



Expresión del receptor de células dendríticas DC-SIGN en la inmunopatología del VIH/SIDA

MARCO IVÁN ORDAZ SÁNCHEZ*, JOSÉ MANUEL VÁZQUEZ GUILLÉN*, LYDIA GUADALUPE RIVERA MORALES*, PABLO ZAPATA BENAVIDES*, LAURA TREJO ÁVILA*, PAULO LÓPEZ GUILLÉN**, CRISTINA RODRÍGUEZ PADILLA*

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es una pandemia que en 2006 alcanzó la cifra de 4.3 millones de nuevas infecciones, llegó a un total global de 39.5 millones (34.1-47.1 millones) de personas portadoras del VIH a nivel mundial.¹ En México, el VIH/SIDA es un serio problema de salud pública; al 30 de junio de 2007 los casos de SIDA diagnosticados en el país sumaron 112,830, y se estima que 182,000 están viviendo con el VIH. Una de las vías de transmisión más comunes del VIH-1 es la sexual.² De esta forma, las primeras en interactuar con el virus son las células dendríticas (CD), que se encuentran en vagina, ectocervix y mucosa anal, desempeñando un papel importante como presentadoras de antígenos (CPA) a los linfocitos $T CD4^+$ y producen una respuesta inmune específica en la etapa inicial de la infección por el VIH-1.^{3,4}

Se ha publicado la presencia de una molécula de membrana en las células dendríticas; un receptor de lectina C tipo II denominado DC-SIGN (*Dendritic Cell-Specific Intercellular Adhesion Molecule-Grabbing Nonintegrin*, CD-209), que interactúa específicamente y con gran afinidad con la glicoproteína 120 del VIH-1, capturado por las células dendríticas aumenta notablemente la infectividad de las células T, en un mecanismo pro-

puesto que facilita la diseminación de este virus (figura 1).^{5,6} Una característica importante de esta vía de infección *en trans* es que el virus no establece una infección eficiente y productiva en las CD, sino que es capturado por éstas y entonces se transmite a células $T CD4^+$ donde ocurre una replicación productiva.¹¹ Algunos estudios indican que el virus se internaliza en compartimientos endosómicos de bajo pH, donde la infectividad se preserva varios días.¹²

Por otra parte, existen diferentes factores involucrados en la progresión a SIDA en individuos infectados por VIH-1, entre los que se encuentran factores inmunológicos como la presencia de polimorfismos en genes humanos, como los que codifican para receptores de quimiocinas y los originados en el virus, como la variación genética, que son capaces de evadir una respuesta inmune;^{7,8} por lo anterior, y con base en la duración de la infección, así como la cinética de los eventos virológicos e inmunológicos observados a lo largo de la enfermedad, tres patrones de evolución de la enfermedad han sido descritos: los típicos progresores, que representan de 80 a 90% de las personas infectadas por VIH, de 5 a 10% repre-

*Laboratorio de Inmunología y Virología. FCB-UANL.

**Unidad de Infectología "Dr. Juan I. Menchaca" Hospital General Regional No. 45 del IMSS, Guadalajara, Jalisco.

presentan a los rápidos progresores, y otro 5% representa a los llamados lentos progresores o no progresores a SIDA.⁹

Los típicos progresores presentan el curso típico de la infección por VIH que incluye tres fases: infección primaria, el período de latencia, el cual puede durar años con una media de 8 a 10 y, finalmente, la progresión a SIDA que resulta de una replicación continua del virus en los órganos linfoides. En los rápidos progresores, durante la infección primaria, los niveles de carga viral son muy altos y, por lo general, no bajan tan drásticamente como los niveles que presentan los progresores típicos, en estos pacientes la respuesta inmune generalmente es defectuosa. En pacientes considerados no-progresores, o progresores lentos, la carga viral es baja, algunos casos pueden estar infectados con variantes de VIH menos patogénicas; no experimentan progresión clínica y tienen cuentas de linfocitos T CD4 + altas > 600 células/uL, además de la ausencia de síntomas aun y cuando no se les esté administrando terapia antiretroviral.¹⁰

Las poblaciones y el número de células, así como la expresión de receptores y coreceptores son aspectos importantes a estudiar en la inmunopatogénesis de la infección por VIH. El estudio de las variaciones en los niveles de expresi

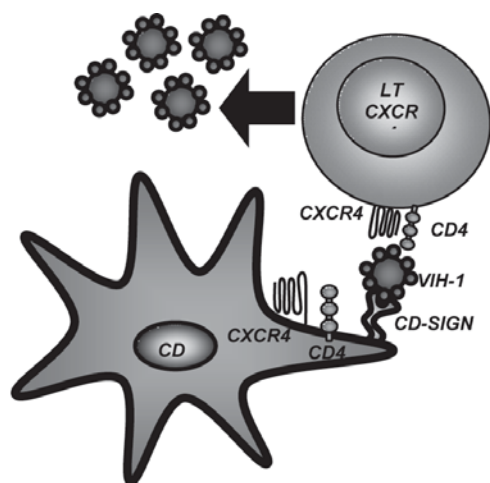


Fig. . Infección en trans del VIH-1 en nódulos linfáticos.

ción del DC-SIGN podría ayudar a determinar qué factores participan en la transmisión viral, así como en la progresión de la enfermedad. En el presente trabajo se determinaron los niveles de expresión del DC-SIGN en individuos sanos e infectados con los diferentes tipos de progresión a SIDA, y se encontraron variaciones en los niveles de expresión del receptor en las tres poblaciones estudiadas.

Materiales y métodos

Muestras de individuos infectados con el VIH-1.

Para este estudio se analizaron 25 pacientes seropositivos con la prueba de ELISA y se confirmaron con la técnica de Western Blot, todos pertenecientes a la Unidad de Infectología "Dr. Juan I. Menchaca" del Hospital General Regional 45 del IMSS, en el estado de Jalisco. Después de que se firmó un consentimiento para la realización del estudio, se colectaron de 15-20 mL de sangre periférica. Se realizaron exámenes clínicos y cuentas de linfocitos T CD4+ y carga viral a todos ellos.

Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica. Se empleó la técnica de separación de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) mediante un gradiente de densidad. Brevemente se mezclaron de 15-20 mL de la sangre periférica colectada con un volumen similar de solución salina, esta mezcla fue vertida cuidadosamente sobre un volumen de Ficoll Hypaque-1077 (Lymphoprep, Gibco, USA), el cual representa una tercera parte de la mezcla inicial. Este volumen final fue centrifugado a 2000-3000 rpm por 30 min (Centrífuga Beckman GRP). Posteriormente se colectó la interfase formada de CMSP y se lavó en tres ocasiones con solución salina a 1600 rpm por 5 min.

Extracción de ARN. La extracción del ARN se realizó de acuerdo al método TRIzol (Gibco, BRL, Gaithersburg, MD). Se utilizaron de 5-10 x 10⁶ CMSP, añadiéndoles 1 mL de TRIzol, seguido de una cuidadosa homogenización en un vórtex, in-

cupándose por 5 min. a temperatura ambiente. Posteriormente se agregaron 200 μL de cloroformo, agitándose suavemente por inversión; en seguida se centrifugó a 12000 rpm durante 10 min. a 4°C para extraer el ARN en la fase acuosa (fase superior). El ARN se precipitó con 500 μL de isopropanol a -70°C por 30 min., lavándose con etanol a 75%. Finalmente se resuspendió en 20 μL de agua tratada con dietilpírocarbonato (DEPC) y se almacenaron a -70°C hasta su uso. Para la cuantificación del ARN se utilizó un espectrofotómetro, marca Beckman (DU-650), en el cual se leyeron las absorbancias a longitudes de onda de 260 y 280 nm, para calcular la concentración de ARN. La verificación de la integridad del ARN se hizo a través de electroforesis en agarosa en condiciones desnaturalizantes.

Síntesis de ADN complementario (ADNc). El ADNc se sintetizó a 37°C por una hora; mezclando 5 μg de ARN total, 5 μL de Buffer 5X [250 mM Tris-HCl (pH 8.3), 375 mM KCl, 50mM Dithiothreitol y 15 mM MgCl₂], 0.25 μL de inhibidor de RNasa (RNAsin 10 U/ μL), 0.5 μL de Mix dNTP's (25 mM c/u), 1 μL de Oligo dT (12-18) (0.5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) y 1 μL de la transcriptasa reversa de la leucemia Moloney murina (M-MLV 200 U/ μL) de la marca Gibco, BRL, Gaithersburg, MD.

Diseño de oligonucleótidos específicos. A partir de la secuencia nucleotídica del ARNm del receptor de células dendríticas DC-SIGN (CD-209 *Homo sapiens*, NCBI GeneBank NM_021155) se diseñaron dos oligonucleótidos que permitieron amplificar el fragmento codificante para dicho receptor. Se utilizó el programa Oligo 4.0 para la determinación de la temperatura media de alineamiento (T_m) de cada uno de los oligonucleótidos. Una vez obtenidos los oligonucleótidos específicos, se empleó el programa Amplify 1.2 para llevar a cabo una simulación virtual de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se diseñó el par de oligonucleótidos, uno de ellos marcado con el fluoróforo FAM con una amplificación de 89 pb, para el RT-PCR tiempo real, utilizando el

programa *D-LUX Designer* de Invitrogen. Los oligonucleótidos se resuspendieron en TE 1X pH 8.0 estéril.

Detección de la expresión de DC-SIGN y GAPDH. Para la amplificación del gen que codifica para el receptor de células dendríticas DC-SIGN y del gen constitutivo GAPDH, se mezcló 1.0 μL del ADNc en presencia de 5.0 μL Buffer 10X [200 mM Tris-HCl (pH 8.4), 500 mM KCl], 3 μL de MgCl₂ (25 mM), 1 μL de Mix dNTP's [dATP, dCTP, dTTP y dGTP (25 mM c/u)], 30.0 pM del oligonucleótido DC-SIGN - 5' y 3' o G3PDH - 5' y 3', 0.25 μL de Taq DNA polimerasa (Bioselec, 6 U/ μL). Posteriormente se colocaron en un termociclador MJ Research PTC-200, el cual se programó con las temperaturas de desnaturalización, alineación y extensión, respectivamente. El análisis de la amplificación de PCR se realizó mediante el corrimiento electroforético en agarosa a 1%, y la detección de los fragmentos amplificados se llevó a cabo por tinción con bromuro de etidio (1 mg/mL).

Cuantificación de la expresión del DC-SIGN mediante RT-PCR tiempo real. Se utilizó el kit Platinum Quantitative RT-PCR ThermoScript One-Step System de Invitrogen. La mezcla se preparó de la siguiente forma: 12.5 μL del 2X ThermoScript Reaction Mix (0.4 mM de cada dNTP, 6 mM MgSO₄), 0.5 μL de ThermoScript Plus/Platinum Taq Mix, 0.25 μL de cada oligonucleótido (DC-SIGN Lux 5'–3' y G3PDH Lux 5'–3') a una concentración de 5 pmol/ μL , ARN concentración de 0.5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ y agua para PCR hasta completar 25 μL . Las condiciones para la reacción para RT-PCR fueron: retro-transcripción inicial a 50°C durante 15 min. desnaturalización a 95°C durante 2 min. 50 ciclos de desnaturalización a 95°C durante 30 seg., anillamiento durante 30 seg. a 65 o 60°C, respectivamente, y extensión a 72°C durante 30 seg. La intensidad de la fluorescencia se registró al final de cada fase de anillamiento. Se llevó a cabo una cuantificación relativa, comparando las diferencias entre los puntos de corte (C_t) entre los grupos de estudio.

Tabla I. Pacientes infectados por VIH-1 incluidos en el estudio.

PACIENTE ID	EDAD	SEXO	FECHA DE DIAGNÓSTICO	TIPO DE TRANSMISIÓN ¹	CUENTA DE CD4 ²	CARGA VIRAL ³	PROGRESIÓN
P-01	44	F	1996	He	574	ND	Lenta
P-03	29	M	1996	Ho	465	ND	Lenta
P-04	56	M	1995	Ho	354	ND	Lenta
P-19	36	F	1994	Ho	440	ND	Lenta
P-22	35	F	1992	Trans	289	ND	Lenta
P-23	61	F	1992	Trans	560	ND	Lenta
P-05	34	M	2000	Ho	75	32400	Rápida
P-06	39	M	2003	Ho	124	35000	Rápida
P-12	32	M	1992	Ho	125	42800	Rápida
P-25	35	F	2000	Ho	164	22000	Rápida
P-02	32	M	1998	Ho	235	18000	Típica
P-07	43	M	1998	Ho	891	ND	Típica
P-09	44	M	2000	Ho	568	ND	Típica
P-10	73	M	1996	Ho	245	1500	Típica
P-11	63	M	2001	Ho	185	ND	Típica
P-13	34	M	2000	Ho	455	ND	Típica
P-14	39	M	2000	Ho	451	ND	Típica
P-15	37	M	1996	Ho	170	1500	Típica
P-16	38	M	2000	Ho	487	970	Típica
P-17	34	M	1992	UDI	760	ND	Típica
P-18	59	M	2002	Ho	270	ND	Típica
P-21	35	F	1998	Ho	440	ND	Típica
P-26	36	M	2000	Ho	632	ND	Típica
P-27	74	M	2000	Ho	324	ND	Típica
P-28	30	M	2001	Ho	615	ND	Típica

¹ Ho - homosexual, He - heterosexual, UDI-Uso de drogas intravenosas y Trans- Transfusión.

² Cuentas de Células T CD4+ por ml de sangre.

³ Carga Viral - ND - No Detectable.

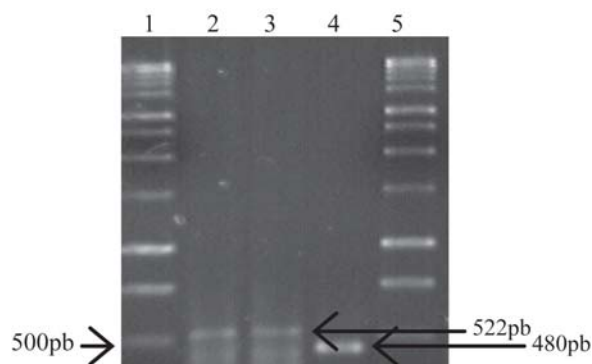


Fig. 2. Expresión del DC-SIGN y GAPDH mediante PCR convencional. Amplificación del DC-SIGN de 522 pb de los pacientes 1 y 2 (carriles 2 y 3); amplificación de GAPDH de 480 pb del paciente 1 (carril 4). Marcador de peso molecular de 1 kb (carriles 1 y 5). Agarosa 1% (Buffer SB 1x).

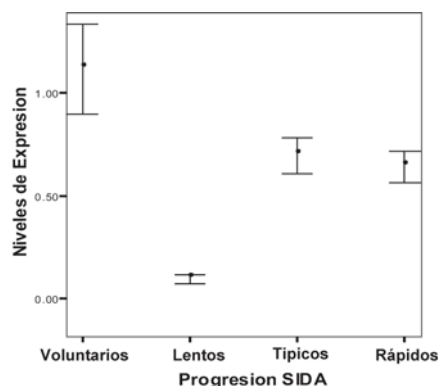


Fig. 3. Niveles de expresión del receptor de células dendríticas DC-SIGN mediante la cuantificación relativa ($\Delta\Delta Ct$). Se observa diferencia significativa de la expresión de los pacientes considerados lentos progresores, con respecto a las demás poblaciones estudiadas ($F= 6.752$ nivel de significancia 0.001, barras de error = ± 1 Error estándar).

Resultados

Muestras de individuos infectados con el VIH-1.

Se obtuvieron 25 muestras de sangre periférica de pacientes infectados con el VIH-1 para este estudio, los datos clínicos y epidemiológicos se muestran en la tabla I.

Detección de la expresión del DC-SIGN en células mononucleares de sangre periférica. Se logró una amplificación de 480 pb para GAPDH y de 522 pb para DC-SIGN en todas las muestras de pacientes infectados con VIH-1, así como en los voluntarios sin infección. En la figura 2 sólo se muestra la banda de amplificación de dos de los pacientes incluidos.

Cuantificación de la expresión del DC-SIGN. La cuantificación se realizó aplicando el esquema de cuantificación relativa ($\Delta\Delta Ct$), para lo cual GAPDH fue establecido como control endógeno y los donadores no infectados como calibradores de comparación. En la figura 3 se muestran las proporciones en radios de expresión calculadas; se observa una disminución en la expresión relativa del receptor en pacientes de progresión lenta a SIDA. Asimismo, es posible observar que los niveles de expresión en los pacientes con típica y rápida progresión comparados con los voluntarios sin infección permanecen sin cambio aparente.

Discusión

Está ampliamente descrito que la forma más frecuente de transmisión del VIH es por exposición sexual; de esta forma logra alcanzar las principales zonas del sistema inmunológico, pasando a través de superficies mucosas; los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la diseminación del virus aún no han sido definidos. Sin embargo, se ha determinado que las CD inmaduras residentes en la piel y superficies mucosas son la primera población celular en interactuar con el VIH-1 en los sitios de infección primaria. Por otra parte, aún se desconocen las causas por las cuales algunos pa-

cientes evolucionan a SIDA en menos de dos o tres años, a partir de la seroconversión, mientras que en otros este proceso dura alrededor de diez años o más, por lo que se han propuesto varios mecanismos que explican estas diferencias, en los que se incluyen aspectos genéticos, virológicos e inmunológicos. Se estima que un balance entre estos mecanismos determinaría el curso de la infección por el virus. De especial interés científico resultan los pacientes que, durante diez años o más, logran mantenerse en el período de latencia de la infección sin presentar síntoma alguno del estado de SIDA. Estudios en este grupo pudieran contribuir a elucidar los factores en el huésped que retrasan la progresión y se abrirían las puertas para el desarrollo del tratamiento de esta enfermedad.

El mecanismo por el cual las CD capturan al VIH-1 y promueven la infección de células T CD4+ no ha sido elucidado. En 2000 se publicó la identificación de una lectina tipo C específica de células dendríticas, designado DC-SIGN, que se une con la alta afinidad a ICAM-3 en células T y que es tomada como un mecanismo eficiente de unión a la gp120 del virus.⁶ DC-SIGN contiene un dominio de lectina tipo C (calcio dependiente) que media el proceso de reconocimiento, y así, una vez unido al DC-SIGN en CD, el virus puede conservar su infectividad durante varios días y, subsecuentemente, producir infección cuando entra en contacto con células CD4+ y algún correceptor específico en tejidos linfoides, su mayor sitio de replicación.⁵

En 2001, S. Pöhlmann y sus colaboradores reportaron que la transmisión puede bloquearse mediante anticuerpos dirigidos al DC-SIGN y que los niveles de expresión del DC-SIGN pueden ser en una limitante para la unión del virus y su transmisión. Con el sistema celular que ellos emplearon y las tres cepas virales estudiadas, la eficiencia de transmisión fue afectada por diferencias en la expresión del DC-SIGN, de tal forma que una baja cantidad de transmisión de virus fue observada cuando los niveles DC-SIGN cayeron debajo

de 30,000 copias por célula. Estos descubrimientos indican que resulta de gran importancia estimar los niveles de expresión del DC-SIGN en los tipos celulares para determinar si existen diferencias significativas en la expresión del DC-SIGN y otros correceptores entre individuos infectados, y si estas diferencias afectan la eficiencia, con la cual el virus es capturado por células dendríticas y por consiguiente impacta en la transmisión del virus. En este trabajo, los pacientes considerados lentos progresores muestran una disminución en los niveles de expresión del DC-SIGN lo que nos sugiere que el comportamiento de la expresión del receptor en estos pacientes es similar al estudio anterior y que este receptor pudiera estar involucrado en la progresión al SIDA. Sin embargo, se considera la necesidad de determinar la especificidad de la interacción con las distintas poblaciones celulares.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en el presente trabajo sugieren que las células dendríticas (CD) representan una población celular involucrada en los mecanismos de diseminación viral, donde los receptores moleculares como el DC-SIGN toman un lugar determinante en los procesos inmunopatológicos y de la progresión a SIDA. En la presente investigación se identificó la expresión del receptor de DC-SIGN de voluntarios sin infección y pacientes infectados en los tres estadios de progresión a SIDA, se cuantificó su expresión y se observó una disminución en la expresión del receptor en pacientes con lenta progresión a SIDA, mientras que los niveles de expresión en los pacientes con típica y rápida progresión a SIDA comparados con los voluntarios sin infección permanecieron sin cambio.

Resumen

En México, como en el resto de los países del mundo, el SIDA ha sido considerado 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 infección por VIH-1. Recientemente se ha demostrado que el DC-SIGN es el responsable de mediar la infección a las células T a través de CD, utilizándolas como portadoras y permitiendo que el virus tenga acceso al tejido linfático. En el presente trabajo, logramos detectar la expresión del receptor DC-SIGN en células mononucleares de sangre periférica de individuos sanos e infectados. Además, encontramos una menor expresión del receptor en los pacientes considerados de progresión lenta a SIDA en comparación con los pacientes típicos y rápidos, además de los donadores sin infección.

Palabras clave: SIDA, VIH-1, Células dendríticas, DC-SIGN.

Abstract

In Mexico, as in the rest of the world, AIDS has become a serious public health problem. The HIV-1 has the ability to infect different cell types such as T cells, macrophages, and Dendritic Cells (DCs). These cells are crucial in the defense against infectious agents and play a major role in viral pathogenesis. It has recently been shown that DC-SIGN mediates HIV-1 binding to DC. This receptor appears to be responsible for the ability of DCs to efficiently infect T cells. It has been proposed that HIV-1 uses DCs as carriers allowing the virus to access lymphoid tissues, which is the main site of replication, thus contributing to the pathogenesis of HIV-AIDS. In this work, we detected DC-SIGN expression in peripheral blood mononuclear cells. Furthermore, we have found a lower expression of DC-SIGN in patients with slow progression AIDS, compared to the typical and fast progression patients, and to healthy donors.

Keywords: AIDS, HIV-1, Dendritic Cell, DC-SIGN.

Agradecimientos

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Inmunología y Virología de la Facultad de Ciencias Biológicas, con el financiamiento del proyecto Paicyt CN886-04 de la UANL.

Referencias

1. Situación de la epidemia de SIDA. Diciembre de 2006. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y Organización Mundial de la Salud (OMS). Diciembre de 2006. Disponible en línea: <http://www.unaids.org>.
2. CENSIDA; cifras al 30 de junio del 2007. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA. Secretaría de Salud, México. Disponible en línea: <http://www.salud.gob.mx/conasida>.
3. Stuart G. Turville, Jim Arthos, Kelli MacDonald, Garry Lynch, Hassan Naif, Georgina Clark, Derek Hart y Anthony L. Cunningham. HIV gp120 Receptors on Human Dendritic Cells. *Blood*; American Society of Hematology. 2001; Vol.98, No. 8: 2482-2488.
4. Peter D. Kwong, Richard Wyatt, James Robinson, Raymond W. Sweet, Joseph Sodroski y Wayne A. Hendrickson. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature*. 1998; 393:648-659.
5. Yvette van Kooyk y Teunis B. H. Geijtenbeek. DC-SIGN: Escape Mechanism for Pathogens. *Nature reviews, Immunology*. 2003 Vol. 3:697-709.
6. Teunis B. H. Geijtenbeek, Douglas S. Kwon, Ruurd Torensma, Sandra J. van Vliet, Gerard C. F. van Duinhoven, Jeena Middel, Ine L. M. H. A. Cornelissen, Hans S. L. M. Nottet, Vineet N. KewalRamani, Dan R. Littman, Carl G. Figdor y Yvette van Kooyk. DC-SIGN, a Dendritic Cell-Specific HIV-1- Binding Protein that Enhances trans-Infection of T Cells. *Cell*. 2000 Vol. 100: 587-597.
7. Luis E. Soto Ramírez. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. *Revista de Investigación Clínica*. México, 2004. Vol. 56, No. 2:143-152.
8. Lydia G. Rivera Morales, Vladimir A Novitsky, J. Roberto Trujillo, Carlos Lavallo Montalvo, Carlos Cano Domínguez, Javier Ramos Jimenez, Eusebio Jimenez Rios, Leopoldo Flores Flores, Paulo López Guillén, Peter Gilbert, Fredrik Vannberg, Reyes Tamez Guerra, Cristina Rodríguez Padilla y Max Essex. The Molecular Epidemiology of HIV Type 1 of Men in Mexico. *AIDS Research and Human Retroviruses*; 2001. Vol. 17, No. 1:87-89.
9. Anthony S. Fauci. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature*; 1996. 384:529-534
10. Massimo Galli. HIV-1 Long-Term Non-progression: More Open Questions than Answers. *AIDS* 1999; Vol1:74-79.
11. Giovanna Rappocciolo, Paolo Piazza, Craig L. Fuller, Todd A. Reinhart, Simon C. Watkins, David T. Rowe, Mariel Jais, Phalguni Gupta y Charles R. Rinaldo, Jr. DC-SIGN on B Lymphocytes Is Required for Transmission of HIV-1 to T Lymphocytes. *PLoS Pathogens* 2006. Vol. 2, No 7:0691-0704.
12. Chawaree Chaipan, Elizabeth J. Soilleux, Peter Simpson, Heike Hofmann, Thomas Gramberg, Andrea Marzi, Martina Geier, Elizabeth A. Stewart, Jutta Eisemann, Alexander Steinkasserer, Katsue Suzuki-Inoue, Gemma L. Fuller, Andrew C. Pearce, Steve P. Watson, James A. Hoxie, Frederic Baribaud y Stefan Pöhlmann. DC-SIGN and CLEC-2 Mediate Human Immunodeficiency Virus Type 1 Capture by Platelets. *Journal of*

Virology 2006. Vol. 80, No. 18 p. 8951-8960.
13. Stefan Pöhlmann, Frédéric Baribaud, Benhur Lee, George J. Leslie, Melissa D. Sanchez, Kirsten Hiebenthal-Millow, Jan Münch, Frank Kirchhoff y Robert W. Doms. DC-SIGN Interactions with Human Immunodeficiency

Virus Type 1 and 2 and Simian Immunodeficiency Virus. Journal of Virology, 2001. Vol. 75, No. 10 pp. 4664-4672.

Recibido: 3 de agosto de 2007
Aceptado: 5 de octubre de 2007