



## ARTÍCULO ORIGINAL

# DC-SIGN en las células dendríticas establece una puerta inmunológica abierta a la ocurrencia de numerosas patologías humanas.

DC-SIGN in dendritic cells establishes an immunogenic opened door to the occurrence of numerous human pathologies.

Lourdes Serrano García, <sup>1</sup> Lidia Serrano García, <sup>2</sup> María Isabel Leal Rodríguez, <sup>3</sup> Irma Borges Ponce de León, <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Básicas. Colectivo de Microbiología y Parasitología. Universidad de Ciencias Médicas. Holguín. Cuba.

<sup>2</sup> Medicina. Policlínico Pedro del Toro Saad. Holguín. Cuba.

<sup>3</sup> Clínica Estomatológica de Mayarí. Holguín. Cuba.

Correspondencia: lourdessg@infomed.sld.cu

Recibido: 2018-11-07 Aceptado: 2019-02-25

### RESUMEN.

El receptor DC-SIGN en las células dendríticas es esencial en el desarrollo de infecciones de etiología diversa y patologías no infecciosas en el organismo humano. Es nuestro objetivo demostrar el rol de DC-SIGN en el establecimiento de algunas infecciones y patologías no infecciosas que "azotan" a la humanidad actualmente. La recolección de la información se llevó a cabo en las bases de datos ScieLo, PubMed y MEDLINE fundamentalmente. De los 300 artículos examinados se seleccionaron los enmarcados en la última década y que vincularan de manera significativa la díada: Células dendríticas – DC-SIGN. Se presentó la estructura molecular completa de DC-SIGN a partir del análisis de artículos científicos de elevada actualidad y calidad irrefutables. Respecto a la inmunopatogenia de este receptor en las células dendríticas, se evidenció su rol desfavorable en la regulación de las respuestas inmunológicas en el hospedero. Con relación al reconocimiento de patógenos por parte de DC-SIGN, se demostró su rol en el establecimiento de infecciones y patologías humanas de etiología no infecciosa. Una mejor comprensión de DC-SIGN puede producir información aproximada de cómo los agentes patógenos son capturados por los diferentes tipos celulares y cómo logran diseminarse en el hospedero. Estos estudios proveerían más detalle acerca de los mecanismos fisiopatológicos de las infecciones virales, bacterianas y de etiología parasitaria, favoreciendo el hallazgo de nuevas estrategias médicas para el tratamiento o prevención de infecciones, e incluso de patologías de origen no infeccioso que tanto aquejan actualmente a la humanidad.

Palabras clave: células dendríticas, DC-SIGN, respuesta inmunológica innata, patrón de glicosilación, receptor, ligando.

### SUMMARY.

DC-SIGN receptor in dendritic cells is essential in the development of infections of diverse etiology and not infectious pathologies at the human organism. We wish to demonstrate the role of DC-SIGN at the establishment of some infections and not infectious pathologies that "flagellate" humanity nowadays. A literature recollection was conducted in various databases, such as ScieLo, PubMed, and MEDLINE fundamentally. Among 300 consulted articles were selected the framed in last decade. Was employed dendritic cells-DC-SIGN dyad to realize the analysis. Was performed the complete molecular structure of DC-SIGN as result of the analysis of updated scientific articles. Respect the immunobiology of this receptor, was manifested its adverse role in regulation of host immunologic responses. Was proved DC-SIGN participation in establishment of infections and not infectious pathologies of diverse etiology. A better understanding of DC-SIGN can produce approximated information about how pathogens are captured by the different kind cells and how they manage to migrate in the host. These studies would supply more details about the physiopathology mechanisms of the viral, bacterial and infections of parasitic etiology favoring the finding of new medical strategies for the treatment or prevention of infections, including pathologies of not infectious origin that afflict mankind nowadays.

Keywords: dendritic cells, DC-SIGN, inborn immune response, glycosylation pattern, receptor, ligand.

## INTRODUCCIÓN

Luego de 150 años del descubrimiento de las células dendríticas (CD), la Inmunología ha experimentado un avance excepcional. Estas fueron inicialmente descritas en 1868 por Paul Langerhans, un científico alemán mientras estudiaba el epitelio cutáneo humano, y ello constituyó un hito en la historia de las ciencias médicas porque favoreció directamente la posterior elucidación de los mecanismos de la presentación antigénica.<sup>1</sup>

Las CD son células presentadoras de antígeno (APC, del inglés Antigen Presenting Cells) profesionales, que residen y/o migran a través de los tejidos que componen el sistema inmune. Derivan de la médula ósea, encontrándose en la sangre, en el epitelio y en los tejidos linfoides. Son capaces de detectar una gran cantidad de moléculas derivadas de patógenos invasores y controlarlas de manera muy eficiente mediante la activación de sus funciones implicadas en las respuestas inmunes innatas. Además, participan en la integración de información química que conlleva al establecimiento, especificidad y magnitud de las respuestas inmunes. La orquestación de la efectividad en las respuestas inmunitarias y con ello la eliminación microbiana en vertebrados, depende, por tanto, de las funciones de defensa de las CD.<sup>2,3</sup>

En humanos se conocen dos poblaciones de CD: las CD mieloides o convencionales (CDm), en las que se incluyen las subpoblaciones: CD derivadas de monocitos (CDDM), CD intersticiales (CDi) y las células de Langerhans (CL); y las CD plasmacitoides (DCp) que son las principales productoras de interferón alfa (IFN- $\alpha$ ). En condiciones basales y en ausencia de estímulo, las CDm exhiben un fenotipo inmaduro y se conocen como CD inmaduras (CDin), las que se caracterizan por presentar capacidad fagocítica eficiente, pero una limitada función como APC. Luego de su estimulación entran en un proceso de maduración (CDmad), determinado por un aumento en su habilidad migratoria hacia los órganos linfoides secundarios y en su habilidad como APC.<sup>4</sup>

La actividad de APC se debe al tipo de moléculas receptoras que presentan en su superficie y a la maquinaria procesadora de antígenos que poseen. Sin embargo, algunos de estos sensores moleculares de la membrana convierten a las CD en dianas excelentes de numerosas infecciones y patologías, lo que es explicado mediante la existencia de interacciones de tipo receptor-ligando que se establecen entre estos y los microorganismos.<sup>3</sup>

Resulta paradójico el hecho de que las CD nos protejan y a la vez constituyan puertas inmunológicas abiertas a "lo extraño". Estos dos fenómenos aparentemente controversiales nos llevan hacia la interrogante de si se comportan como amigas o enemigas de la vida humana ¿Existen evidencias suficientes para incluirlas de manera exclusiva dentro de alguna de las dos categorías anteriores? ¿Cómo podrán emplearse estos destinos

supuestamente opuestos para lograr soluciones favorables en el camino hacia la salud?

Sin definirnos radicalmente por alguna de estas dos vertientes conceptuales, deseamos hacer un debido énfasis en la función anfitriona de las C Dante la invasión microbiana, pues resulta útil una mirada crítica ante el hecho de que en algunas ocasiones, estas APC, componentes relevantes del sistema inmunitario, actúen como aliadas de "lo no propio". En lo particular nos resulta impactante el que las CD puedan mitigar la eliminación eficiente de la gran variedad de "invasores" en el cuerpo humano, favoreciendo la aparición de cambios potencialmente dañinos dentro del organismo.

Uno de los receptores más involucrados en el desarrollo de enfermedades que tienen como blanco a las células dendríticas es DC-SIGN, identificado también como CD209.<sup>5</sup> Entendiendo su participación en el curso desfavorable de un sinnúmero de infecciones, señalamos la necesidad del estudio de su estructura, así como de los eventos inmunológicos que se desencadenan durante el reconocimiento antigénico.

DC-SIGN puede incrementar grandemente la susceptibilidad de las células permisivas a la infección por una amplia gama de virus envueltos o permitir a las no permisivas capturar y transmitir estos virus a las células diana. Se ha visto que la unión de estas moléculas con sus ligandos es tan óptima y fuerte que propicia interacciones multivalentes en el reconocimiento de los patógenos (afinidad elevada), esto tiene un impacto favorable en la ocurrencia de enfermedades en humanos.<sup>5</sup>

Dentro de los agentes infecciosos que tienen a DC-SIGN como vía de adhesión e internalización en las CD, se encuentran incluso los protozoos<sup>6</sup> y un elevado número de virus donde se incluyen: el Virus Dengue,<sup>7</sup> el HIV,<sup>8</sup> el Virus Hepatitis C,<sup>9</sup> el Virus Ébola,<sup>10</sup> Influenzavirus, el Virus Zika<sup>11</sup> y el Virus del Nilo Occidental<sup>12</sup>. Otros gérmenes de etiología bacteriana también interactúan con este receptor: *Helicobacter pylori*,<sup>13</sup> *Streptococcus* sp., *Corynebacterium* sp., *Mycobacterium tuberculosis*<sup>14</sup> y *Escherichia coli*, entre otros, por solo mencionar algunos.

Se ha demostrado que el polimorfismo de simple nucleótido -336A>G en el promotor de CD209 regula su actividad y está asociado con numerosas enfermedades infecciosas de importancia médica, tales como la Fiebre del Dengue, la tuberculosis y las provocadas por el VIH-1.<sup>15</sup> CD209 facilita el Síndrome Respiratorio Agudo Severo provocado por Coronavirus mediante la unión de una proteína en espícula que hace la función de ligando, liderando la infección de las células permisivas in vitro.<sup>16,17</sup>

No se trata sólo de que las CD sean blancos excelentes de diversos agentes infecciosos vía CD209, adicionalmente, la interacción DC-SIGN-patógeno es valiosa en la regulación de las

respuestas inmunes en el hospedero a través de la selección de respuestas Th1 o Th2 en dependencia del antígeno reconocido.<sup>7, 18</sup>

La investigación profunda de DC-SIGN puede producir información aproximada de cómo los agentes patógenos son capturados por los diferentes tipos celulares y cómo logran diseminarse en el hospedero. Estos estudios proveerían más detalle acerca de los mecanismos fisiopatológicos de las infecciones virales y bacterianas, y también pueden conducir hacia nuevas estrategias médicas para el tratamiento o prevención de las mismas.

Un aspecto esencial en el establecimiento de las infecciones microbianas y en la entrada a las células hospederas es la estructura de esta molécula. Recientemente se reporta que existen implicaciones adicionales de DC-SIGN en el proceso salud-enfermedad: tal es el caso de la asociación de su expresión con el cáncer endocervical y colorectal,<sup>19</sup> con el desarrollo de linfoma no Hodgkin, así como su eficiencia en el reconocimiento de alérgenos.<sup>20</sup>

El hilo conductor en este trabajo será la consideración del receptor DC-SIGN en las CD como un elemento esencial en la inmunopatogenia de numerosas enfermedades en el hospedero. Para ello nos basamos en los hallazgos empíricos de numerosos científicos serios y expertos en el asunto a nivel mundial, cuyos métodos y procedimientos son de elevada calidad científica y alta reproducibilidad. Es nuestra finalidad demostrar el rol de las interacciones moleculares de tipo receptor-ligando protagonizadas por DC-SIGN en las membranas de las DC, en el establecimiento de algunas patologías infecciosas y no infecciosas que "azotan" a la humanidad actualmente. Sirva nuestra modesta ponencia para fomentar la comprensión de este tema y fundamentar científicamente vías y formas de obtener soluciones eficaces para estas numerosas e implacables enfermedades.

## MÉTODOS

La recolección de la información se llevó a cabo en las bases de datos ScieLo, PubMed y MedLINE fundamentalmente. Se revisaron alrededor de 300 artículos sobre el tema en idioma inglés, enmarcados fundamentalmente en la última década hasta nuestros días. Del total de los examinados se seleccionaron los que vincularon de manera significativa la díada: Células dendríticas - DC-SIGN.

## DESARROLLO

### ESTRUCTURA MOLECULAR DE DC-SIGN

DC-SIGN (del inglés, Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin), es una lectina tipo-C

pertenece a una amplia superfamilia de proteínas reportadas por tener importantes roles en la inmunidad, en la muerte celular y en la tumorigénesis.<sup>19</sup>

Es una proteína tetramérica transmembrana tipo II, de naturaleza glucídica tipo C, protruida desde la membrana de las CD inmaduras, que participa en la activación de la respuesta inmune a través del reconocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, del inglés Pathogen-associated molecular patterns),<sup>21</sup> favoreciendo en algunos casos el establecimiento de infecciones productivas de variada índole.<sup>7</sup> Es expresada además en monocitos y macrófagos *in vitro*.<sup>19</sup>

Está codificada por un grupo de genes localizados en el cromosoma 19p13.3. Realiza funciones de adhesión celular y el reconocimiento de patógenos en la superficie de las DC, hepatocitos y células endoteliales sinusoidales en los nódulos linfáticos, lo cual puede potenciar la infección y facilitar la diseminación de esos agentes.<sup>12</sup>

Su función depende de un dominio de reconocimiento de carbohidratos calcio-dependiente, separado de la región transmembrana por una región cuello, constituida por 23 aminoácidos repetidos, que le brinda sostén, orientación y flexibilidad a dicho dominio.<sup>22</sup> Tiene elevada afinidad por oligosacáridos de manosa y por la fucosa.<sup>23</sup> El tipo y número de repeticiones en el cuello son importantes en la formación del dímero y en la estabilización del tetrámero, de esta manera, la longitud del cuello puede influir en la propiedad de unirse al patógeno de dicha lectina.

Contiene tres motivos en su cola (tallo) citoplasmática que son los que se piensan estén involucrados tanto en la internalización como en el tráfico endocítico. Estos incluyen un motivo dileucina (LL), un motivo tirosina (YSKL), ambos clásicamente definidos como motivos de probable internalización viral, y un grupo triacídico (EEE).<sup>24</sup>

### ROL DE DC-SIGN EN EL ESTABLECIMIENTO DE DIVERSAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS.

Las CD son dianas de la infección por el Virus Dengue (VD) a través de DC-SIGN.

DC-SIGN es una de las principales moléculas implicadas en la entrada del VD a la célula blanco. Inicialmente, cuando el mosquito vector hembra infectado pica al hospedero, introduce el virus y las primeras células en infectarse son las CDm.<sup>25</sup> Aunque las CDin no poseen la capacidad para hacer una presentación antigénica eficiente a los linfocitos T, son células que poseen una gran habilidad para captar antígenos presentes en su microambiente. Así, las CDin podrían jugar un papel importante en las etapas tempranas de la infección por VD, pues luego de su

estimulación entran en un proceso de maduración, determinado por un aumento en su habilidad migratoria hacia los órganos linfoides secundarios y en su habilidad como APC.

Se ha reportado que las CDDM, son susceptibles a la infección por VD, y de hecho, son hasta 10 veces más permisivas que monocitos o macrófagos, *in vitro*. El conjunto de investigaciones actuales converge en que las subpoblaciones de CDm y CDp son diana crucial para la replicación del virus. Lo cual las hace protagonistas durante las diferentes etapas del proceso infeccioso y en la patogénesis de la enfermedad del dengue.<sup>5</sup>

DC-SIGN es un receptor de patógenos que existe en nanoclústeres en la membrana plasmática de las CD. Una pequeña fracción de estos clústeres pueden ser movilizados rápidamente, dirigiendo un transporte importante a velocidades medias de más de 1µm/s en las CD.

El movimiento retrógrado y rápido de DC-SIGN puede ser un mecanismo eficiente para la unión de patógenos en el periodo temprano en las proyecciones de las CD hacia la región perinuclear, en la internalización y en el procesamiento. El VD se une a DC-SIGN sobre las proyecciones de las CD y es rápidamente transportado hacia el centro de la célula. La existencia de estos movimientos en algunos puntos específicos de la membrana plasmática unidos a este mecanismo de transporte lateral también protagonizado por nano fragmentos de DC-SIGN, favorecen la diseminación y por ende la infección.<sup>26</sup>

DC-SIGN (CD209) es un factor celular esencial en la infección de CDi por el VD. La expresión restringida de DC-SIGN sobre la dermis combinada con la habilidad de esta lectina de potenciar la infección, sugiere que DC-SIGN puede ser un elemento crítico en las etapas iniciales que permite la patogénesis del virus.<sup>24</sup>

Se reporta que la genética del hospedero juega un rol en la susceptibilidad y en la severidad de la enfermedad. Polimorfismos de simple nucleótido (PSN) en el gen de DC-SIGN son candidatos del padecimiento del dengue severo. El genotipo polimórfico GG de -336 G/A DC-SIGN (CD209) está asociado con la protección del dengue severo en brasileños, mientras que en la población asiática ofrece susceptibilidad a la gravedad.<sup>27</sup>

Existe relación entre la expresión de CD209 en la superficie y el funcionamiento celular, la replicación viral y las respuestas inmunes en las CDDM infectadas por el VD con el PSN rs4804803 en el promotor de este receptor. Este polimorfismo está fuertemente asociado con el riesgo de padecer fiebre hemorrágica del dengue y fiebre del dengue. Estudios funcionales han determinado que las CDDM de individuos con genotipo AG muestran una significativamente superior expresión de DC-SIGN en la superficie que aquellos que manifiestan genotipo AA. CDDM con genotipo AG producen elevados niveles de TNF , IL-12p40,

y de IP-10 y más bajos niveles de replicación viral en respuesta a la infección por VD.<sup>15</sup>

Resultan de particular interés, respecto a CD y VD, los eventos fisiológicos y moleculares que es capaz de alterar el virus para llevar a cabo la infección.

Las DCm son altamente permisivas a la infección por VD, consecuencia de un aumento significativo en la expresión de DC-SIGN, que media en el establecimiento del contacto inicial entre la CD y el virus derivado de las células de mosquito. Las infecciones iniciadas mediante DC-SIGN son casi absolutamente productivas. De hecho, se ha demostrado que el bloqueo de CD209 conduce a una dramática inhibición del VD en las CD. Se conoce además que las células maduras facilitan la amplificación dependiente de anticuerpo (ADA) vía receptores Fc IIa y Fc IIb. Los efectos son incremento del ARN viral y convertir a las CD en potentes componentes en la patogénesis.<sup>5,7</sup>

Las CD infectadas pueden contribuir también al desarrollo de pérdidas vasculares a través de la secreción de metaloproteinasas solubles (MMP-9 y MMP-2) que causan la redistribución de las fibras de F-actina, afectando la morfología de las células endoteliales, las uniones célula-célula, potenciando así la permeabilidad endotelial dada además por reducción de la expresión de la molécula 1 de adhesión endotelial (PECAM-1) y las cadherinas de adhesión.<sup>28,29</sup>

La apoptosis de las CD es un fenómeno que ciertamente influye aún más en la gravedad del dengue, puesto que los miembros de la familia Flaviviridae son excelentes inductores de apoptosis.<sup>30</sup> En el caso del VD, se encuentran involucradas en estos eventos las proteínas NS3, NS4, NS5 y la proteína E. La glicoproteína E de la envoltura tiene dos sitios potenciales para la N-glicosilación con manosa en las posiciones Asn 67 y Asn 153,<sup>28</sup> los cuales son diferencialmente usados por los cuatro serotipos virales.<sup>24</sup> La apoptosis potencia la viremia y la producción de citoquinas favoreciendo la evolución hacia las formas severas, el escape viral y el decremento de la respuesta del hospedero.

El VD es reconocido también por las CDm vía Receptores Tipo Toll (TLR7 y TLR3). Se ha demostrado que este puede alterar la expresión diferencial de los TLR luego de la infección de las CDm influyendo directamente en el desbalance en la secreción de citoquinas y por ende, en la pérdida de la homeostasis, lo cual tiene implicaciones desfavorables en la evolución clínica de la enfermedad. De esta manera se ha asociado el aumento del número de TLR3 y TLR9 en la superficie de las CDm con el padecimiento de fiebre del dengue, mientras que la sobreexpresión de TLR2 se observa en CDp en mayor medida y en CDm en los casos de fiebre hemorrágica del dengue.<sup>31</sup>

Se describen dos mecanismos por medio de los cuales el VD evita la maduración de las CD infectadas: primero, la infección por el virus induce la producción de IFN- $\gamma$  que contribuye a la inhibición de la señal de la transducción de IFN tipo I; y segundo, el VD usa a DC-SIGN para entrar a las CD y esta molécula las mantiene en un estado refractario a la maduración. Esto se verifica en los muy disminuidos niveles de este receptor en las membranas de las CDmad. Por supuesto, el fallo en la maduración implica el incremento en la ineffectividad de las respuestas T frente a la infección por VD.<sup>32</sup>

Las CD infectadas por VD poseen un incremento de la secreción de citoquinas como IL-6, IL-8 y la IL-12p70. La producción de quimoquinas incluye a RANTES, CXCL-9, CXCL-10 y MCP-1. Las que en su conjunto pueden contribuir al escape de plasma y a la inflamación local, debilitando los mecanismos de defensa antivirales. Se refiere que CXCL-9, CXCL-10 y CXCL-11 funcionan como quimioatrayentes de células T (mediantes el receptor CXCR3 presente en los linfocitos T) y por eso se asocian a la severidad en la dolencia del dengue. Debido a esto, casi siempre los casos de fiebre hemorrágica del dengue manifiestan inmunopatologías lideradas por células T. Se presume que estas últimas migran al sitio de infección por el virus, saliendo de la circulación general, produciéndose así la linfopenia frecuentemente observada. El bloqueo de CXCR3 en las células T modula la gravedad sobre todo en infecciones secundarias.<sup>33</sup> La confluencia de los síntomas que definen la fiebre hemorrágica del dengue está inmunológicamente basada también en el hecho de que DC-SIGN tiene una elevada afinidad por las moléculas ICAM3 expresadas sobre la superficie de las células T, generando un complicado sistema de reactividad cruzada que lidera una variedad de infecciones.<sup>34</sup> Para activarse los linfocitos T se toman 6-24h, las moléculas ICAM1 e ICAM3 son críticas y se pueden unir a DC-SIGN. Son necesarias para la unión estable entre las CD y las células T. La alteración en el fenotipo de estas últimas en pacientes dengue está potencialmente mediada por las CD infectadas con el VD. El dengue inicia la infección de las CD mediado por DC-SIGN. Las células T se activan vía CD infectadas generando una gran cantidad de citoquinas implicadas en la ruptura vascular y el choque junto a otras células efectoras.<sup>7</sup>

Las CD son dianas de la infección por el Virus del Nilo Occidental vía DC-SIGN.

El Virus del Nilo Occidental (WNV, del inglés West Nile Virus), es el agente etiológico de la Encefalitis o fiebre del Nilo Occidental, y constituye un excelente ligando para las lectinas DC-SIGN y DC-SIGNR presentes en las membranas celulares de las proyecciones de las CD.<sup>35</sup> Algunos reportes actuales favorecen a uno u otro receptor, en cuanto a su capacidad de potenciar más o en menor grado la infección, pero aun, no existe la certeza de esto.<sup>36</sup>

Estudios recientes demuestran que DC-SIGN es eficiente en la interacción con el WNV, aunque DC-SIGNR ha manifestado mayor afinidad, particularmente cuando el virus se desarrolla en células humanas.

La interacción entre el WNV con DC-SIGN(R), se establece fundamentalmente a través de dos proteínas contenidas en su estructura: la proteína E de la envoltura y prM/M, glicoproteína de la cápside.<sup>36, 37</sup> La presencia de un único sitio de N-glicosilación sobre dichas moléculas es suficiente para permitir la infección mediada por DC-SIGN, manifestando que estas proteínas presentes en el virión pueden influir en el tropismo viral.

La proteína E media el compromiso y la fusión de membranas del receptor, se presume que este sitio es el que incrementa la neuroinvasión viral en la enfermedad. La segunda, o sea prM/M, facilita el tráfico de la primera durante el ensamblaje del virus y transita por un evento de clivado mediado por proteasas celulares liberando el glicano N-terminal de está aumentando entonces la infectividad viral. La potenciación de la infección es dependiente del ordenamiento regular de los patrones de N-glicosilación en la envoltura del WNV.

Ambos receptores modulan el tropismo y la patogénesis del virus in vivo. En humanos la gran mayoría de las infecciones por WNV son asintomáticas (80%) o caracterizadas por una enfermedad febril baja (20%), pero aproximadamente 1 de cada 150 casos, el virus invade el sistema nervioso central, provocando meningitis, encefalitis, frecuentemente acompañadas de debilidad muscular o parálisis. En los casos fatales se interpreta el rol de la multivalencia en la interacción de DC-SIGN(R).<sup>12</sup>

Las CD son dianas de la infección por micobacterias reconocidas por DC-SIGN.

Las interacciones biológicas entre la amplia gama de distintos grupos de glicanos en la superficie de las micobacterias con los receptores a nivel de membrana en las CD (que median la internalización y que inician la señalización), son eventos moleculares de crucial importancia médico-biológica. Estudios profundos en estos términos pueden propiciar el hallazgo de tratamientos en los pacientes.<sup>38, 39</sup>

Se reporta que Mycobacterium tuberculosis se une a DC-SIGN inhibiendo la función inmunoestimuladora de las CD, produciendo así la sobrevivencia del patógeno.<sup>14</sup>

DC-SIGN interactúa de manera efectiva con O-glicanos que contienen manosa en glicoproteínas de M. tuberculosis, constituyendo una ruta para la internalización de micobacterias en las CD y macrófagos.<sup>40</sup> La interacción of Mycobacterium leprae con las CL está mediada en parte por la unión de DC-SIGN y de

la langerina con O-glicanos que contienen manosa sobre la superóxido dismutasa de *M. leprae*.<sup>41</sup>

De esta manera se ha observado que no existe un solapamiento completo entre los ligandos de las micobacterias, el receptor endocítico de manosa de DC-SIGN, y la langerina, lo que facilita la entrada del patógeno al interior de las CD, dándose inicio así a la cascada de señalizaciones intracelulares.<sup>14,42</sup>

DC-SIGN juega un rol primordial como mediador de la adherencia de *M. bovis* a los macrófagos y a las DC humanas, dentro de las cuales esta bacteria puede sobrevivir. Investigaciones recientes sugieren uniones múltiples de CD209 a los ligandos de estas micobacterias. Basándose en las técnicas de cromatografía de afinidad y espectrometría de masas, se han identificado 4 nuevos ligandos de *M. bovis* que se unen a DC-SIGN. Estos ligandos son: la proteína chaperona DnaK, la chaperonina-1 de 60 kDa (Cpn60.1), la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y la lipoproteína lprG. Algunos trabajos sugieren que todos se encuentran sobre la superficie de la célula. De ellos, lprG parece unirse a DC-SIGN mediante interacciones típicas vía proteoglicanos, pero las uniones de DnaK y Cpn60.1 no muestran evidencia de dependencia de las interacciones dependiente de carbohidratos. LprG ha sido también identificada como un ligando de DC-SIGNR, de L-SIGN y de CD299.<sup>43</sup>

La proteína homóloga de lprG en *M. tuberculosis* se ha visto que interactúa también con los TLR2. Estos hallazgos ofrecen nuevos sitios diana para combatir la adherencia de las micobacterias y con ello, la supervivencia del hospedero, reforzando el papel de DC-SIGN como un importante ligando.<sup>43, 44</sup>

Las CD son dianas de la infección por VIH al interactuar con DC-SIGN.

Las CD constituyen un reservorio a largo plazo del VIH. Se conoce que participan en la patogénesis tanto de la infección latente como activa del virus.<sup>45,46</sup> DC-SIGN, se une al VIH mediante la glicoproteína de envoltura gp120 y facilita la transinfección de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, los cuales son las células diana.<sup>47</sup>

El rol de DC-SIGN en la infección por VIH no está completamente dilucidado. Se ha visto un decrecimiento de DC-SIGN asociado a la transmisión madre-hijo, y algunas variantes genéticas de este receptor que parecen haber perdido su funcionalidad son más prevalentes. Las terapias de inhibición de la infección del VIH y la diseminación vía DC-SIGN ha sido probada solamente en estudios preclínicos.<sup>48</sup>

El desarrollo o aplicación de drogas conocidas para la inhibición de la interacción VIH/DC-SIGN puede ayudar a la prevención de la infección de las CD. Tanto los dextranos como los péptidos

triazoles pueden ser usados para potenciar la prevención de la infección del VIH mediante DC-SIGN.<sup>47</sup>

Se ha demostrado gp120 toma ventaja en la unión con DC-SIGN en las CD mediante los clústeres de manosa que constituyen a este antirreceptor.<sup>8</sup> La unión a DC-SIGN protege al VIH-1 del procesamiento antigénico y facilita su transporte hacia los tejidos linfáticos, donde promueve la infección de las células T.<sup>21</sup> Además, ayuda a este patógeno a subvertir las funciones de las CD y con ello a escapar de la respuesta inmune, iniciando de esta manera la replicación viral y la diseminación dentro de estas.<sup>48,49</sup>

Recientemente se plantea la hipótesis de que la expresión diferencial de DC-SIGN y DC-SIGNR en la placenta puede tener implicaciones en la transmisión vertical del VIH.<sup>50, 51</sup>

Las CD son dianas de la infección por el Virus de la Hepatitis C (VHC) mediante la unión con DC-SIGN.

DC-SIGN interactúa con elevada afinidad de unión con los residuos de manosa presentes en la glicoproteína E2 de la envoltura del VHC.<sup>52, 53</sup> Está probado que este reconocimiento conlleva a la inhibición de las respuestas inmunes celulares in vivo<sup>54</sup> y que este receptor media directamente la transinfección del virus a las CD y hepáticas.<sup>55</sup>

Estudios de gran novedad reportan correlación entre el riesgo de adquisición vía sexual del VHC con PSN en el promotor del gen que codifica a DC-SIGN, particularmente a través de la modulación de los niveles de expresión de ARNm. En este escenario sería de particular interés evaluar esta susceptibilidad del padecimiento con los polimorfismos del gen. Las estrategias clínicas que apuntan hacia el funcionamiento de DC-SIGN, pueden ser útiles en la restricción de la diseminación del virus y de su patogénesis en las CD, así como también a lograr la manipulación de manera apropiada de las respuestas inmunológicas en situaciones de autoinmunidad y tumorigénesis.<sup>9</sup>

Las CD son dianas de la infección por bacterias intestinales que poseen pili vía DC-SIGN.

Un estudio novedoso reporta la relación abundancia-disminución de los miembros de la microbiota en el intestino, en correspondencia con la función adherente de los pili con DC-SIGN.<sup>56</sup> Dentro de los géneros referidos se encuentran *Escherichia coli*, un gran número de Firmicutes (*Lactobacillus* sp.<sup>57</sup> y *Streptococcus* sp.<sup>58</sup>), Actinobacteria (*Bifidobacterium* sp.<sup>59</sup> y *Corynebacterium* sp.<sup>60</sup>), los cuales mostraron mayor o menor permanencia en el organismo en relación con la estructura de sus pili.<sup>61</sup>

En el análisis del papel de adhesina de los pili, se debe tomar en cuenta las diferencias estructurales que existen en la composición

de los que están presentes en bacterias grampositivas y los que poseen las gramnegativas. Por supuesto, la complejidad de las interacciones moleculares germen-hospedero depende de ello en gran manera.<sup>62, 63,64</sup>

Las células inmunes del microambiente intestinal, están en estrecha relación con la microbiota. En las superficies mucosales las CD son centinelas especializadas en el sostenimiento de la microbiota a través de los receptores de reconocimiento de patrones.<sup>62, 63,64</sup>

Los patrones de glicosilación constituyen ligandos esenciales en el establecimiento de la interacción microbiota intestinal-hospedero y en la inmune modulación. Se reporta que los glicanos manosa y fucosa presentes en los SpaCBA pili de *L. rhamnosus* GG intestinal se requieren para la interacción con las CD vía DC-SIGN.<sup>65</sup> Estudios estructurales indican que SpaA y SpaC son las adhesinas de mayor tamaño y cuantía presentes en el extremo posterior del apéndice, mientras que SpaB detiene la polimerización y se encuentra fundamentalmente en el punto de inserción de los pili en la pared celular.

La localización de SpaC facilita el contacto inicial del microorganismo con las CD, y luego su dispersión a lo largo de todo el pilus hace más íntimo el contacto.<sup>66</sup> De esta manera la colonización y persistencia del microorganismo se mantiene en la mucosa intestinal.<sup>67</sup>

La estructura heterotrimérica compleja de estos pili ha sido dilucidada mediante la combinación de técnicas nanomecánicas, moleculares, glicobiológicas e inmunológicas, y se sugiere que estos glicanos son cruciales para la interacción con las CD, y así modular la inmunidad vía DC-SIGN.<sup>56</sup>

Se conoce que la fucosa y la manosa son azúcares que están presentes en el tracto intestinal y que numerosos comensales suelen incorporar estos glicanos exógenos dentro de sus polisacáridos capsulares y glicoproteínas por la ruta biosintética, formando de esta forma sus estructuras (pili).<sup>68, 69,70</sup> Es menester la profundización del estudio del papel de los pili pertenecientes a gérmenes patógenos, en la interacción con los receptores de las CD, con vistas a esclarecer las rutas mediante las cuales el inicio de infecciones desfavorables tiene lugar.

Las CD son dianas de la infección por Citomegalovirus (CMV), ligando de DC-SIGN.

Se ha reportado que la glicoproteína B (gB) de la envoltura del CMV interactúa con el dominio de reconocimiento de carbohidratos de DC-SIGN, por lo que esta última funciona mediando no solo la internalización del virus en las CD, sino además la trans-infección de otras células permisivas a la infección.<sup>71,72</sup>

Las CD son dianas de la infección por parásitos vía DC-SIGN.

En la membrana de las CD, DC-SIGN reconoce el enlace alfa 1 3 del núcleo de la fucosa que presentan los glicanos provenientes de la superficie de las células de los huevos de *Schistosoma mansoni* y de esta manera contribuye con la internalización, ya que esta estructura antigénica se comporta como un punto de anclaje con este receptor.<sup>73</sup>

Otras patologías: Cáncer.

La expresión de DC-SIGN está asociada con el padecimiento de cáncer colorrectal<sup>74</sup> y de linfoma no Hodgkin,<sup>75</sup> y aunque su rol aún no está dilucidado, se plantea que puede ser empleada como un biomarcador para el diagnóstico temprano o al menos en el estado pre-maligno de estas patologías, ofreciendo elevadas probabilidades de éxito en el tratamiento de los pacientes. De esta manera puede aplicarse en el escenario clínico para la detección de otros tipos de cáncer con los cuales también presenta correlación. Se ha relacionado además con la disminución de la función protectora del sistema inmunológico en los estados tardíos del cáncer.<sup>19</sup>

## DISCUSIÓN

El sistema inmunológico innato a diferencia del adaptativo, ha evolucionado para reconocer solo un número de moléculas "no propias", generalmente pertenecientes a patógenos microbianos,<sup>76</sup> y tiene la cualidad también de discriminar sustancias endógenas producidas o liberadas por células dañadas o muertas.<sup>77</sup>

Para llevar a cabo este reconocimiento utiliza varios tipos de receptores celulares, cuya función esencial es activar eventos de transducción de señales que promuevan las funciones proinflamatorias y antimicrobianas de las células<sup>78</sup>

La unión de los ligandos microbianos es importante en el establecimiento de respuestas inflamatorias, antivirales y antibacterianas, que conllevan a la destrucción del antígeno.<sup>79</sup>

Las CD tienen un papel decisivo en la respuesta inmunológica innata y adaptativa frente a los microorganismos infecciosos, conformando la vanguardia en el control de las infecciones a través de la presentación antigénica en el contexto de las moléculas MHC (del inglés, major histocompatibility complex) clase I y clase II a los linfocitos.<sup>5</sup> Sin embargo, exponemos evidencias suficientes de cómo estos mismos componentes innatos pueden actuar favoreciendo la ocurrencia de numerosas infecciones, soslayando su función protectora. Para ello nos basamos en la vital envergadura que tienen las interacciones moleculares de tipo receptor-ligando en el establecimiento de infecciones en el hospedero, a través del estudio de DC-SIGN en las CD.

Confirmamos que DC-SIGN se comporta en ocasiones como una puerta inmunológica abierta a la internalización y desarrollo de patógenos dentro de estas células. Coincidimos con varios autores en el criterio de que la propia estructura de este receptor constituye la condición primera que le atribuye la cualidad de unirse a ligandos microbianos de elevada patogenicidad y permitir la posterior invasión antigénica.<sup>5, 7,23</sup>

En cuanto a la inmunopatogenia de este receptor, resaltamos su acción reguladora sobre la respuesta inmune, situándolo como elemento decisivo en el proceso salud-enfermedad en el hospedero.

Otro resultado fue la realización de una lista de algunas infecciones de etiología viral y bacteriana mediadas por DC-SIGN en las CD, que tienen un importante impacto sobre la población mundial en la actualidad.

Resulta necesario la profundización del estudio del papel de DC-SIGN en la interacción con gérmenes patógenos no solo en las CD sino también en otros tipos celulares, con vistas a esclarecer las rutas mediante las cuales el inicio de infecciones desfavorables tiene lugar.<sup>9, 19,48</sup>

#### CONCLUSIONES

Una mejor comprensión de DC-SIGN puede producir información aproximada de cómo los agentes patógenos son capturados por los diferentes tipos celulares y cómo logran diseminarse en el hospedero. Estos estudios proveerían más detalle acerca de los mecanismos fisiopatológicos de las infecciones virales, bacterianas, y también de etiología parasitaria, conduciéndonos hacia nuevas estrategias médicas para el tratamiento o prevención de infecciones, e incluso de patologías no infecciosas asociadas con la función de este receptor.

Conflicto de intereses:

Los autores no declaran conflicto de intereses.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Langerhans P. Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Archiv f. pathol. Anat.* 1868; 44(1):325-337.
2. Merad M, Sathe P, Helft J, Miller J, Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 563-604.
3. Santos Souza HF, da Silva Almeida B, Boscardin SB. Early dengue virus interactions: the role of dendritic cells during infection. *Virus Res.* 2016; 223: 88-98.
4. Martínez J, Hernández JC, Urcuqui-Inchima S. Role of dendritic cells in infection by dengue virus: targets for replication and immune response. *Rev. chil. Infectol.* 2017;34(3):249-256. Disponible en:

- http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0716-10182017000300007&lng=en
5. Sierra BC, García G, Pérez AB. Sistema inmunológico innato en la infección por dengue. En: Sánchez T, editor. *Dengue.* 1ªed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 317-32. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/indice\\_p.htm](http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/indice_p.htm)
6. Ortiz M, Kaessmann H, Zhang K, Bashirova A, Carrington M, Quintana-Murci L, Telenti A. The evolutionary history of the CD209 (DC-SIGN) family in humans and non-human primates. *Genes and Immunity.* 2008; 9(6): 483-492. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2701223/>
7. Nielsen D. The relationship of interacting immunological components in dengue pathogenesis. *Virology.* 2009; 6: 211. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2789730/>
8. Martínez-Avila O, Hijazi K, Marradi M, Clavel C, Campion C, Kelly C, et al. Gold manno-glyconanoparticles: multivalent systems to block HIV-1 gp120 binding to the lectin DC-SIGN. *Chemistry.* 2009; 15(38):9874-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/291214>
9. Wang QC, Feng ZH, Nie QH, Zhou YX. DC-SIGN: binding receptors for hepatitis C virus. *Chin Med J (Engl).* 2004; 117(9):1395-400. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15377434>
10. Baribaud F, Doms RW, Pohlmann S. The role of DC-SIGN and DC-SIGNR in HIV and Ebola virus infection: can potential therapeutics block virus transmission and dissemination? *Expert Opin. Ther. Targets.* 2002; 6:423-431.
11. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *J Virol.* 2015; 89(17): 8880-8896. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524089/>
12. Davis CW, Nguyen H-Y, Hanna SL, Sánchez MD, Doms RW, Pierson TC. West Nile Virus Discriminates between DC-SIGN and DC-SIGNR for Cellular Attachment and Infection. *J. Virol.* 2006; 80 (3):1290-1301. Disponible en: <http://jvi.asm.org/content/80/3/1290.full>
13. Gringhuis SI, den Dunnen J, Litjens M, van der Vlist M, Geijtenbeek TBH. Carbohydrate-specific signalling through the DC-SIGN signalosome tailors immunity to Mycobacterium tuberculosis, HIV-1 and Helicobacter pylori. *Nat. Immunol.* 2009; 10, 1081-1088.
14. Zheng RB, Jégouzo SAF, Joe M, Bai Y, Tran H-A, Shen K, et al. Insights into Interactions of Mycobacteria with the Host Innate Immune System from a Novel Array of Synthetic Mycobacterial Glycans. *ACS Chem Biol.* 2017;

- 12(12): 2990–3002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29048873>
15. Wang L, Chen R-F, Liu J-W, Lee I-K, Lee C-P, Kuo H-C, et al. DC-SIGN (CD209) Promoter -336 A/G Polymorphism Is Associated with Dengue Hemorrhagic Fever and Correlated to DC-SIGN Expression and Immune Augmentation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(1): e934. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3014977/>
  16. Davis BS, Chang GJ, Cropp B, Roehrig JT, Martin DA, et al. West Nile virus recombinant DNA vaccine protects mouse and horse from virus challenge and expresses in vitro a noninfectious recombinant antigen that can be used in enzyme-linked immunosorbent assays. *J. Virol*. 2001; 75: 4040-4047.
  17. Marzi A, Gramberg T, Simmons G, Moller P, Rennekamp AJ, Krumbiegel M, et al. DC-SIGN and DC-SIGNR interact with the glycoprotein of Marburg virus and the S protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol*. 2004; 78:12090-12095.
  18. Bergman MP, Engering A, Smits HH, van Vliet SJ, van Bodegraven AA, Wirth HP, et al. Helicobacter pylori modulates the T helper cell 1/T helper cell 2 balance through phase-variable interaction between lipopolysaccharide and DC-SIGN. *J. Exp. Med*. 2004; 200:979-990.
  19. Wang X, Jiang Y, Yuan M, Chen C, Wang K, Zhang Q, et al. Overexpression of dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin-related protein in cervical cancer and correlation with squamous cell carcinoma antigen. *Oncol Lett*. 2017; 14(3): 2813–2821. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508075>
  20. Huang FL, Liao EC, Yu SJ. House dust mite allergy: Its innate immune response and immunotherapy. *Immunobiology*. 2017; pii: S0171-2985(17)30176-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29079219>
  21. Morbioli I, Porkolab V, Magini A, Casnati A, Fieschi F, Sansone F. Mannosylcalixarenes as multivalent ligands for DC-SIGN. *Carbohydr Res*. 2017; 453-454:36-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=DC-SIGN>
  22. Soilleux EJ. DC-SIGN (dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin) and DC-SIGN-related (DC-SIGNR): friend or foe? *Clin Sci (Lond)*. 2003;104(4):437-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12653690>
  23. Zhang F, Ren S, Zuo Y. DC-SIGN, DC-SIGNR and LSECtin: C-type lectins for infection. *Int Rev Immunol*. 2014;33(1):54-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24156700>
  24. Lozach P-Y, Burleigh L, Staropoli I, Navarro-Sanchez E, Harriague J, Virelizier J-L, et al. Dendritic Cell-specific Intercellular Adhesion Molecule 3-grabbing Non-integrin (DC-SIGN)-mediated Enhancement of Dengue Virus Infection Is Independent of DC-SIGN Internalization Signals. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280: 23698-23708. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/280/25/23698.full>
  25. Liu YJ, Kanzler H, Soumelis V, Gilliet M. Dendritic cell lineage, plasticity and crossregulation. *Nat Immunol* 2001; 2 (7): 585-9.
  26. Liu P, Weinreb V, Ridilla M, Betts L, Patel P, de Silva AM, et al. Rapid, directed transport of DC-SIGN clusters in the plasma membrane. *Sci Adv*. 2017;3(11):eaa01616. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29134199>
  27. Xavier-Carvalho C, Gibson G, Brasil P, Ferreira RX, de Souza Santos R, Gonçalves Cruz O, et al. Single nucleotide polymorphisms in candidate genes and dengue severity in children: a case-control, functional and meta-analysis study. *Infect Genet Evol*. 2013; 20:197-205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24016730>
  28. Navarro-Sánchez E, Altmeyer R, Amara A, Schwartz O, Fieschi F, Virelizier J-L, et al. Dendritic-cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin is essential for the productive infection of human dendritic cells by mosquito-cell-derived dengue viruses. *EMBO Rep*. 2003; 4(7): 723–728. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1326316/>
  29. Luplertlop N, Misse D, Bray D, Deleuze V, González JP, Leardkamolkarn V, et al. Dengue-virus-infected dendritic cells trigger vascular leakage through metalloproteinase overproduction. *EMBO Rep* 2006; 7 (11): 1176-81.
  30. Mongkolsapaya J, Dejnirattisai W, Xu XN, Vasanawathana S, Tangthawornchaikul N, Chairunsri A, et al. Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Nat Med* 2003; 9 (7): 921-7.
  31. Torres S, Hernández JC, Giraldo D, Arboleda M, Rojas M, Smit JM, et al. Differential expression of Toll-like receptors in dendritic cells of patients with dengue during early and late acute phases of the disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 7 (2): e2060.
  32. Libraty DH, Pichyangkul S, Ajariyakhajorn C, Endy TP, Ennis FA. Human dendritic cells are activated by dengue virus infection: enhancement by gamma interferon and implications for disease pathogenesis. *J Virol* 2001; 75 (8): 3501-8.
  33. Kobayashi N, Kondo T, Takata H, Yokota S, Takiguchi M. Functional and phenotypic analysis of human memory CD8<sup>+</sup> T cells expressing CXCR3. *J. Leukocyte Biol*. 2006; 80: 320-329.

34. Mangada MM, Rothman AL. Altered cytokine responses of dengue specific CD4<sup>+</sup> T cells to heterologous serotypes. *J Immunol.* 2005; 175: 2676–2683.
35. Mukhopadhyay S, Kim BS, Chipman PR, Rossmann MG, Kuhn RJ. Structure of West Nile virus. *Science.* 2003; 302:248.
36. 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.
37. Wengler G. Cell-associated West Nile flavivirus is covered with E+pre-M protein heterodimers which are destroyed and reorganized by proteolytic cleavage during virus release. *J. Virol.* 1989; 63:2521-2526.
38. Hickey TB, Thorson LM, Speert DP, Daffé M, Stokes R.W. Mycobacterium tuberculosis Cpn60.2 and DnaK are located on the bacterial surface, where Cpn60.2 facilitates efficient bacterial association with macrophages. *Infect Immun.* 2009; 77:3389–3401.
39. Gringhuis SI, den Dunnen J, Litjens M, van der Vlist M, Geijtenbeek TBH. Carbohydrate-specific signalling through the DC-SIGN signalosome tailors immunity to Mycobacterium tuberculosis, HIV-1 and Helicobacter pylori. *Nat. Immunol.* 2009; 10: 1081–1088.
40. Killick KE, Ní Cheallaigh C, O'Farrelly C, Hokamp K, MacHugh DE, Harris J. Receptor-mediated recognition of mycobacterial pathogens. *Cell. Microbiol.* 2013; 15: 1484–1495.
41. Kim HJ, Brennan PJ, Heaslip D, Udey MC, Modlin RL, Belisle JT. Carbohydrate-dependent binding of langerin to SodC, a cell wall glycoprotein of Mycobacterium leprae. *J. Bacteriol.* 2015; 197: 615–625.
42. Hanske J, Schulze J, Aretz J, McBride R, Loll B, Schmidt H, et al. Bacterial polysaccharide specificity of the pattern recognition receptor langerin is highly species-dependent. *J. Biol. Chem.* 2017; 292: 862–871.
43. Carroll MV, Sim RB, Bigi F, Jäkel A, Antrobus R, Mitchell DA. Identification of four novel DC-SIGN ligands on Mycobacterium bovis BCG. *Protein Cell.* 2010; 1(9): 859–870. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs13238-010-0101-3>
44. Hernandez JC, Arteaga J, Paul S, Kumar A, Latz E, et al. Up-Regulation of TLR2 and TLR4 in Dendritic Cells in Response to HIV Type 1 and Coinfection with Opportunistic Pathogens. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011; 10: 1099–1109.
45. Ahmed Z, Kawamura T, Shimada S, Piquet V. The role of human dendritic cells in HIV-1 infection. *J Invest Dermatol.* 2015; 135(5):1225–1233.
46. Kijewski SDG, Gummuluru S. A mechanistic overview of dendritic cell-mediated HIV-1 trans infection: The story so far. *Future Virol.* 2015;10(3):257–269.
47. Pustynnikov S, Dave RS, Khan ZK, Porkolab V, Rashad AA, Hutchinson M, et al. Short Communication: Inhibition of DC-SIGN-Mediated HIV-1 Infection by Complementary Actions of Dendritic Cell Receptor Antagonists and Env-Targeting Virus Inactivators. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016; 32(1): 93–100. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4692117/>
48. Henrich TJ, Kuritzkes DR. HIV-1 entry inhibitors: Recent development and clinical use. *Curr Opin Virol.* 2013;3(1):51–57.
49. Gopi H, Cocklin S, Pirrone V, et al. Introducing metallocene into a triazole peptide conjugate reduces its off-rate and enhances its affinity and antiviral potency for HIV-1 gp120. *J Mol Recog.* 2009;22(2):169–174.
50. Boily-Larouche G, Milev MP, and Zijenah LS, et al.: Naturally-occurring genetic variants in human DC-SIGN increase HIV-1 capture, cell-transfer and risk of mother-to-child transmission. *PLoS One.* 2012;7(7):e40706.
51. Soilleux EJ, Morris LS, Lee B, Pohlmann S, Trowsdale J, Doms RW, et al. Placental expression of DC-SIGN may mediate intrauterine vertical transmission of HIV. *J. Pathol.* 2001;195:586-592.
52. Lozach PY, Lortat-Jacob H, de Lacroix de Lavalette A, Staropoli I, Foung S., Amara A, et al. DC-SIGN and L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. *J. Biol. Chem.* 2003; 278:20358-20366.
53. Lozach PY, Amara A, Bartosch B, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Cosset FL, et al. C-type lectins L-SIGN and DC-SIGN capture and transmit infectious hepatitis C virus pseudotype particles. *J. Biol. Chem.* 2004; 279:32035-32045.
54. Cormier EG, Durso RJ, Tsamis F, Boussemart L, Manix C, Olson WC, et al. L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101:14067-14072.
55. Sarobe P, Lasarte JJ, Zabaleta A, Arribillaga L, Arina A, Melero I, et al. Hepatitis C virus structural proteins impair dendritic cell maturation and inhibit in vivo induction of cellular immune responses. *J. Virol.* 2003; 77: 10862-10871.
56. Tytgat HL, van Teijlingen NH, Sullan RM, Douillard FP, Rasinkangas P, Messing M, et al. Probiotic Gut Microbiota Isolate Interacts with Dendritic Cells via Glycosylated Heterotrimeric Pili. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0151824. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0151824>
57. Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S, von Ossowski I, Reunanen J, Partanen P, et al. Comparative genomic analysis of Lactobacillus rhamnosus GG reveals pili containing a human- mucus binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(40):17193–8.

58. Soriani M, Telford JL. Relevance of pili in pathogenic streptococci pathogenesis and vaccine development. *Future Microbiol.* 2010;5(5):735–47.
60. environmental gut conditions. *FEMS microbiology letters.* 2014;357(1):23–33.
61. Rogers EA, Das A, Ton-That H. Adhesion by pathogenic corynebacteria. *Advances in experimental medicine and biology.* 2011;715:91–103.
62. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174–80.
63. Kline KA, Dodson KW, Caparon MG, Hultgren SJ. A tale of two pili: assembly and function of pili in bacteria. *Trends Microbiol.* 2010;18(5):224–32.
64. Mandlik A, Swierczynski A, Das A, Ton-That H. Pili in Gram-positive bacteria: assembly, involvement in colonization and biofilm development. *Trends Microbiol.* 2008;16(1):33–40.
65. Proft T, Baker EN. Pili in Gram-negative and Gram-positive bacteria—structure, assembly and their role in disease. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(4):613–35.
66. Reunanen J, von Ossowski I, Hendrickx AP, Palva A, de Vos WM. Characterization of the SpaCBA pilus fibers in the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(7):2337–44.
67. Tripathi P, Beaussart A, Alsteens D, Dupres V, Claes I, von Ossowski I, et al. Adhesion and nanomechanics of pili from the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG. *ACS Nano.* 2013;7(4):3685–97.
68. Lebeer S, Claes I, Tytgat HL, Verhoeven TL, Marien E, von Ossowski I, et al. Functional Analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG Pili in Relation to Adhesion and Immunomodulatory Interactions with Intestinal Epithelial Cells. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(1):185–93.
69. Fletcher CM, Coyne MJ, Villa OF, Chatzidaki-Livanis M, Comstock LE. A general O-glycosylation system important to the physiology of a major human intestinal symbiont. *Cell.* 2009;137(2):321–31.
70. Coyne MJ, Fletcher CM, Chatzidaki-Livanis M, Posch G, Schaffer C, Comstock LE. Phylum-wide general protein O-glycosylation system of the Bacteroidetes. *Mol Microbiol.* 2013;88(4):772–83.
71. Fletcher CM, Coyne MJ, Comstock LE. Theoretical and experimental characterization of the scope of protein O-glycosylation in *Bacteroides fragilis*. *J Biol Chem.* 2011;286(5):3219–26.
72. Brument S, Cheneau C, Brissonnet Y, Deniaud D, Halary F, Gouin SG. Polymeric mannosides prevent DC-SIGN-mediated cell-infection by cytomegalovirus. *Org Biomol Chem.* 2017; 15(36):7660-7671. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28871303>
73. Halary F, Amara A, Lortat-Jacob H, Messerle M, Delaunay T, Houles C, et al. Human cytomegalovirus
59. Turrone F, Serafini F, Mangifesta M, Arioli S, Mora D, van Sinderen D, et al. Expression of sortase-dependent pili of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 in response to binding to DC-SIGN is required for dendritic cell infection and target cell trans-infection. *Immunity.* 2002; 17:653-664.
74. van Die I, van Vliet SJ, Nyame AK, Cummings RD, Bank CM, Appelmeik B, 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; 13:471-478.
75. Lu S, Bevier M, Huhn S, Sainz J, Lascorz J, Pardini B, Naccarati A, Vodickova L, Novotny J, Hemminki K, et al. Genetic variants in C-type lectin genes are associated with colorectal cancer susceptibility and clinical outcome. *Int J Cancer.* 2013;133:2325–2333.
76. Ding D, Chen W, Zhang C, Chen Z, Jiang Y, Yang Z, Jiang X, Zuo Y, Ren S. Low expression of dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin in non-Hodgkin lymphoma and a significant correlation with 2-microglobulin. *Med Oncol.* 2014;31:202.
77. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006; 124: 783-801.
78. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annual Review of Immunology.* 2002; 20: 197-216.
79. Takeuchi O, Akira S. Cell Pattern recognition receptors and inflammation. 2010; 140: 805-20.
80. Kaway T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology.* 2010; 11: 373-84.