

Células Dendríticas y su Papel Durante la Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana

Paula Andrea Velilla Hernandez,¹ María Teresa Rugeles López²

Las células dendríticas (CD) son un grupo heterogéneo de células que poseen funciones especializadas, importantes en la respuesta inmune innata contra diferentes infecciones virales, en particular durante la respuesta que se genera frente al virus de inmunodeficiencia humana (VIH); adicionalmente, estas células participan en la iniciación de la respuesta inmune específica, ya que son las células presentadoras de antígeno más eficientes. Tienen un papel importante en la transmisión y diseminación de la infección por este virus. Dos subgrupos de CD se han descrito en circulación: células dendríticas mieloides (CDM) y células dendríticas plasmocitoides (CDP); las dos subpoblaciones tienen marcadores fenotípicos característicos, y lo que es más importante, cumplen una función diferente dentro de la respuesta inmune. La infección por el VIH altera tanto el número como la función de estas células, contribuyendo finalmente con las alteraciones de la respuesta inmune observadas en los individuos que se encuentran infectados. Adicionalmente, se ha postulado que las CD pueden servir como reservorios para el VIH, actuando como una continua fuente de infección, resistente a la terapia antiretroviral altamente activa (HAART). *Salud UIS 2003;35:40-47*

Palabras Clave: Células dendríticas, Células dendríticas mieloides, Células dendríticas plasmocitoides, VIH, Reservorios

Dendritic cells (DC) are a heterogeneous group of cells with specialized functions; they are very important in the innate immune response against viral infections, particularly during the response generated against human immunodeficiency virus (HIV). They are considered the most efficient antigen presenting cells, and play a determinant role in the transmission and dissemination of HIV-1 infection. Two subgroups of DC have been described: myeloid dendritic cells and plasmacytoid dendritic cells; both subpopulations have characteristic phenotypic markers, and more importantly, each one has different functions during the immune response. The number and functions of these cells are altered in infected individuals, contributing to the immunosuppression exhibited by these patients. Recently, these cells have been proposed as important HIV reservoirs, acting as a continuous source of infection, that are resistant to highly active antiretroviral therapy (HAART). *Salud UIS 2003;35:40-47*

Key words: Dendritic cells, Myeloid dendritic cells, Plasmacytoid dendritic cell, HIV infection, Reservoirs

INTRODUCCIÓN

Las células dendríticas (CD) tienen un papel crucial en la iniciación y modulación de la respuesta inmune (RI) tanto innata, a través de la regulación de las funciones de las células NK y macrófagos, como de la RI adaptativa, al ser las células presentadoras de antígeno (CPA) más eficientes en activar las células T vírgenes y estimular tanto la respuesta Th1 como la Th2. Adicionalmente, regulan la respuesta de las células B.¹

Las CD comprenden un grupo heterogéneo de células que provienen de distintos precursores derivados de médula ósea, ampliamente distribuidas como células inmaduras tanto en circulación como en tejido linfóide y no linfóide, donde representan menos del 1% de los

mononucleares;^{2,3} el proceso de diferenciación y maduración de las CD se esquematiza más adelante de una manera resumida. (Ver figura 1)

Las células dendríticas mieloides (CDM), activadas por CD40L, producen grandes cantidades de IL-12 e inducen el desarrollo del perfil de citoquinas Th1, mientras que las células dendríticas plasmocitoides (CDP), activadas por CD40L, producen bajas cantidades de IL-12 e inducen el desarrollo del perfil de citoquinas Th2;⁴ de ahí su connotación de células CD1 y CD2, respectivamente.¹

Las CD inmaduras se encuentran estratégicamente distribuidas por todo el organismo y se caracterizan por la habilidad para capturar, internalizar y procesar antígenos. Este último paso es indispensable para la maduración, lo que ocurre a medida que las células migran hacia los órganos linfoides, donde se especializan en la presentación de antígenos (Ag) a los linfocitos T (LT) CD8+ y CD4+, en el contexto de moléculas del

1. Estudiante de Maestría.

2. MSc., DSc. Grupo de Inmunovirología. Corporación Biogénesis. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

Correspondencia: E-mail: mtrugel@quimbaya.udea.edu.co
Recibido Abril 18 de 2003 / Aprobado Mayo 7 de 2003

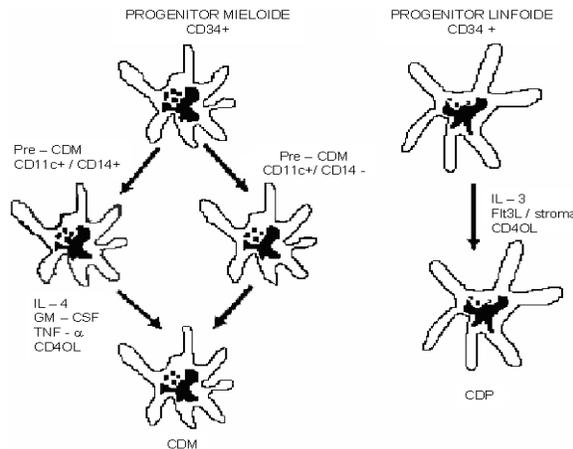


Figura 1: En humanos hay dos tipos de precursores de CD circulantes CD34+: precursores de CD mieloide (pre-CDM) y precursores de CD de origen linfóide o de célula dendrítica plasmocitoide (pre-CDP); a su vez las Pre-CDM, se dividen en precursores CD11c+/CD14- y CD11c+/CD14+, los cuales en presencia de factores de crecimiento como GM-CSF y factores de diferenciación como la IL-4 y TNF-α se diferencian a CDM, principalmente las CD14-. Por su parte, las pre-CDP se diferencian a CDP en presencia de IL-3, FLT3L/stroma y CD40L.

complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH-I) y clase II (CMH-II) respectivamente.⁵

El reclutamiento de los precursores de CD se da en respuesta a la producción de quimioquinas; esta respuesta está controlada por receptores específicos expresados en estas células dependiendo del estado de madurez en que se encuentren. Las CD inmaduras responden a diversas quimioquinas, tanto CC como CXC, pero en particular a MIP-3a la cual actúa a través del receptor CCR6.

En contraste, las CD maduras pierden la capacidad de respuesta a esta quimioquina, ya que regulan negativamente este receptor, pero adquieren la capacidad de respuesta a MIP-3b/ELC y 6Ckine/SLC como consecuencia de la regulación positiva de la molécula receptora CCR7. De esta manera, MIP-3b y 6Ckine inducen la acumulación de CD maduras, capaces de presentar antígenos, en áreas ricas en células T.^{6,7}

CÉLULAS DENTRÍTICAS MIELOIDES

En periferia circulan dos subgrupos de precursores de células dendríticas mieloide (CDM), las CD14+ CD11c+ y las CD14- CD11c+ (Ver figura 1) que se encuentran restringidas anatómicamente a la zona intersticial o circulación sanguínea y a la epidermis,

respectivamente.⁸ La identificación fenotípica de estas células se muestra en la tabla 1.

En su estado inmaduro, las CDM expresan receptores que favorecen la captación del Ag, como el receptor de manosa y el receptor Fcγ; estas células carecen de moléculas coestimuladoras, como CD40 y CD86, indispensables para la inducción de señales de activación de las células T vírgenes.⁹ Las CDM capturan los antígenos en diferentes tejidos por pinocitosis, endocitosis y/o fagocitosis, los procesan y migran a tejido linfóide periférico. Durante este proceso de migración, las CD maduran en respuesta a factores solubles como GM-CSF, TNF-α e IL-4, y se capacitan para presentar péptidos antigénicos e inducir la activación de LT tanto de memoria como vírgenes.

Adicionalmente, una vez activadas, las CDM son grandes productoras de citoquinas pro-inflamatorias e inmunorreguladoras. En términos generales, como se señaló anteriormente, las CDM inducen un patrón Th1; sin embargo, bajo ciertas condiciones y en particular dependiendo del estímulo que las active pueden inducir la diferenciación hacia Th2 o inhibir la diferenciación Th1, por medio de la producción de IL-10, TGF-β.^{7,10,11}

CÉLULAS DENTRÍTICAS PLASMOCITOIDES

Las CDP provienen de progenitores que tienen el potencial de dar origen a los LT y a las células NK; estos progenitores se encuentran distribuidos en el timo y en

Tabla 1. El marcador de linaje incluye: CD3, CD16, CD19, CD56; CD123 corresponde a la cadena α del receptor de IL-3; BDCA, son antígenos de células dendríticas de sangre periférica.

Marcadores fenotípicos	CDM		CDP
	CD14-	CD14+	
Linaje	-	-	-
HLA-DR	++	++	+
CD11c	+	+	-
CD11b	+	+	-
CD1a	+		-
CD123	+/-		+++
BDCA-2	-	-	+
BDCA-4	-	-	+
TLR2	+	+	-
TLR4	+	+	-
TLR9	-	-	+
TLR10	-	-	+

áreas de células T en órganos linfoides secundarios; en su estado inmaduro muestran baja capacidad endocítica y fagocítica,⁷ por lo que son menos eficientes para presentar antígenos; la identificación fenotípica de estas células se muestra en la tabla 1.

Aunque tienen poco potencial como CPA, recientemente se demostró que son las principales células productoras de IFNs tipo 1 (IFN-a/b); de ahí el nombre de células productoras naturales de IFN.^{7,10,12} Las CDP representan una minoría de los mononucleares de sangre periférica (MSP); sin embargo, pueden producir 1000 veces más de IFN-a (1 a 2 IU/célula) que cualquier otro tipo de célula, en respuesta a estímulos virales.^{12,13}

Se ha sugerido que estas células cumplen más una función reguladora y/o tolerogénica que una función estimuladora de los linfocitos T.⁵ La regulación de las células T se puede dar por medio de la IL-10 u otras citoquinas o por la eliminación de células T por apoptosis vía Fas/FasL.¹⁴ De hecho, se sabe que CDP son de larga vida y expresan altos niveles de péptidos propios y de FasL; se ha sugerido que las células T al ser estimuladas por las CDP entran en un estado de anergia o mueren en respuesta a un estímulo constante y abundante de antígenos.^{15,16}

PAPEL DE LA CÉLULA DENDRÍTICA EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Las CD son indispensables en el reconocimiento temprano de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), constituyendo la primera línea de defensa del sistema inmune contra esta infección. El VIH es capturado en la superficie de CD cuando este se une a receptores tales como CD4 y a correceptores como el CCR5 y CXCR4.¹⁷

Recientemente se reportó que de las subpoblaciones de CD, las CDP son más susceptibles a la infección por el VIH;¹⁸ posiblemente esto se deba a que las CDP expresan una mayor densidad del receptor y de los correceptores para este virus.¹⁹

En términos generales la infección por el VIH-1 se asocia con una activación generalizada de la respuesta inmune. Con el progreso de la infección se va dando una pérdida gradual de los linfocitos CD4+, debilitando la respuesta inmunológica lo que conlleva al desarrollo de una inmunodeficiencia profunda y a un incremento en la susceptibilidad a infecciones oportunistas. Los

individuos infectados muestran una alteración en la regulación de la respuesta inmune, lo que generalmente precede a la pérdida de las células CD4+.^{20,21}

Recientemente, se ha postulado que parte del deterioro progresivo de la RI que se da durante la infección puede reflejar un defecto en las células dendríticas, ya que la infección por el VIH-1 tiene un impacto negativo sobre estas células y las CPA en general.^{22,23} Entre los efectos adversos que ocurren en estas células durante la infección, se destacan los siguientes:

- Formación de sincitios²⁴
- Producción alterada de citoquinas, principalmente, una disminución de IL-12 con un aumento en la producción de IL-10
- Aumento en la expresión de moléculas de superficie, principalmente, moléculas coestimuladoras como CD80/CD86 y CD40¹⁹
- Interferencia con la presentación antigénica, la cual se puede dar por diferentes mecanismos; las proteínas Tat y Nef del VIH-1 pueden bloquear la expresión de CMH-II por medio de la inhibición del factor de transcripción CIITA y modular negativamente la expresión de CMH-I, respectivamente²²
- Aumento en la expresión de Fas y FasL lo que finalmente puede contribuir a la eliminación de las células T por apoptosis
- Alteración en la capacidad de circulación de las CD, lo cual afecta la interacción de estas células con los LT²³

De hecho, se han encontrado deficiencias numéricas y funcionales de las pre-CDP en pacientes con una alta carga viral o en aquellos individuos que ya han desarrollado el SIDA.^{26,27} Estas alteraciones pueden conducir a un defecto tanto en la generación de la inmunidad innata, como de la respuesta inmune adquirida, debido a una disminución en la producción de IL-12, IL-15 e IFN-a.

El principal mecanismo antiviral de las CDP se encuentra alterado; este mecanismo es mediado por el IFN α , el cual no solamente puede inhibir la replicación del VIH en forma directa, sino que también actúa como un adyuvante de la función de células del sistema inmune principalmente de células NK, linfocitos T y monocitos.²⁸

Durante el curso de la infección con el VIH, se ha reportado una disminución de la producción de IFN- α *in vitro* en respuesta al reto con virus, lo que se ha asociado con la aparición de infecciones oportunistas y el desarrollo de neoplasias.^{2,26,29}

En forma similar, se ha encontrado una disminución en la frecuencia de CDM en pacientes infectados con VIH, especialmente en aquellos con replicación viral activa; también se han reportado alteraciones en la presentación de antígenos, particularmente de aloantígenos por CDM CD14-, lo que ha sugerido, que la pérdida funcional de esta población de CD es la responsable, al menos en parte, de la disfunción de la respuesta inmune celular en estadios tardíos de la enfermedad.³⁰⁻³² De otro lado, las células dendríticas han sido involucradas en la transmisión y diseminación del VIH a los LT en los órganos linfoides secundarios, sitios permisivos para la replicación viral.³³

Dos modelos han sido propuestos para explicar la transmisión del VIH desde las CD a los LT: el mecanismo de transmisión clásico, en el cual las CD infectadas que son permisivas a la replicación, liberan viriones que pueden infectar LT y un mecanismo alterno, mediante el cual el virus que se encuentra en la superficie de CD podría ser transmitido directamente a los LT sin que haya existido replicación viral en la CD,⁷ (Ver figura 2).

Como evidencia que soporta este último mecanismo están los estudios donde se muestra que las CD de la lámina propia del epitelio de la mucosa anal y vaginal, principal puerta de entrada del virus al organismo, pueden transportar virus infecciosos a nódulos linfoides sin estar ellas infectadas productivamente.^{7,17}

Tradicionalmente, el VIH entra a los LT y macrófagos por medio del receptor, la molécula CD4; esta unión induce un cambio conformacional en la gp120 que permite que interactúe con el correceptor CCR5 ó CXCR4 y se de la internalización del virión. Sin embargo, en las CD de la submucosa, el VIH se puede unir eficientemente a un receptor adicional, perteneciente a la familia de receptores de manosa tipo lectina C.

En este caso particular, al DC-SIGN (DC-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin), el cual une con alta afinidad a glicoproteínas de envoltura altamente glicosiladas como la gp120.^{17,34} Esta interacción no induce los cambios conformacionales en gp120 necesarios para que esta proteína interactúe con el correceptor y se de la fusión y endocitosis del virus a la CD.

Por el contrario, el virión unido al DC-SIGN es internalizado dentro de un compartimiento no ácido, donde permanece infeccioso, y posteriormente es expuesto en la superficie celular una vez que la célula ha madurado y migrado a los órganos linfoides secundarios.^{25,35}

En el tejido linfoide las CD pueden actuar como CPA, en el caso de haber procesado el antígeno, o como fuente de infección para las células T, en el caso de que haya ocurrido una infección productiva o de que la internalización del virus haya ocurrido a través de la molécula DC-SIGN.

Se ha encontrado que las CDM muestran una marcada eficiencia en la habilidad para capturar y transmitir el VIH a las células T, ya que no solo tienen una alta expresión de DC-SIGN, sino también de ICAM-1 en la superficie; esta molécula favorece el contacto CD-LT por medio de su interacción con la molécula LFA-1, y su papel en la transmisión viral ha sido demostrado en estudios es los cuales al bloquear la unión de esta molécula con su ligando, se observa una reducción en la transmisión viral. En contraste, se ha observado que las CDP son ineficientes en la transmisión del VIH, a pesar de ser más susceptibles a la infección; esto se debe probablemente a la baja expresión de DC-SIGN.^{36,37}

Otro aspecto relevante de la participación de las CD en la patogénesis del VIH, es la habilidad que tiene el virus desde las etapas iniciales, de establecer reservorios latentes en éstas células durante el curso de la infección.³³ Estos reservorios aseguran la persistencia del virus, inclusive en aquellos individuos infectados que se encuentran en terapia antirretroviral altamente activa, la cual es capaz de disminuir la carga viral a niveles indetectables en sangre periférica.³⁸ Las células CD del bazo, órgano linfoide secundario donde la replicación del VIH es activa, están infectadas en baja frecuencia (1/3000) comparada con la infección de los LT (1/60); los monocitos/macrófagos, no son reservorios importantes cuantitativamente, debido a que solo 1/37000 células CD14+ portan DNA viral.³⁸

Por otro lado, se ha encontrado que las CD foliculares (CDF), las cuales son diferentes de las CD derivadas de médula ósea, representan el mayor reservorio viral existente en el tejido linfoide, sugiriendo que estas células tienen un papel importante en la patogénesis del VIH.

Como consecuencia de la infección viral se da la destrucción de la red de CDF de los órganos linfoides secundarios, lo que induce a una alteración severa de la respuesta de anticuerpos específicos, ya que estas CDF

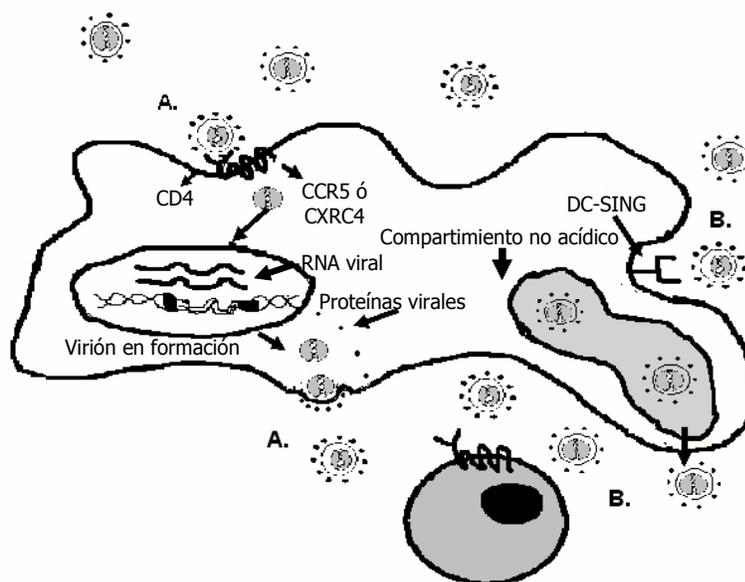


Figura 2. Formas de transmisión del VIH desde las CD a los LT: A. La célula dendrítica puede ser infectada por el VIH directamente a través de los correceptores CCR5 ó CXCR4, y el receptor CD4. La replicación del virus en la célula dendrítica es poco eficiente, por tanto la liberación de viriones se produce a un nivel bajo.

B. Los viriones pueden entrar a la CD por medio del receptor DC-SING, el cual permite la endocitosis del virus en compartimentos no ácidos, en los cuales no hay degradación de la partícula viral. Una vez la CD ha madurado, la vacuola no ácida se fusiona con la membrana plasmática y el virión es liberado al espacio extracelular. De esta manera se infectan las células T que se encuentran alrededor de las CD.

son unos de los principales constituyentes de los centros germinales, sitios donde los LB se diferencian a células plasmáticas y donde se producen los linfocitos B (LB) de memoria.

Las CDF, tienen la capacidad de atrapar viriones infecciosos, que pueden estar formando complejos con los anticuerpos, o interactuando con moléculas de adhesión como ICAM-1 y LFA-1. De esta manera, los LT CD4+ que han migrado a esta zona del tejido linfóide se infectan; se ha observado que los viriones que se encuentran en complejos inmunes son menos infecciosos que los viriones libres.^{39, 40}

Todas las evidencias anteriores señalan que las células dendríticas contribuyen a la disfunción inmunológica característica de la infección por el VIH; adicionalmente, estas células inducen un tráfico inapropiado de células del SI a través de los órganos linfoides secundarios; las CD inmaduras infectadas, aumentan la producción de quimioquinas inflamatorias como CXCL9 y CXCL10 en respuesta al IFN- γ . Estas quimioquinas reclutan LT, por medio del receptor CXCR3, facilitando de esta manera la propagación viral.⁴¹

Un incremento sostenido en los niveles de expresión de quimioquinas proinflamatorias se ha asociado con enfermedades crónicas contribuyendo al desarrollo de la inmunodeficiencia.^{41,42} Recientemente se demostró que la proteína viral Tat induce la expresión en CD inmaduras de genes de respuesta al IFN- γ , en especial genes de quimioquinas proinflamatorias sustentando los hallazgos anteriores.^{42,43} Pocos estudios se han enfocado en los efectos de la infección de CD en tejido linfóide, sitio primario de replicación viral y de interacción CD-LT; sin embargo, hasta el momento los resultados sugieren que durante la infección aguda, la población de CD, especialmente de origen mieloide, se aumenta en estos sitios, mientras que en las fases tardías de la infección o SIDA, se disminuye su presencia en nódulos linfoides.^{44,45}

Retomando algunos de los aspectos aquí señalados y para resaltar la importancia que tienen las CD en el control de la infección primaria por el VIH y en general durante el desarrollo de la inmunodeficiencia vale la pena enfatizar en los siguientes puntos:

- Las CDP se encuentran aumentadas en individuos VIH-1 positivos clasificados como progresores lentos

o no progresores.²⁶ Igualmente, se ha observado la recuperación en la producción de IFN- α por parte de las células dendríticas, en pacientes que reciben terapia antirretroviral y presentan mejoría clínica. Esto sugiere que estas células tienen una función importante en la protección contra infecciones por gérmenes oportunistas.^{7,10} De hecho, actualmente se considera que la cuantificación de las CDP circulantes podría tener valor en el monitoreo clínico del estado inmunológico en individuos infectados con el VIH, en conjunto con el recuento de células T CD4+ y la determinación de la carga viral.^{26,27}

- Las células dendríticas pueden ser consideradas como adyuvantes naturales de la respuesta inmune.
- Las CD pueden servir como reservorios de la infección latente por el VIH, para la cual la terapia antirretroviral vigente es poco efectiva.²²

Finalmente, es importante resaltar la relevancia que tiene la inmunidad innata tanto en la defensa como en la patogénesis de la infección por VIH. Por décadas la investigación se centró en el estudio de la respuesta inmune específica, particularmente de los LT CD4+, ignorando la importancia de la respuesta innata en el establecimiento y control de la infección por este virus. En esta revisión se ha hecho evidente que la infección por el VIH afecta un componente esencial del sistema inmune como son las CD. Se han señalado las alteraciones, tanto en número como en función, de las diferentes subpoblaciones de CD, las cuales son consideradas el puente entre la inmunidad innata y la adaptativa. Estas deficiencias pueden contribuir o ser el resultado del deterioro progresivo de la respuesta inmune que exhiben los individuos infectados.

Claramente se observa que estas alteraciones se relacionan con una disminución en la producción de citoquinas como IL-12 y IFN tipo 1 y con una alteración en la presentación antigénica ya que la infección afecta la expresión de moléculas importantes para la activación eficiente de LT. De otro lado, la infección de CD induce la regulación positiva de moléculas que favorecen la transmisión de partículas virales favoreciendo la diseminación de la infección y por ende el desarrollo de la inmunodeficiencia.

REFERENCIAS

1. Sallusto F, Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses. *Arthritis Res* 2002;4 (Suppl 3):127-32
2. Chehimi J, Campbell DE, Azzoni L, Bacheller D, Pappasavvas E, Jerandi G, et al. Persistent decreases in blood plasmacytoid dendritic cell number and function despite effective highly active antiretroviral therapy and increased blood myeloid dendritic cells in HIV-infected individuals. *J Immunol* 2002;168(9):4796-801
3. Liu YJ, Kanzler H, Soumelis V, Gilliet M. Dendritic cell lineage, plasticity and cross-regulation. *Nat Immunol* 2001;2(7):585-9
4. Rissoan MC, Soumelis V, Kadowaki N, Grouard G, Briere F, de Waal Malefyt R, et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science* 1999;283(5405):1183-6
5. Santiago_Schwarz F. Positive and negative regulation of the myeloid dendritic cell lineage, *Journal of Leukocyte Biology* 1999;66(2):209-16
6. Dieu-Nosjean MC, Vicari A, Lebecque S, Caux C. Regulation of dendritic cell trafficking: a process that involves the participation of selective chemokines, *J Leukoc Biol* 1999;66(2):252-62
7. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000;18:767-811
8. Schwarz S. Positive and negative regulation of the myeloid dendritic cell lineage. *J Leukoc Biol* 1999;66(2):209-216
9. Banyer JL, Hapel AJ. Myb-transformed hematopoietic cells as a model for monocyte differentiation into dendritic cells and macrophages. *J Leukoc Biol* 1999;66(2):217-23
10. Pulendran B, Banchereau J, Maraskovsky E, Maliszewski C. Modulating the immune response with dendritic cells and their growth factors. *Trends Immunol* 2001;22(1):41-7
11. Grabbe S, Kampgen E, Schuler G. Dendritic cells: multi-lineal and multi-functional. *Immunol Today* 2000;21(9):431-3
12. Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, Fitzgerald-Bocarsly PA, Shah K, Ho S, et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science* 1999;284(5421):1835-7
13. Feldman SB, Ferraro M, Zheng HM, Patel N, Gould-Fogerite S, Fitzgerald-Bocarsly P. Viral induction of low frequency interferon-alpha producing cells. *Virology* 1994;204(1):1-7
14. Steinman RM, Inaba K. Myeloid dendritic cells. *J Leukoc Biol* 1999;66(2):205-8
15. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392 (6673):245-52
16. Suss G, Shortman K. A subclass of dendritic cells kills CD4 T cells via Fas/Fas-ligand-induced apoptosis. *J Exp Med* 1996;183(4):1789-96

17. Turville SG, Cameron PU, Handley A, Lin G, Pohlmann S, Doms RW, et al. Diversity of receptors binding HIV on dendritic cell subsets. *Nat Immunol* 2002;3(10):975-83
18. Patterson S, Rae A, Hockey N, Gilmour J, Gotch F. Plasmacytoid dendritic cells are highly susceptible to human immunodeficiency virus type 1 infection and release infectious virus. *J Virol* 2001;75(14):6710-3
19. Barron MA, Blyveis N, Palmer BE, MaWhinney S, Wilson CC. Influence of plasma viremia on defects in number and immunophenotype of blood dendritic cell subsets in human immunodeficiency virus 1-infected individuals. *J Infect Dis* 2003;187(1):26-37
20. Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6(6):655-62
21. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 1993;57(1):183-289
22. Chougnet C, Shearer GM, Landay AL. The Role of Antigen-presenting Cells in HIV Pathogenesis. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4(3):266-271
23. Larsson M, Fonteneau JF, Lirvall M, Haslett P, Lifson JD, Bhardwaj N. Activation of HIV-1 specific CD4 and CD8 T cells by human dendritic cells: roles for cross-presentation and non-infectious HIV-1 virus. *Aids* 2002;16(10):1319-29
24. Frankel SS, Wenig BM, Burke AP, Mannan P, Thompson LD, Abbondanzo SL, et al. Replication of HIV-1 in dendritic cell-derived syncytia at the mucosal surface of the adenoid. *Science* 1996;272(5258):115-7
25. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Middel J, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000;100(5):587-97
26. Soumelis V, Scott I, Gheyas F, Bouhour D, Cozon G, Cotte L, et al. Depletion of circulating natural type 1 interferon-producing cells in HIV-infected AIDS patients. *Blood* 2001;98(4):906-12
27. Feldman S, Stein D, Amrute S, Denny T, Garcia Z, Kloster P, et al. Decreased interferon-alpha production in HIV-infected patients correlates with numerical and functional deficiencies in circulating type 2 dendritic cell precursors. *Clin Immunol* 2001;101(2):201-10
28. Poli G, Orenstein JM, Kinter A, Folks TM, Fauci AS. Interferon-alpha but not AZT suppresses HIV expression in chronically infected cell lines. *Science* 1989;244(4904):575-7
29. Ferbas J, Navratil J, Logar A, C R. Selective decrease in human immunodeficiency type 1 (HIV-1)-induced interferon production by peripheral blood mononuclear cells during HIV-1 infection. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* 1995;2:138-142
30. Blauvelt A, Chougnet C, Shearer GM, Katz SI. Modulation of T cell responses to recall antigens presented by Langerhans cells in HIV-discordant identical twins by anti-interleukin (IL)-10 antibodies and IL-12. *J Clin Invest* 1996;97(6):1550-5
31. Pacanowski J, Kahi S, Baillet M, Lebon P, Deveau C, Goujard C, et al. Reduced blood CD123+ (lymphoid) and CD11c+ (myeloid) dendritic cell numbers in primary HIV-1 infection. *Blood* 2001;98(10):3016-21
32. Donaghy H, Pozniak A, Gazzard B, Qazi N, Gilmour J, Gotch F, et al. Loss of blood CD11c(+) myeloid and CD11c(-) plasmacytoid dendritic cells in patients with HIV-1 infection correlates with HIV-1 RNA virus load. *Blood* 2001;98(8):2574-6
33. Klagge IM, Schneider-Schaulies S. Virus interactions with dendritic cells. *J Gen Virol* 1999;80 (Pt 4):823-33
34. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Middel J, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000;100(5):587-97
35. 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(1):135-44
36. Sanders RW, de Jong EC, Baldwin CE, Schuitemaker JH, Kapsenberg ML, Berkhout B. Differential transmission of human immunodeficiency virus type 1 by distinct subsets of effector dendritic cells. *J Virol* 2002;76(15):7812-21
37. Baribaud F, Pohlmann S, Leslie G, Mortari F, Doms RW. Quantitative expression and virus transmission analysis of DC-SIGN on monocyte-derived dendritic cells. *J Virol* 2002;76(18):9135-42
38. Hosmalin A, Autran B, McIlroy D, Grassi F, Samri A, Debre P. CD4 T helper lymphocytes and antigen presenting cells in the physiopathology of AIDS. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998;93(3):405-6
39. Fujiwara M, Tsunoda R, Shigeta S, Yokota T, Baba M. Human follicular dendritic cells remain uninfected and capture human immunodeficiency virus type 1 through CD54-CD11a interaction. *J Virol* 1999;73(5):3603-7
40. Burton GF, Keele BF, Estes JD, Thacker TC, Gartner S. Follicular dendritic cell contributions to HIV pathogenesis. *Semin Immunol* 2002;14(4):275-84
41. Reinhart TA. Chemokine induction by HIV-1: recruitment to the cause. *Trends in Immunology* 2003;24(7):351-3
42. Reinhart TA, Fallert BA, Pfeifer ME, Sanghavi S, Capuano S, Rajakumar P, et al. Increased expression of the inflammatory chemokine CXC chemokine

- ligand 9/monokine induced by interferon-gamma in lymphoid tissues of rhesus macaques during simian immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 2002;99(9):3119-28
43. Izmailova E, Bertley FM, Huang Q, Makori N, Miller CJ, Young RA, et al. HIV-1 Tat reprograms immature dendritic cells to express chemoattractants for activated T cells and macrophages. *Nat Med* 2003;9(2):191-7
44. Zimmer MI, Larregina AT, Castillo CM, Capuano S, 3rd, Falo LD, Jr., Murphey-Corb M, et al. Disrupted homeostasis of Langerhans cells and interdigitating dendritic cells in monkeys with AIDS. *Blood* 2002;99(8):2859-68
45. Lore K, Sonnerborg A, Brostrom C, Goh LE, Perrin L, McDade H, et al. Accumulation of DC-SIGN+CD40+ dendritic cells with reduced CD80 and CD86 expression in lymphoid tissue during acute HIV-1 infection. *Aids* 2002;16(5):683-92