10113-10131.
- [28] Linley A, Krysov S, Ponzoni M, *et al.* Lectin binding to surface Ig variable regions provides a universal persistent activating signal for follicular lymphoma cells[J]. Blood, 2015, 126(16): 1902-1910.
- [29] Amin R, Mourcin F, Uhel F, *et al.* DC-SIGN-expressing macrophages trigger activation of mannoseylated IgM B-cell receptor in follicular lymphoma[J]. Blood, 2015, 126(16): 1911-1920.
- [30] Schlapbach C, Ochsenbein A, Kaelin U, *et al.* High numbers of DC-SIGN⁺ dendritic cells in lesional skin of cutaneous T-cell lymphoma[J]. J Am Acad Dermatol, 2010, 62(6): 995-1004.
- [31] Schwingshackl P, Obermoser G, Nguyen VA, *et al.* Distribution and maturation of skin dendritic cell subsets in two forms of cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sézary syndrome[J]. Acta Derm Venereol, 2012, 92(3): 269-275.
- [32] Ding D, Chen W, Zhang C, *et al.* Low expression of dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin in non-Hodgkin lymphoma and a significant correlation with β 2-microglobulin[J]. Med Oncol, 2014, 31(10): 202.