

文章编号: 1004-0374(2013)09-0886-05

DC-SIGN与结肠癌的生长

张长福^{1,2}, 姜艳梅³, 姜旭东¹, 丁东兵⁴, 左云飞^{1*}

(1 大连医科大学检验医学院, 大连 116023; 2 大连医科大学临床医学七年制, 大连 116023; 3 大连医科大学附属第一医院三部检验科, 大连 116023; 4 大连医科大学附属第二医院胃肠外科, 大连 116023)

摘要: DC-SIGN 是一种特异表达于树突状细胞 (DC) 表面和部分表达于淋巴窦内巨噬细胞表面的 II 型跨膜蛋白。DC-SIGN 的碳水化合物识别区 (CRD) 对正常结肠细胞在恶变的过程中伴随的细胞表面分子癌胚抗原 (CEA) 的异常糖基化而产生的 Lewis (Le) 糖具有特异性识别作用。未成熟的 DC 细胞位于肿瘤组织内, 并且能与结肠癌细胞相互作用, 而成熟的 DC 细胞位于肿瘤组织外部, 这可能由于 DC 细胞与结肠癌细胞结合削弱 DC 细胞的功能及分化, 其机制可能是单核细胞来源的 DC 细胞通过 DC-SIGN 与结肠癌相关的 Le 多糖结合后干扰了与 DC 成熟相关的 TLR 介导的信号传递作用。成熟的 DC 细胞而不是未成熟的 DC 细胞能激活 T 细胞对肿瘤的获得性免疫反应。因此, 与病原体作用 DC-SIGN 逃避免疫监视类似, 肿瘤细胞也可以通过与 DC-SIGN 的相互作用来抑制 DC 的功能, 从而利于结肠肿瘤的生长。通过对 DC-SIGN 与结肠癌细胞上的 Le 多糖结合后发生的生化改变及免疫逃避机制的研究, 可以为结肠癌及其其他 CEA 表达异常的肿瘤生长及其防治提供新的理论根据和干预途径。

关键词: DC-SIGN; 结肠癌; Lewis 糖; 癌胚抗原; 分子机制

中图分类号: R392; R735.3 **文献标志码:** A

DC-SIGN and the growth of colon cancer

ZHANG Chang-Fu^{1,2}, JIANG Yan-Mei³, JIANG Xu-Dong¹, DING Dong-Bing⁴, ZUO Yun-Fei^{1*}

(1 Department of Clinical Laboratory, Dalian Medical University, Dalian 116023, China;

2 The Seven-Year Clinical Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116023, China;

3 Three Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116023, China;

4 Department of Gastrointestinal Surgery, Second Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116023, China)

Abstract: DC-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin (DC-SIGN), a II-type transmembrane protein specifically expressed on DCs and segmentally on lymph node sinusoidal macrophages. The carbohydrate recognition domain (CRD) of DC-SIGN recognizes Lewis (Le) glycans, which are present on colon epithelia upon malignant transformation of normal colon epithelia. Immature dendritic cells are located intratumorally within colorectal cancer and intimately interact with tumor cells, whereas mature dendritic cells are present peripherally to the tumor, which may be due to that the interactions between DCs and colon carcinoma cells impair the function and differentiation of DCs, and the mechanism is likely to be that DC-SIGN on MoDCs, upon the binding of colon cancer-associated Le glycans, interferes with TLR-mediated signaling in DC maturation. Mature DCs but not immature DCs activate the resting T cells to initiate the acquired immune responses to tumor. Therefore, similar to pathogens that target DC-SIGN to escape immunosurveillance, tumor cells may interact with DC-SIGN to suppress dendritic cell functions, which contributes to the growth of colon cancer. Studies on the biochemical changes and the mechanism of immunological escape after the interactions between DC-SIGN and Le glycans will provide us with a new method for treating and preventing the colon cancer and other tumors that express CEA abnormally.

Key words: DC-SIGN; colon cancer; Lewis glycans; CEA; molecular mechanism

收稿日期: 2013-04-09; 修回日期: 2013-05-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(31270867)

*通信作者: E-mail: zyf04112002@yahoo.com.cn

树突状细胞 (dendritic cells, DC) 是目前已知体内功能最强的抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC), 能摄取和加工递呈抗原, 从而刺激、诱导静息 T 细胞, 具有强大的激活 CD8⁺ T 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 及 CD4⁺ T 细胞的能力。肿瘤特异性免疫反应的诱导发生很大程度上依赖于 DC 细胞将肿瘤相关抗原呈递给 T 淋巴细胞的能力^[1]。Saeland 等^[2]通过对 48 例结肠癌患者的结肠癌组织的研究发现, 与肿瘤相关的癌胚抗原 (tumor associated carcinoembryonic antigen, tumor associated CEA; 例如 CEACAM5: CEA related cell adhesion molecule 5, 也称作 CD66e) 上有高水平的与血型相关的碳水化合物——Lewis x 和 Lewis y。CEACAM5 上高水平的 Le 多糖与人 C 型凝集素 DC-SIGN 和肿瘤相关的 CEA 的相互作用强度显著地相关^[2]。van Gisbergen 等^[3]研究发现, 未成熟的 DC 细胞位于肿瘤内部, 而成熟的 DC 细胞位于肿瘤的外周, 肿瘤细胞与未成熟 DC 细胞的相互作用在肿瘤发展以及逃避免疫监视的过程中发挥着重要作用。这些作用的产生与 DC 细胞的抗原呈递作用密切相关, DC 细胞的抗原呈递又是与其表面的功能分子紧密联系^[4-5]。DC-SIGN 是一种 II 型跨膜蛋白, 属于 C 型凝集素家族的一员, 又称 CD209, 在 DC 细胞表面特异性表达以及在淋巴窦内的巨噬细胞表面部分表达^[6], 1992 年, 由 Curtis 等^[7]首先从胎盘基因库中克隆得到, 可以在经典的病毒受体 CD4 缺乏的情况下与 HIV-1 富含聚糖的包膜结合, 它特异表达于 DC 细胞表面, 能与 ICAM-3 结合, 因为它是“DC-specific ICAM-3 grabbing nonintegrin”, 所以被称为 DC-SIGN。

1 DC-SIGN的结构及其生理作用

1.1 DC-SIGN的结构

DC-SIGN 是一种由 404 个氨基酸组成的 II 型跨膜蛋白, 属于 c 型 (钙依赖性) 凝集素超家族, 其编码基因位于染色体 19p13.3, 长 1.3 kb, 由 7 个外显子和 6 个内含子组成^[8]。DC-SIGN 又分为胞浆外区、跨膜区和胞浆区, 胞浆外区又分为碳水化合物识别区 (carbohydrate recognition domain, CRD) 和颈区。CRD 含 12 个 β 折叠、2 个 α 螺旋和 3 个二硫化物桥。CRD 蛋白表面的 2 个环形突起形成 2 个 Ca²⁺ 结合位点: 一个在 CRD 构型及协调其结合糖类配体中发挥重要作用; 另一个在 DC-SIGN 识别特异的碳水化合物结构中起作用。在 DC-SIGN 与

碳水化合物的配位起重要作用的 4 个氨基酸残基 (Glu347、Asn349、Glu354、Asn365) 就是通过 Ca²⁺ 作用而识别特异的碳水化合物结构。这些碳水化合物包括来源于多种病原体的含甘露糖的细菌胞壁成分, 如 ManLAM (mannosylated lipoarabinomannan), 以及位于组织细胞表面的岩藻糖, 如 Lewis x 等。颈区结构域包括 7 个完全串联重复序列和 1 个不完全串联重复序列, 主要参与被结合的糖寡聚化并调节糖的特异性, 而有利于 DC-SIGN 与糖配体的结合。

Mitchell 等^[9]研究表明, DC-SIGN 的 CRD 区包含扩展的或者二级低聚糖结合位点, 这个位点是适应哺乳动物型聚糖的结构特点的。当 CRD 在胞外成四聚体聚集时, 它们的排列方式提供了一个放大多聚糖与宿主 DC-SIGN 和 DC-SIGNR 靶分子结合特异性的方式。

胞浆区与细胞的内摄作用相关, 其中 LL (dileucine) 区参与抗原的内摄, EEE (tri-acidic) 区参与抗原内摄以后的信号转导见图 1。

1.2 DC-SIGN的生理作用

DC-SIGN 已经在与黏液纤维肉瘤和黑色素瘤有关的不成熟的 DC 细胞上发现^[10-11], 并且未成熟的 DC 细胞已经在乳腺癌和结肠癌的癌灶中发现, 而成熟的 DC 细胞在肿瘤的外周区发现^[12-13]。DC-SIGN 是特异性表达在 DC 上的, 并且在体外的单核细胞来源的 DC 上以及体内皮肤、黏膜组织、扁桃体、淋巴结和脾的树突状细胞亚系上发现^[14-15]。DC-SIGN 对高甘露糖基团有亲和力^[16], 并且可以作为 HIV-1^[15]、HCV^[17]、结核分枝杆菌^[18]和其他表达含有甘露糖的碳水化合物的病原菌^[19-21]的内源性信号受体。DC-SIGN 也通过 ICAM-2 (intercellular adhesion molecule-2) 上的甘露糖基部分介导 DC 细胞与内皮细胞的相互作用^[22], 并且通过 ICAM-3 上的甘露糖基部分介导 DC 细胞与 T 细胞的相互作用^[14]。除了高甘露糖基外, DC-SIGN 也能识别 Lewis x 和 Lewis y 多糖, 并且和表达 Lewis 糖的病

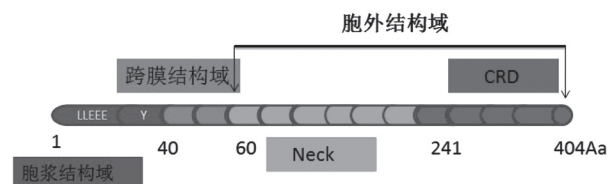


图1 DC-SIGN的分子结构

原菌, 如幽门螺旋杆菌和曼氏裂体吸虫^[23-24]结合。

2 结肠癌表面分子CEA及其特异性糖基化

2.1 CEA

癌胚抗原(CEA)是几乎在所有人类的结直肠癌、胃癌和胰腺癌, 以及70%的非小细胞肺癌、50%的乳腺癌中^[25]高表达的一种与肿瘤相关的抗原, CEA属于一个包含CEACAM1(CEA related cell adhesion molecule 1)的小免疫球蛋白基因家族, CEACAM1同样在结肠癌上皮上表达^[25]。

2.2 结肠癌表面分子CEA的特异性糖基化

结肠细胞发生恶变时, 结肠细胞表面的CEA分子的糖基化形式就会发生改变^[26]。DC-SIGN能够与结肠癌细胞上的CEA结合而不与正常结肠上皮的CEA结合。随着恶性变化的发生, 正常结肠上皮的CEA的糖基化会发生显著的变化。与正常结肠上皮的CEA比较, 来自于结肠癌的CEA糖基化增加, 也就导致与肿瘤相关的CEA上的Lewis x糖基表达上调和Lewis y糖基的从头合成^[23,27-29]。van Gisbergen等^[3]研究表明, 5个结肠癌患者中4个患者的恶性结肠组织的CEA或(和)CEACAM1含有高水平的Lewis x糖, 同时其中3个患者的Lewis y糖表达上调, 表明结肠细胞在恶变的过程中, CEA发生了特异性的糖基化。

Yamashita等^[28]研究表明, 结肠癌肝转移上的CEA包含有大约25个天冬酰胺连接的糖链, 并且10%的CEA样本是高甘露糖的类型, 并且86%的这些糖链近端N-乙酰葡萄糖胺是岩藻糖基化的, 并且这些CEA上有高水平的Lewis x糖和从头合成的Lewis y糖基。笔者初步推断Lewis糖与岩藻糖在结构上有很大的相似性。

3 DC-SIGN与结肠癌

3.1 DC-SIGN与结肠癌细胞的特异性结合

DC-SIGN不仅对含有高甘露糖基中的甘露糖有很强的亲和力^[16], 也对碳水化合物中的岩藻糖有亲和力^[23], 如Lewis x和Lewis y。Nonaka等^[30]对一些结肠癌细胞表达的Mac-2结合蛋白(Mac-2-binding protein, Mac-2-BP), 又称LGALS-3-BP(凝集素半乳糖苷-3可溶性结合蛋白), 研究发现, DC-SIGN选择性地识别某些结肠癌细胞上表达的Mac-2-BP, 并且与DC-SIGN结合的Mac-2-BP上表达的 α 1,4岩藻糖基部分在DC-SIGN对Mac-2-BP的识别中起重要作用。van Gisbergen等^[3]研究表明,

与结肠癌细胞系HT29和WIDR相比, 结肠癌细胞系SKBR3和SW948表达高水平的Lewis x和Lewis y糖。这4种细胞系都与DC-SIGN-FC结合, 但是SKBR3和SW948比HT29和WIDR结合得更强, 这刚好与Lewis x和Lewis y的表达水平成正比。DC-SIGN与结肠癌细胞的结合是特异性的, 因为在Anti-DC-SIGN抗体存在的时候, 两者的结合就完全被抑制。同时, HT29和WIDR表达与SKBR3和SW948相同水平的CEA和CEACAM1, 从而预示着是Lewis x和Lewis y糖的表达水平, 而不是CEA和CEACAM1的表达水平调节着DC-SIGN与结肠癌细胞的结合。同时, 将SW948的裂解产物与能将岩藻糖基从Lewis x和Lewis y糖上特异性清除的岩藻糖苷酶一起孵育后, DC-SIGN与CEA的结合就被抑制, 更进一步说明了通过Le多糖部分, DC-SIGN与CEA或者Mac-2-BP发生相互作用。

3.2 DC-SIGN与结肠癌的免疫逃避

DC-SIGN与肿瘤免疫逃逸密切相关^[4]。在DC与结肠肿瘤的关系研究中发现, 未成熟的DC细胞位于结肠肿瘤组织内, 并且能与结肠癌细胞相互作用, 而成熟的DC细胞位于肿瘤组织外部。这个结果可能由于DC细胞与结肠癌细胞结合削弱了DC细胞的功能及其分化, 进而进入结肠癌灶的、与结肠癌细胞结合的DC细胞大都处于未成熟的状态, 而结肠癌灶外部的、不与结肠癌结合的DC在正常的LPS的刺激下诱导成为成熟的DC, 并且LPS诱导的DC成熟是通过TLR的信号传递来实现的, 其机制可能是糖基化依赖的DC-SIGN和结肠肿瘤相关的Le多糖之间的相互作用使LPS诱导的MoDCs分泌IL-6和IL-10抗炎细胞因子水平提高, 而LPS诱导的MoDCs的成熟可以被DC细胞与结肠癌细胞共培养后得到的上清液强烈抑制。从而推断出单核细胞来源的DC细胞通过DC-SIGN与结肠癌相关的Le多糖结合后干扰了TLR介导的信号传递作用^[31]。已知来源于结肠上皮细胞的肿瘤细胞多可高表达肿瘤相关抗原CEA, 且发生糖基化以致Lewis x表达上调。此时位于肿瘤内的未成熟DC可通过DC-SIGN对高表达的Lewis抗原产生特异性识别, 并以此与肿瘤细胞发生相互作用^[4]。同时发现, DC-SIGN并不与低表达Lewis抗原CEA的正常结肠上皮细胞结合。在DC与皮肤的T细胞淋巴瘤的研究中发现, 肿瘤浸润的组织学强度与DC的数量是正相关的, 并且这些肿瘤中浸润的DC细胞大量是不成熟的, 从而推断出成熟的DCs诱导抗肿瘤免

疫反应, 而不成熟的 DCs 诱导肿瘤细胞的免疫耐受^[32]。Nagorsen 等^[33] 研究发现, 结肠癌患者体内存在 CEA 特异性的 T 细胞, 并且这些细胞起抗肿瘤效应。另外, Nonaka 等^[30] 研究发现, DC-SIGN 可以识别某些结肠癌细胞系上表达的 Mac-2-BP 并与之结合, 以上结合的本质是 DC-SIGN 与 Mac-2-BP 上的 α 1,4 岩藻糖基部分结合。与 DC-SIGN 和 CEA 上的 Le 多糖结合后产生的结果一样, MoDCs 的成熟也可以被 DC-SIGN 与 Mac-2-BP 的结合抑制。以上表明, 成熟 DC 可通过 DC-SIGN 与 CEA 的肿瘤特异性糖基或者 Mac-2-BP 上的肿瘤相关性 Le 多糖识别并结合结肠肿瘤细胞, 参与抗肿瘤的免疫反应; 结肠肿瘤细胞也可通过 DC-SIGN 与未成熟的 DCs 结合而抑制未成熟 DC 成熟, 从而逃脱机体的免疫监视。上述过程的相关机制有待进一步研究^[34]。

4 展望

DC 作为已知体内功能最强的抗原呈递细胞, 在抗肿瘤免疫中发挥重要作用。它在机体免疫中的作用已经越来越受到人们的重视。Xiao 等^[35] 已将编码鼠的 PSCA (prostate stem cell antigen) 慢病毒载体转入 DC 内作为抗鼠前列腺癌的肿瘤疫苗, 诱导雄性小鼠体内产生针对 PSCA 的 $CD8^+ CD4^+$ T 细胞, 取得了良好的效果。DC-SIGN 作为 DC 特异的表面分子在 DC 功能中的作用也逐渐被人们所熟知, DC-SIGN 在激活静息 T 细胞 以及 DC 迁移中发挥着重要的作用, 并且与多种病原体的感染和免疫逃逸相关, 在肿瘤发生中的作用也开始受到重视, 尤其是在结肠肿瘤方面的研究得到重视。根据我们最近的研究发现, DC-SIGN 与其他表达 CEA 的肿瘤, 如肺癌、乳腺癌、胃癌的生长、发展有一定的关联性。DC-SIGN 在介导以上肿瘤的免疫逃避中或许都发挥一定的作用。但是 DC-SIGN 结合病原体或者肿瘤抗原更加深入的机制、DC-SIGN 与其他 DC 细胞表面分子的相互作用尚未得到阐明。随着对 DC-SIGN 研究得进一步深入, 相信会对结肠肿瘤的治疗以及 HIV、结核杆菌等病原体的疫苗的研制及相关疾病的治疗有着极大的帮助。

[参 考 文 献]

- [1] Moulin V, Morgan ME, Eleveld-Trancikova D, et al. Targeting dendritic cells with antigen via dendritic cell-associated promoters. *Cancer Gene Therapy*, 2012, 19(5): 303-11
- [2] Saeland E, Belo AI, Mongera S, et al. Differential glycosylation of MUC1 and CEACAM5 between normal mucosa and tumour tissue of colon cancer patients. *Int J Cancer*, 2012, 131(1): 117-28
- [3] van Gisbergen KP, Aarnoudse CA, Meijer GA, et al. Dendritic cells recognize tumor-specific glycosylation of carcinoembryonic antigen on colorectal cancer cells through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin. *Cancer Res*, 2005, 65(13): 5935-44
- [4] Kong PZ, Tang H. Advance in the research of DC-SIGN, a DC-specific surface molecule. *Int J Immunol*, 2007, 30(2): 113-7
- [5] Banchereau J, Briere F, Caux C, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol*, 2000, 18: 767-811
- [6] Martens JH, Kzhyshkowska J, Falkowski-Hansen M, et al. Differential expression of a gene signature for scavenger/lectin receptors by endothelial cells and macrophages in human lymph node sinuses, the primary sites of regional metastasis. *J Pathol*, 2006, 2084: 574-89
- [7] Curtis BM, Scharnowske S, Watson AJ. Sequence and expression of a C-type lectin that exhibits CD4-independent binding of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein gp120. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(17): 8356-60
- [8] Seileux EJ, Barten R, Trowsdale J. DC-SIGN: a related gene, DC-SIGNR, and CD 23 form a cluster on 19p13. *J Immunol*, 2000, 165(6): 2937-42
- [9] 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(31): 28939-45
- [10] Soilleux EJ, Rous B, Love K, et al. Myxofibrosarcomas contain large numbers of infiltrating immature dendritic cells. *Am J Clin Pathol*, 2003, 119(4): 540-5
- [11] Vermi W, Bonocchi R, Facchetti F, et al. Recruitment of immature plasmacytoid dendritic cells (plasmacytoid monocytes) and myeloid dendritic cells in primary cutaneous melanomas. *J Pathol*, 2003, 200(2): 255-68
- [12] Bell D, Chomarat P, Broyles D, et al. In breast carcinoma tissue, immature dendritic cells reside within the tumor, whereas mature dendritic cells are located in peritumoral areas. *J Exp Med*, 1999, 190(10): 1417-26
- [13] Suzuki A, Masuda A, Nagata H, et al. Mature dendritic cells make clusters with T cells in the invasive margin of colorectal carcinoma. *J Pathol*, 2002, 196(1): 37-43
- [14] Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, et al. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell*, 2000, 100(5): 575-85
- [15] Geijtenbeek TBH, Kwon DS, Torensma R, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances transinfection of T cells. *Cell*, 2000, 100(5): 587-97
- [16] Feinberg H, Mitchell DA, Drickamer K, et al. Structural basis for selective recognition of oligosaccharides by DC-

- SIGN and DC-SIGNR. *Science*, 2001, 294(5549): 2163-6
- [17] Lozach PY, Lortat-Jacob H, de Lacroix de Lavalette A, et al. DC-SIGN and L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. *J Biol Chem*, 2003, 278(22): 20358-66
- [18] Geijtenbeek TBH, van Vliet SJ, Koppel EA, et al. Mycobacteria target DC-SIGN to suppress dendritic cell function. *J Exp Med*, 2003, 197(1): 7-17
- [19] Alvarez CP, Lasala FF, Carrillo JJ, et al. C-type lectins DC-SIGN and L-SIGN mediate cellular entry by Ebola virus in cis and in trans. *J Virol*, 2002, 76(13): 6841-4
- [20] Halar YF, Amara A, Lortat-Jacob H, et al. Human cytomegalovirus binding to DC-SIGN is required for dendritic cell infection and target cell trans-infection. *Immunity*, 2002, 17(5): 653-64
- [21] Tassaneeritthep B, Burgess TH, Granelli-Piperno A, et al. DC-SIGN (CD209) mediates dengue virus infection of human dendritic cells. *J Exp Med*, 2003, 197(7): 823-9
- [22] Geijtenbeek TB, Krooshoop DJ, Bleijs DA, et al. DC-SIGN-ICAM-2 interaction mediates dendritic cell trafficking. *Nat Immunol*, 2000, 1(4): 353-7
- [23] Appelmek BJ, van Die I, van Vliet SJ, et al. Cutting edge: carbohydrate profiling identifies new pathogens that interact with dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin on dendritic cells. *J Immunol*, 2003, 170(4): 1635-19
- [24] van Die I, van Vliet SJ, Nyame AK, et al. 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(6): 471-8
- [25] Berinstein NL. Carcinoembryonic antigen as a target for therapeutic anticancer vaccines: a review. *J Clin Oncol*, 2002, 20(8): 2197-207
- [26] Garcia M, Seigner C, Bastid C, et al. Carcinoembryonic antigen has a different molecular weight in normal colon and in cancer cells due to N-glycosylation differences. *Cancer Res*, 1991, 51(20): 5679-86
- [27] Fukushima K, Ohkura T, Kanai M, et al. Carbohydrate structures of a normal counterpart of the carcinoembryonic antigen produced by colon epithelial cells of normal adults. *Glycobiology*, 1995, 5(1): 105-15
- [28] Yamashita K, Totani K, Kuroki M, et al. Structural studies of the carbohydrate moieties of carcinoembryonic antigens. *Cancer Res*, 1987, 47(13): 3451-9
- [29] Nichols EJ, Hakomori SI, Krantz MJ, et al. Carbohydrate determinants associated with carcinoembryonic antigen (CEA). *J Immunol*, 1985, 135(3): 1911-3
- [30] Nonaka M, Ma BY, Imaeda H, et al. Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN) recognizes a novel ligand, mac-2-binding protein, characteristically expressed on human colorectal carcinomas. *J Biol Chem*, 2011, 286(25): 22403-13
- [31] Nonaka M, Ma BY, Murai R, et al. Glycosylation-dependent interactions of C-type lectin DC-SIGN with colorectal tumor-associated Lewis glycans impair the function and differentiation of monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*, 2008, 180(5): 3347-56
- [32] 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. *Acta Derm Venereol*, 2012, 92(3): 269-75
- [33] Nagorsen D, Keiholz U, Rivoltini L, et al. Natural T-cell response against MHC class I epitopes of epithelial cell adhesion molecule, her-2/neu, and carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer. *Cancer Res*, 2000, 60(17): 4850-4
- [34] 陈永熙, 周同, 赵亚鹏, 等. DC-SIGN与免疫调节. *生命科学*, 2006, 18(2): 111-5
- [35] Xiao L, Joo KI, Lim M, et al. Dendritic cell-directed vaccination with a lentivector encoding PSCA for prostate cancer in mice. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48866