

# CÉLULAS DENDRÍTICAS EN LA INMUNOPATOLOGÍA DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Marco Iván Ordaz Sánchez, , Pablo Zapata Benavides, Laura Trejo Ávila, Reyes S. Tamez Guerra, Cristina Rodríguez Padilla, Lydia Guadalupe Rivera Morales.  
Departamento de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León.(México).  
E-mail: lrivera@ccr.dsi.uanl.mx



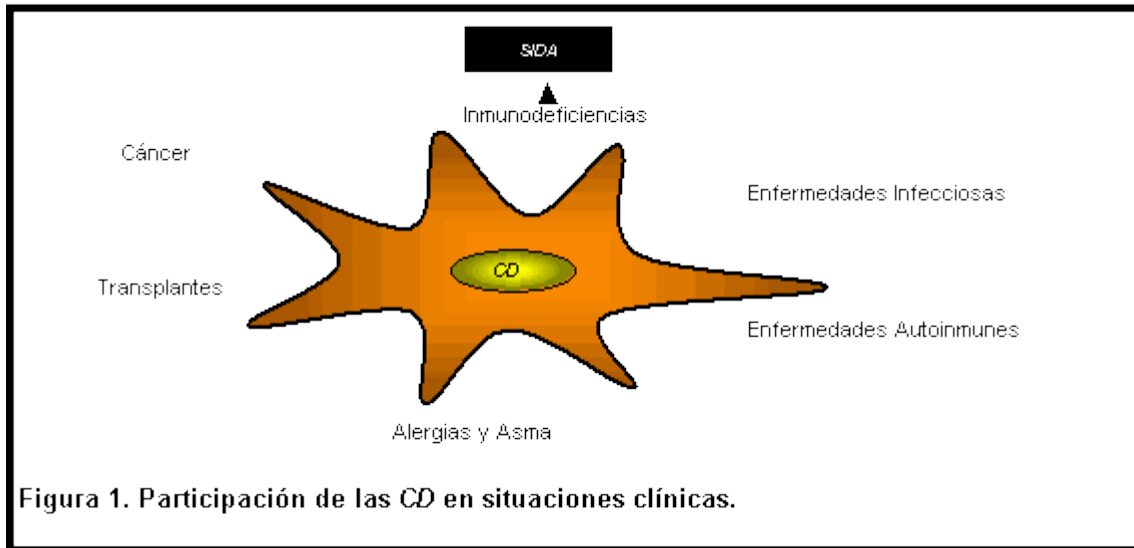
## Introducción

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (*SIDA*) fue reconocido por primera vez como una nueva entidad clínica en 1981 y desde entonces ha alcanzado proporciones inesperadas en pocos años (1). La epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (*VIH-1*), agente etiológico del *SIDA*, acumuló un número total de 46 millones de personas infectadas en todo el mundo en el 2003 (2), en México, se ha convertido en un serio problema de salud pública con múltiples consecuencias sociales, económicas y políticas (3); convirtiéndose en la tercera causa de muerte en los hombres de 25 y 35 años, y la sexta entre mujeres de la misma edad. Hasta el 1 noviembre del 2003, los casos diagnosticados en el país sumaron 61,602 casos de *SIDA* ya desarrollados, sin tomar en cuenta el 35% en el retraso en la notificación y el 18.5% en el sub-registro, lo que da un total estimado de 71,153 personas infectadas (4).

Por otra parte, se ha identificado que la vía de transmisión mas importante en todo el mundo para la infección por el *VIH-1* es la heterosexual, su prevalencia en el mundo occidental ha aumentado recientemente mas que ninguna otra, mientras que en Latinoamérica, la transmisión a través del uso de drogas en forma intravenosa y la transmisión homosexual ocupan el segundo lugar después de la vía heterosexual. De acuerdo a esto, estudios recientes describen que la infección por este virus se ha expandido principalmente como resultado de exposición sexual a través de superficies mucosas (5), donde el virus tiene que cruzar el epitelio mucoso y eventualmente alcanzar tejidos linfáticos para establecer una infección permanente (6). Durante la transmisión sexual, el *VIH-1* alcanza el sistema inmunológico a través de superficies mucosas que incluyen la orofaringe, recto y mucosa genital. Estas superficies con las que interactúa el virus son ricas en células dendríticas (*CD*) que atrapan antígenos y partículas virales, de esta manera, se contempla que tomen un papel importante en la etapa temprana de la infección. Por lo tanto, es aceptado que las *CD* inmaduras residentes en la piel y superficies mucosas son una de las primeras células en interactuar con el virus en los sitios de infección primaria (7).

## Células Dendríticas

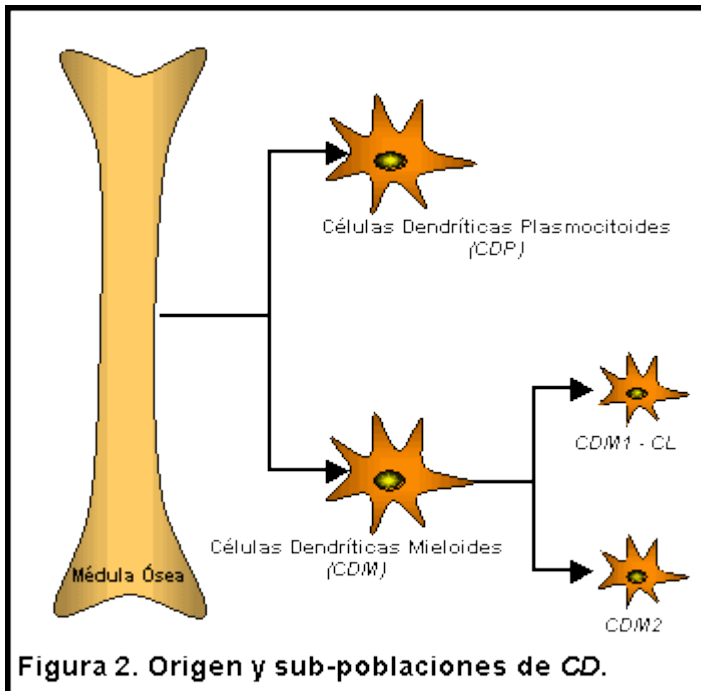
La primera descripción de células con morfología dendrítica presentes en la piel data de 1868 y fue realizada por *Paul Langerhans* (8). Las *CD* comprenden una familia variable de tipos de células cuya función principal es la de ser células presentadoras de antígeno (*CPA*), esto es, son células que están encargadas de identificar a los antígenos para iniciar una posterior presentación a los linfocitos *T CD4+* y producir una respuesta inmune específica contra el. En general son cuatro sus actividades principales: 1) Captar antígenos ajenos (a través de macropinocitosis, pinocitosis, fagocitosis, internalización por medio de receptores de manosa, etc), y reconocer a los propios; 2) Procesar los antígenos en péptidos para ser asociados con el complejo mayor de histocompatibilidad (*CMH*) en su superficie; 3) Presentar estos antígenos a células *T* y; 4) Activar la respuesta inmune, lo cual es llevado principalmente, pero no exclusivamente, en la región paracortical de los nódulos linfáticos (9).



**Figura 1. Participación de las CD en situaciones clínicas.**

Dada su participación central en el control de la inmunidad, las *CD* son dianas de muchas situaciones clínicas que envuelven a las células *T* como lo son: transplantes, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, tumores, alergias e inmunodeficiencias (Ver Figura 1) (10).

Se encuentran en órganos linfoides y no linfoides, también circulantes en linfa aferente, sangre periférica, mucosas epiteliales las cuales, en su mayoría, están expuestas al medio ambiente con diferentes nombres según su ubicación, pero guardando características y funciones similares entre sí. En órganos linfoides, se les encuentra en las regiones *T* dependientes de los ganglios linfáticos (zona paracortical) y bazo (zona periarteriolar) donde se las conoce como células interdigitantes. Mientras en órganos no linfoides, las *CL* son las *CD* mejor caracterizadas. Por otro lado, en sangre periférica estas células son escasas, ya que representan menos del 2% de las células mononucleares (11).



**Figura 2. Origen y sub-poblaciones de CD.**

Las CD poseen un origen común en médula ósea ( Ver Figura 2), generándose por diferenciación bajo ciertos estímulos. Se ha identificado dos subpoblaciones de CD en sangre periférica, las células dendríticas plasmocitoides (CDP) también conocidas como linfoides  $CD123^+$  ó células productoras de *INF-a tipo 1*. Y las células dendríticas mieloides (CDM) también conocidas como  $CD11^+$  (12), las cuales representan una población heterogénea, la mayoría son CDM1 (capaces de diferenciarse en células de Langerhans) y las CDM2 (carecen de esta capacidad) (13). Antes, la identificación en sangre de CD era muy difícil debido a que no se habían detectado los antígenos de superficie específicos que ahora se conocen en este tipo de células, los cuales no solo permiten realizar la cuantificación sino

también la diferenciación de sub-poblaciones de CD, ya que poseen antígenos característicos en cada población de células dendríticas. *Dzionek y cols.*, lograron describir anticuerpos monoclonales dirigidos a éstos marcadores específicos en sangre, los cuales son llamados *BDCA (blood dendritic cell antigen)*: *BDCA-2* y *BDCA-4* son exclusivos para CDP, *BDCA-1* para CDM1 y *BDCA-3* para CDM2 en mayor proporción, sin embargo también lo expresan en menor cantidad CDP y CDM1 (Ver Tabla 1) (14).

Alteraciones en la cantidad de CD en sangre periférica han sido observadas en diferentes patologías como pacientes con lupus eritematoso (15), con hepatitis viral crónica (16) y en pacientes infectados con *VIH-1*. Las CD son importantes en el control de la replicación viral y son afectadas durante el curso de la infección del *VIH-1*, se ha identificado que las células productoras de *INF-a tipo1* ó CDP pueden encontrarse disminuidas en pacientes infectados con este virus, permitiendo el desarrollo de infecciones oportunistas y cáncer. Las CD pueden ser infectadas por el *VIH-1* provocando una baja frecuencia de la cantidad de ellas en sangre, y por ende disminución de la respuesta natural ó innata y la respuesta inmune adaptativa en contra del virus. Es importante mencionar que las CDM, también se encuentran disminuidas en pacientes con infección primaria de *VIH-1* y en etapa tardía de la enfermedad (17).

Tabla 1. Antígenos de superficie específicos para CD.		
	Mayor Proporción	Menor Proporción
<b>CDP</b>	<i>BDCA-2</i> <i>BDCA-4</i>	<i>BDCA-3</i>
<b>CDM1</b>	<i>BDCA-1</i>	<i>BDCA-3</i>
<b>CDM2</b>	<i>BDCA-3</i>	

**Participación de las CD en la Infección por VIH-1**

Dentro de la clasificación de las CD, CL son las principales CPA de la piel (epitelios planos estratificados), como tales cumplen un papel fundamental en la captación de antígenos que penetran a través de la piel como es el caso de algunos virus, en

el SIDA, se ha demostrado la presencia de CD conteniendo antígeno viral en biopsias de piel de pacientes infectados. La vagina, cuello uterino, ano y cavidad oral son ricos en CD, lo que constituye, la puerta de entrada para la infección viral. Las CL infectadas migran al tejido conectivo

dérmico y presentan el virus a los linfocitos  $T CD4^+$  y de allí pasan a ganglios linfáticos. Ellas son capaces de retener largo tiempo el virus siendo, por lo tanto, un reservorio del mismo (18).

Las  $CD$  del centro germinativo de los ganglios linfáticos captan al virus circulante los cuales quedan atrapados en la superficie de las mismas, así mismo los linfocitos  $T CD4^+$  que transitan a través del tejido linfático son infectados y mueren; para que finalmente el virus liberado se una a anticuerpos específicos y es recapturado por las  $CD$ . También hay virus internalizado en las mismas, permaneciendo en forma latente por largo tiempo, sin embargo, por efecto citopático del virus las  $CD$  pueden morir, lo que aumentaría el virus circulante. Estos acontecimientos están asociados a una destrucción de los centros germinativos y a la aparición de infecciones oportunistas (19).

Uno de los principales procesos patológicos en los cuales las  $CD$  están involucradas, es en el proceso de exposición que lleva al virus a la infección primaria del tejido linfoide. Como se ha mencionado ya, las  $CD$  participan en los primeros contingentes de la respuesta inmune contra antígenos, esta es la principal, si no es que la única  $CPA$  que se involucra en la respuesta inmune primaria de células  $T$ , lo cual ha llevado a revelar su importancia en la infección inicial del  $VIH-1$ , en donde el virus entra a la membrana mucosa e interactúa con  $CD$  resultando de una unión del virus a la células con ó sin infección de estas. La célula entonces migra a la región paracortical del tejido linfoide donde el virus es liberado, comenzando la infección, replicación y expansión del virus en células  $T CD4^+$  (20).

Es conocido que en el  $SIDA$ , el sistema inmunológico puede responder de dos formas diversas. Por un lado hay una persistente estimulación con adenopatía generalizada, activación de  $CD8^+$  y producción de anticuerpos. Y por otra parte, puede haber una importante depleción de  $CD4^+$  y el desarrollo de inmunodeficiencia; en ambos procesos, las  $CD$  pueden estar involucradas. Las  $CD$  humanas, infectadas con bajas dosis de  $VIH-1$  estimulan la proliferación de linfocitos  $T$  citotóxicos, y por lo tanto generan una inmunidad protectora contra el virus. Si son infectadas con altas dosis de virus, *in vivo* o *in vitro*, fallan en la respuesta estimulante de células  $T$ .

Por otro lado, la función de las  $CD$  puede ser restaurada por el tratamiento con anti-retrovirales, estudios realizados en pacientes tratados con Zidovudina muestran que estas células pueden actuar como efectoras o protectoras dependiendo de la dosis de infección. Además, si  $CD$  de pacientes infectados son enfrentadas a linfocitos  $T$  citotóxicos de individuos sanos, se produce una respuesta inmune específica contra los péptidos virales; este sistema puede ser utilizado para identificar potenciales inmunógenos para el desarrollo de una vacuna contra  $VIH-1$  (21).

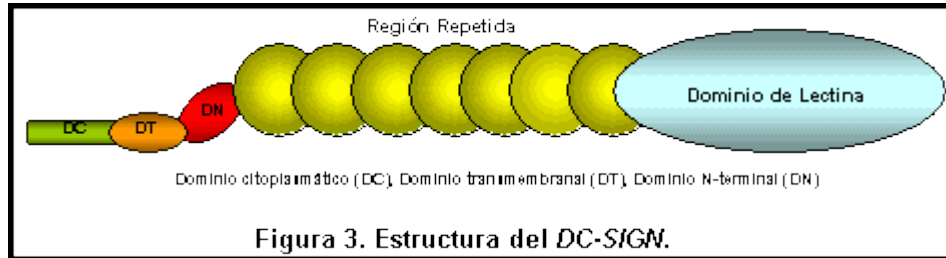
En 1992, los investigadores en el *Instituto de Investigación Farmacéutica Bristol-Myers Squibb* describieron una glicoproteína en la superficie del tejido placentario humano, que se une a la proteína  $gp120$  de la cubierta del  $VIH-1$ . En estudios posteriores, *Geijtenbeek y cols.*, identificaron y redescubrieron en la superficie de las  $CD$  inmaduras una proteína receptora que normalmente permite que estas células se unan a los linfocitos  $T CD4^+$ . Las moléculas estudiadas tanto, por *Geijtenbeek* como por los investigadores en el *Instituto de Investigación Farmacéutica Bristol-Myers Squibb*, resultaron ser idénticas (22). Dicho receptor fue denominado  $DC-SIGN$  (del inglés; *dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing non-integrin*), la cual es una proteína de membrana tipo-II con un dominio extracelular de lectina tipo  $C$  (*lectina  $Ca^+$  dependiente*).

#### *Interacción Célula Dendrítica - HIV-1: DC SIGN*

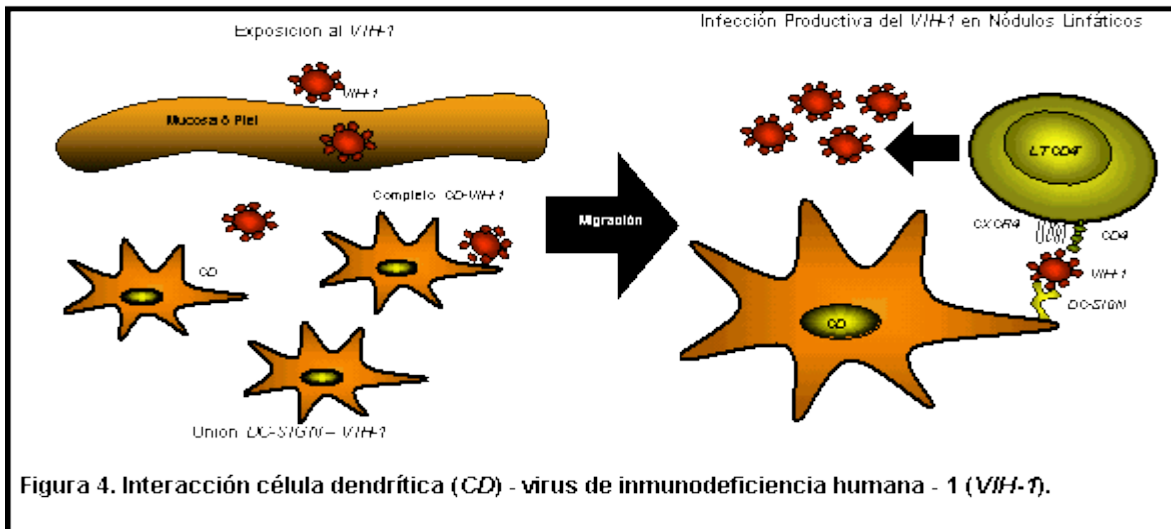
El  $DC-SIGN$  es una proteína integral de membrana tipo II de 404 aminoácidos con un extremo carboxilo terminal. Las primeras secuencias revelan que la proteína está organizada en cuatro dominios distintos, un dominio citoplasmático *N-terminal*, un dominio transmembranal hidrofóbico, una región  *$\alpha$ -helicoidal* y un carbohidrato carboxilo terminal como dominio de reconocimiento (23) (Ver Figura 3).  $DC-SIGN$  es expresado solo por células dendríticas localizadas en sitios de

exposición a antígenos como tejidos mucosos del intestino (duodeno y colon), vesícula biliar, cervix, vagina, endometrio, bronquios pulmonares, esófago y mucosa bucal, además de sangre periférica.

Todas las lectinas calcio dependientes son proteínas de membrana que actúan como receptores de adhesión a la célula y están involucrados en regulación de las vías de señalización, además de reconocer estructuras específicas de carbohidratos presentes en patógenos. Esta proteína de membrana, funciona como receptor de muchos virus, como el virus del Ébola, citomegalovirus (CMV), virus de hepatitis C (VHC), dengue entre otros; además de bacterias, levaduras y otros parásitos (24).



El DC-SIGN tiene como función mediar en la unión de las células T con las CD a través de moléculas de adhesión (*ICAM-3, moléculas de adhesión intercelular - 3*); además, DC-SIGN también regula la migración trans-endotelial de las células dendríticas, a través del *ICAM-2 (moléculas de adhesión intercelular-2)*, desde el endotelio vascular hasta el tejido linfóide. Se ha encontrado que anticuerpos contra DC-SIGN son capaces de inhibir la migración de las CD y la proliferación de las células T inducida por las CD (25). Se unen a los lentivirus de primates y humanos; y su expresión afecta de forma importante a la adherencia del virus y a las funciones de transmisión. Por otro lado, existe un receptor homólogo del DC-SIGN, llamado DC-SIGNR (del inglés, *DC-SIGN related*) que se expresa en las células endoteliales de los sinusoides de los ganglios linfáticos, sinusoides hepáticos y de las vellosidades placentarias, por lo que se puede especular que tal vez tendría eficacia en evitar la transmisión vertical del VIH-1 y en presentar el virus a los linfocitos TCD4+ en los ganglios linfáticos (26).



Al participar en la unión entre las *CD* y las células *T*, el *DC-SIGN* también interviene en la unión entre las células dendríticas y la glicoproteína *gp120* del *VIH-1* (Ver Figura 4), aunque no participa en la entrada del *VIH-1* en la célula. El virus utiliza a las *CD* para que estas lo transporten al tejido linfático y lo presenten a las células *T*, y de esta forma la *DC-SIGN* incrementa la infección por *VIH-1* de las células *T* activadas (27).

### Conclusión

Dada su participación central en el control de la inmunidad, las células dendríticas son dianas de muchas situaciones clínicas; estudios recientes señalan que el tipo celular más involucrado en la transmisión vía heterosexual-homosexual del *VIH-1* son las células dendríticas, a través del receptor de membrana *DC-SIGN*. En definitiva, dado que estas células residen en las mucosas y se internalizan hacia el tejido linfático en su proceso de maduración, juegan un papel primordial en la diseminación inicial de la infección, además de actuar también como reservorios desde donde continuamente se infectan células *T CD4+*.

### Resumen

En México, como en el resto de los países del mundo, el *SIDA* ha sido considerado como un serio problema de salud pública. El *VIH-1* tiene la capacidad de infectar diversos tipos celulares: células *T*, macrófagos y células dendríticas (*CD*). Estas últimas, son cruciales en la defensa contra agentes infecciosos y juegan un papel importante en la patogénesis del virus, constituyen una de las primeras células en ser infectadas en mucosa periférica y están distribuidas en vagina, ectocervix y mucosa anal; permitiendo así el contacto con el *VIH-1* durante la exposición sexual. Recientemente se ha demostrado que una proteína de membrana tipo II denominada *DC-SIGN*, participa en la unión del *VIH-1* a las *CD*. Este receptor, es el responsable de mediar la infección a las células *T* a través de *CD*, utilizándolas como portadoras permitiendo que el virus tenga acceso a tejido linfático, su mayor sitio de replicación, contribuyendo de esta manera a la patogénesis del *VIH/SIDA*.

*Palabras clave: SIDA, VIH, Células dendríticas*

### Abstract

In Mexico, as in the rest of the world *AIDS* has become a serious public health. The *HIV-1* has the ability to infect different cell types as *T* cell, macrophages and dendritic cell (*DC*). These cells, are crucial in the defense against infectious agents and play a major role in viral pathogenesis, *DC* are one of the first cell types infected in peripheral mucosal and are distributed in the vaginal, ectocervical and anal mucosa; allowing contact with *HIV-1* during sexual exposure. Recently, a type II integral membrane protein termed *DC-SIGN* has been shown to mediate binding of *HIV-1* to *DC*. This receptor, appears to be responsible for ability of *DC* to efficiently mediate infection of *T* cell, It has been proposed that *HIV-1* uses *DC* as carriers allowing the virus to access lymphoid tissues, the major site of replication, consequently they may contribute to the pathogenesis of *HIV-AIDS*.

*Key words: AIDS, HIV, dendritic cell*

### Referencias

1. Gottlieb MS, R. Schorf and HM Schanker 1981. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med;305:1425-1431.
2. Resumen Mundial de la Epidemia del VIH/SIDA - 2003, Organización Mundial de la Salud, ONUSIDA, Diciembre del 2003.

3. Rivera-Morales LG, VA Novitsky, JR Trujillo, C Lavallo-Montalvo, C Cano-Dominguez, J Ramos-Jimenez, E Jimenez-Rios, L Flores-Flores, P Lopez-Guillen, P Gilbert, F Vannberg, R Tamez-Guerra, C Rodriguez-Padilla and M Essex 2001. The Molecular Epidemiology of *HIV* Type 1 of Men in Mexico. *AIDS Res Hum Retroviruses*. Jan; 17(1):87-92.
4. Dirección General de Epidemiología (DGE).2003. Registro Nacional de Casos de *SIDA*. Secretaría de Salud. Datos al 1 de noviembre del 2003.
5. Jameson B., F. Baribaud, S Pöhlmann, D Ghavimi, F Mortari, RW. Doms, and A Iwasaki. 2002.Expression of DC-SIGN by Dendritic Cells of Intestinal and Genital Mucosae in Humans and Rhesus Macaques. *Journal of Virology*, Feb, 1866-1875.
6. Piguet, P and A Blauvelt.2002 Essential Roles for Dendritic Cells in the Pathogenesis and Potential Treatment of HIV Disease. *The Journal of Investigative Dermatology*.119:365-369
7. Geijtenbeek, TB, DS Kwon, R Torensma, SJ van Vliet, GCF van Duijnhoven, J Middel, IL MHA Cornelissen, HSLM Nottet, VN KewalRamani, Dan R. Littman, CG Figador and Y van Kooyk 2000. DC-SIGN, a Dendritic Cell-Specific HIV-1-Binding Protein that Enhances trans-infection of T Cells. *Cell*, Vol. 100 (5) 587-597.
8. Juhlin L and WB Shelley 1977. New staining techniques for the Langerhans cell. *Acta Dermatovener (Stockholm)*; 57: 289-96.
9. Banchereau J, FBriere , C Caux , J Davoust , S Lebecque , YJ Liu , B Pulendran and K Palucka 2000. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 18: 767-811.
10. Banchereau J, and RM Steinman 1998. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*; 392:245-52.
11. Klinkert ME. 1990. Lymphoid dendritic accessory cells of the rat, *Immunol Rev*; 117: 103-20.
12. O'Doherty U, UM Peng, S Gezelter, WJ Swiggard, M Betjes, N Bhardwaj and RM Steinman 1994. Human blood contains two subsets of dendritic cells, one immunologically mature and other immature. *Immunology* 82: 487-493.
13. Ito T, M Inaba , K Inaba , JS Toki , S Sogo , T Iguchi , Y Adachi , K Yamaguchi , R Amakawa , J Valledreau , S Saeland , S Fukuhara and S Ikehara . 1999. A CD1a+/CD11c+ subset of human blood dendritic cells is a direct precursor of Langerhans cells. *J. Immunol*. 163: 1409-1419.
14. Dzionek A, A Fuchs, P Schmidt , S Cremer , M Zysk , S Miltenyi , DW Buck and J Schmitz 2000. BDCA-2, BDCA-3, BDCA-4: three markers for distinct subsets of dendritic cells in human peripheral blood. *J. Immunol*. 165: 6037-6046.
15. Cederblad B, S Blomberg , H Vallin ,A Perers , GV Alm and L Ronnblom 1998. Patients with systemic lupus erythematosus have reduced numbers of circulating natural interferon-alpha-producing cells. *J. Autoimmun*. 11: 465-470.
16. Kunitani H, Y Shimizu , H Murata , K Higuchi and A. Watanabe A. 2002 Phenotypic analysis of circulating and intrahepatic dendritic cell subsets in patients with chronic liver diseases. *J. Hepatol*. 36: 734-741.

17. Soumelis V, I Scott , F Gheyas , D Bouhour , G Cozon , L Cotte , L Huang , JA Levy , YJ Liu . 2001. Depletion of circulating natural type 1 interferon-producing cells in patients with HIV-infected AIDS patients. *Blood* 98: 906-912.
18. Zambruno G, A Giannetti , U Bertazzoni and G Girolomoni 1995. Langerhans cells and HIV infection. *Immunol Today*; 16; 11: 520-4.
19. Lipscomb M.F. and BJ Masten B. J. 2002. Dendritic cells: Immune regulators in health and disease. *Physiol. Rev.* 82; 97-130.
20. Fox CH and M Cottler-Fox 1992 The pathobiology of HIV infection. *Immunol. Today*; 13: 353-6.
21. Soilleux, E. J.,R Barten, and J Trowsdale 2000 Cutting edge: DC-SIGN; a related gene, DC-SIGNR; and CD23 form a cluster on 19p13. *J. Immunol.* 165,2937-2942
22. Geijtenbeek, T. B., R Torensma, SJ van Vliet, GC van Duijnhoven, GJ Adema, Y Van Kooyk, and CG Figdor 2000 Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell* 100; 575-585
- 23 Su, VS, KB Gurney and B Lee. 2003 Sugar and Spice: Viral Envelope-DC-SIGN Interactions in HIV Pathogenesis. *Current HIV Research* Vol. 1 No.1 87-89
24. van Kooyk, Y and TBH Geijtenbeek. DC-SIGN: Escape Mechanism for Pathogens. *Nature reviews, Immunology*, September 2003; Vol 3: 697-709.
25. Engering A , SJ. van Vliet, TBH. Geijtenbeek, and Y van Kooyk. 2002 Subset of DC-SIGN Dendritic Cells in Human Blood Transmits HIV-1 to T Lymphocytes. *Blood*, 1 September 2002, Vol. 100, No. 5, 1780-1786.
26. van Kooyk, Y, and TBH Geijtenbeek. 2003.DC-SIGN: Escape Mechanism for Pathogens. *Nature reviews, Immunology*, September; Vol 3: 697-709.
27. Weissman, D and A. Fauci 1997 Role of Dendritic Cells in Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, Apr. 1997, p. 358-367.