REVISIÓN

Nuevos conceptos en la transmisión sexual del HIV

Recibido: 16/03/2010 Aceptado: 18/03/2010

Juan Sabatté*, Ana Ceballos*, Mercedes Cabrini*, Jorge Geffner*.

Resumen La transmisión sexual es la vía más importante de diseminación de la infección por HIV-1. Para lograr transmitirse por esta vía, el virus debe atravesar la barrera epitelial y alcanzar a las células blanco de la infección en el subepitelio: los linfocitos T CD4, los macrófagos y las células dendríticas. Los mecanismos subyacentes a la transmisión no son aún comprendidos con claridad. En los últimos años se ha resaltado la importancia de la interacción entre el HIV y las células dendríticas durante la transmisión y en la diseminación inicial del virus en la mucosa. El HIV, mediante complejos mecanismos, utiliza a las células dendríticas tanto como para favorecer su diseminación, como también para impedir la apropiada activación de la respuesta inmune adaptativa. Recientes hallazgos demuestran que durante la transmisión sexual, diferentes componentes del semen son capaces de modular esta interacción entre las células dendríticas y el HIV.

Palabras clave: HIV-1, transmisión, células dendríticas, semen.

*Centro Nacional de Referencia para el SIDA,
Facultad de Medicina, UBA.

Autor para correspondencia:
Paraguay 2155 piso 11. C1121ABG, CABA, Argentina.
jsabatte@fmed.uba.ar

ISSN edición impresa 0327-9227
ISSN edición en línea 1852-4001

Introducción

En el año 2009 la OMS informó que aproximadamente 33 millones de personas viven infectadas con HIV en el mundo. Sólo en el año 2009 han contraído la infección 2,7 millones de personas. Por otra parte, 25 millones de personas han muerto por esta infección desde 1981 a la fecha (1).

El contacto sexual representa el principal modo de transmisión del virus. Sin embargo, es aún rudimentaria nuestra compresión sobre los mecanismos mediante los cuales el HIV logra atravesar el epitelio que reviste a estas mucosas e infectar las células residentes, para finalmente diseminarse por vía linfática y sistémica. Los recientes fracasos de ensayos clínicos de microbicidas en fase III han alertado a la comunidad científica sobre lo mucho que no comprendemos y han renovado el interés sobre la investigación básica en este campo.

Las células dendríticas (CDs) constituyen, junto a los macrófagos y los linfocitos T CD4+, uno de los principales blancos de la infección por HIV. Son las células encargadas de poner en marcha la respuesta inmune adaptativa mediante su capacidad, única entre las células presentadoras de antígeno profesionales, de activar linfocitos T vírgenes (2). Las CDs inmaduras pueblan profusamente las mucosas, expresan una notable capacidad endocítica y ponen en juego mecanismos que les permiten censar el contenido luminal al emitir proyecciones (dendritas) que alcanzan el mismo. Se cree que las CDs podrían representar el primer tipo celular en tomar contacto con el HIV durante la transmisión por mucosas. Jugarían un papel promotor en la diseminación inicial del virus en la mucosa y ganglios linfáticos regionales (3).

En este artículo describiremos los recientes avances relativos a los mecanismos mediante los cuales se produce la transmisión del HIV a través de mucosas, y centraremos nuestra atención en el papel que juegan las CDs en la transmisión y en los eventos tempranos de la infección por HIV.

Transmisión por mucosas: mecanismos propuestos

Llamativamente, la transmisión del HIV a través de mucosas es particularmente "ineficiente" al compararla con otras infecciones transmitidas sexualmente. Estudios epidemiológicos muestran que el coito anal receptivo presenta la mayor tasa de transmisión, estimada globalmente en una de cada 100 a 1.000 relaciones sexuales. El coito vaginal se asocia a una menor incidencia global, una de cada 1000 a 10.000 relaciones sexuales en la mujer, siendo el riesgo en el varón 20 veces menor (4). Estos datos contrastan al compararlos con otras infecciones de transmisión sexual, por ejemplo, la Hepatitis B, que presenta una tasa de transmisión global de 1 cada 5 relaciones sexuales (5). El riesgo de infección por HIV se incrementa en las etapas asociadas a viremias altas, como así también debido a la presencia concomitante de infecciones de transmisión sexual, particularmente, cuando éstas cursan con el desarrollo de lesiones ulcerativas que comprometen la integridad del epitelio (6).

¿Cómo se explica entonces el desarrollo de la epidemia por HIV? La explicación se encuentra en la estrategia utilizada por el virus para persistir en la naturaleza. Si bien el HIV se transmite "lentamente", logra escapar en forma asombrosamente eficaz a la respuesta inmune montada por el hospedador, produciendo una infección que presenta un largo periodo asintomático el cual puede durar varios años. Ello favorece su transmisión a otros individuos.

Pese a que la transmisión del HIV a través de mucosas representa sin dudas la principal vía a través de la cual se contrae la infección, los mecanismos involucrados no han sido aún definidos. La información que disponemos actualmente proviene de estudios epidemiológicos, ensayos "*in vitro*", estudios realizados con explantes humanos y experiencias realizadas "*in vivo*" en primates. Con frecuencia, las observaciones realizadas en distintos modelos han sido contradictorias (7).

La transmisión sexual vía mucosa genital femenina puede ocurrir a través de la mucosa vaginal, exocervical y/o endocervical. La contribución relativa de cada una de estas vías no ha podido aún establecerse (8). Estudios desarrollados en macacos histerectomizados y observaciones realizadas en mujeres con agenesia uterina y mujeres que utilizan diafragma como método anticonceptivo, sugieren que la transmisión suele ocurrir a través de la mucosa vaginal (9, 10).

La mucosa vaginal y la mucosa del exocervix se encuentran recubiertas por un epitelio estratificado que no es susceptible a la infección por HIV ni sería tampoco capaz de mediar la transcitosis del virus al subepitelio (11). Además, el bajo pH y la presencia de peróxido de hidrógeno y proteasas en las superficies mucosas parecen proveer un importante nivel de protección antimicrobiana (12). En otras palabras,

la integridad de las mucosas propias a la vagina y al ectocervix, provee una formidable protección a la infección por HIV. No obstante, con frecuencia, esta integridad se encuentra comprometida. No sólo en función de infecciones transmitidas sexualmente, que cursan con lesiones ulcerativas, sino también en función de las propias relaciones sexuales. De hecho, las relaciones sexuales consentidas han mostrado asociarse en un 60% de los casos a la inducción de microabrasiones en la mucosa genital femenina (13). Estudios epidemiológicos han comprobado que la presencia de microabrasiones en el epitelio incrementa notoriamente el riesgo de transmisión del HIV (7). En presencia de estas microabrasiones, el HIV podría acceder directamente a la submucosa, donde abundan macrófagos, linfocitos T y células dendríticas, blancos preferidos de la infección por HIV. Por otra parte, sin alcanzar la submucosa, el HIV podría interactuar eficazmente con las CDs. En primer lugar, con las células de Langerhans, CDs inmaduras que pueblan el interior del epitelio estratificado vaginal. Por último, el HIV podría acceder a las propias células de Langerhans, como también a las CDs presentes en el subepitelio, interactuando con proyecciones de las CDs que alcanzan el lumen, aprovechándose de este mecanismo que normalmente permite a las CDs censar directamente el contenido microbiano intraluminal (14-17).

A diferencia de la mucosa vaginal, la mucosa del endocervix se encuentra recubierta por un epitelio columnar simple. Estas células son también resistentes a la infección por HIV. En condiciones normales, la mucosa del endocervix se encuentra dentro del canal cervical, protegida por un tapón mucoso que actúa como barrera física y contiene, además, sustancias con actividad antiviral (18, 19). La extensión del epitelio columnar por fuera del endocérvix (ectropion), podría facilitar la transmisión sexual del HIV (20).

La mucosa rectal se encuentra recubierta por un epitelio simple y, a diferencia de lo observado en la mucosa genital, se encuentra poblada por gran cantidad de linfocitos T CD4 y CDs que integran el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal. En el epitelio intestinal encontramos, además, células M, capaces de endocitar partículas virales desde la luz intestinal hacia la lámina propia (21). La menor protección ejercida por un epitelio simple y la abundancia de células blanco en el subepitelio podrían explicar la mayor susceptibilidad de la mucosa rectal a la transmisión de HIV.

En relación al tracto genital masculino, el sitio que expresaría el mayor compromiso en la transmisión sexual del HIV estaría dado por la mucosa de la cara interna del prepucio. Consistente con esta presunción, se ha demostrado que la circuncisión reduce significativamente el riesgo de adquirir la infección por HIV (22). Un segundo sitio permisivo a la transmisión del HIV sería la mucosa asociada al orificio uretral, subyacente a la cual se concentran células blanco del HIV (23).

Importancia de las células dendríticas en la transmisión sexual del HIV

Las células dendríticas

Las células dendríticas (CDs) son células presentadoras de antígenos capaces de poner en marcha la respuesta inmune adaptativa mediante la activación de linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos. Las CDs median esta actividad gracias a que expresan una notoria capacidad para capturar, endocitar y procesar antígenos, migrar a los ganglios drenantes del sitio infeccioso y expresar altos niveles de moléculas coestimulatorias (CD80 y CD86) y moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de clase I y II (2). Las CDs no sólo son capaces de poner en marcha la inmunidad adaptativa, sino también de silenciarla, induciendo la tolerización de linfocitos T autoreactivos en tejidos periféricos (24). La actividad inmunoestimulatoria o tolerógenica de las CDs se expresa fundamentalmente en los órganos linfáticos secundarios pero depende, en última instancia, de lo percibido por las CDs en la periferia, percepción que esta mediada a través un complejo sistema de receptores.

Las CDs son generadas a partir de precursores presentes en la medula ósea que aún no han sido bien caracterizados. No obstante, los monocitos parecen representar, en gran medida, sus precursores inmediatos. Los precursores circulantes de las CDs se extravasan en tejidos periféricos, fundamentalmente en piel y mucosas, diferenciándose a CDs inmaduras. Las CDs inmaduras poseen una gran capacidad para detectar, capturar y procesar antígenos y microorganismos, pero expresan una pobre capacidad para activar linfocitos T vírgenes. La detección de productos microbianos (patrones moleculares asociados a patógenos, PAMPs), citoquinas proinflamatorias, y señales indicativas de estrés o daño tisular (alarminas o DAMPs), suele conducir a la activación de las CDs. Al activarse, las CDs inmaduras experimentan

un conjunto notable de cambios: a) disminuyen la expresión de E-cadherina, molécula de adhesión que media su interacción con queratinocitos en la piel y células epiteliales en las mucosas, permitiendo de esto modo a las CDs liberarse de "ataduras" que las mantienen en la periferia; b) aumentan la expresión del receptor de quimiocinas CCR7, lo que permite a las CDs censar la presencia de las quimiocinas CCL19 y CCL21, producidas en los vasos y ganglios linfáticos, y migrar hacia los mismos siguiendo un gradiente creciente de concentración de estas dos quimiocinas (quimiotaxis); c) disminuyen dramáticamente su capacidad de endocitar antígenos y procesarlos, asegurando de este modo que las CDs sólo puedan presentar a los linfocitos T vírgenes, en los ganglios linfáticos, antígenos endocitados en la periferia; d) incrementan notoriamente la expresión de moléculas coestimulatorias y moléculas del CMH de clase I y II, de modo de poder activar a los linfocitos T vírgenes en el área paracortical de los ganglios linfáticos (25).

Las células dendríticas juegan un papel crítico en los eventos tempranos de la transmisión del HIV

Las CDs inmaduras presentes en las mucosas representan una población heterogénea integrada por diferentes subpoblaciones que se distinguen por su ubicación, fenotipo y funcionalidad. Todas ellas expresan CD4 y cantidades variables de los receptores CXCR4 y CCR5, siendo por lo tanto potenciales blancos de la infección por HIV. No obstante, una vez infectadas, las CDs producen cantidades de virus notoriamente inferiores a las producidas por macrófagos y, centralmente, por los linfocitos T activados (3).

Las CDs parecen representar la primera célula blanco en tomar contacto con el HIV. Luego de la inoculación vaginal a macacos con el virus de la inmunodeficiencia simiana (SIV), las CDs son el tipo celular predominante que se infecta durante la fase temprana de la infección. Por otra parte, estudios realizados en biopsias de mucosa rectal provenientes de individuos infectados mostraron que las CDs unen el 90% del virus asociado a mucosa, pese a que ellas representan sólo el 5% del total de células mononucleares presentes en la mucosa rectal. Numerosas líneas de evidencia apoyan la noción de que el HIV subvierte la función de las CDs. Al mismo tiempo que estimulan la respuesta adaptativa contra HIV, las CDs median la transmisión del virus a los linfocitos T CD4+ en los tejidos linfáticos contribuyendo a la diseminación de la infección (3).

La transmisión del HIV desde las CDs al linfocito T CD4+ activado involucra una serie de etapas y una participación decisiva de la molécula DC-SIGN. DC-SIGN es un receptor de reconocimiento de patrones perteneciente a la familia de lectinas tipo C. Es una proteína transmembrana que se expresa en CDs presentes en la dermis y en las mucosas de vagina, cérvix, placenta, recto, intestino y pulmones (26, 27). También se la ha encontrado en CDs presentes en los ganglios linfáticos. Como ocurre con la mayoría de las lectinas tipo C, la expresión de DC-SIGN es alta en CDs inmaduras y disminuye considerablemente luego de su maduración (28). DC-SIGN también es expresado por linfocitos B y subpoblaciones de macrófagos (29).

La interacción de la gp120 del HIV con DC-SIGN conduce a la endocitosis del virus, permitiendo de esta manera, la posterior degradación de sus componentes en el compartimento endosomal, y el consecuente cargado de péptidos antigénicos sobre moléculas del CMH de clase II. Sin embargo, una fracción de los virus endocitados no es vehiculizado a compartimentos degradativos. Permanece en un compartimento no degradativo, preservando de este modo su capacidad infecciosa, mientras las CDs migran desde el sitio de infección en la mucosa hacia los ganglios drenantes. El HIV, como partícula intacta e infectante, es transportado entonces por las CDs, como virus intracelular, desde la periferia hacia área paracortical del ganglio drenante. Las CDs, ya como CDs maduras, presentarán sobre su superficie péptidos inmunogénicos provenientes de la degradación de proteínas virales, sobre moléculas del CMH de clase II, induciendo la activación de células T CD4+ específicas hacia antígenos del HIV. La activación de la célula T CD4+ la tornará susceptible a la infección por HIV, bloqueando la acción mediada por factores de restricción (30). Es entonces cuando las CDs, reciclan a su superficie el HIV endocitado en la periferia, ofertándolo a la célula T CD4+, que se ha tornado susceptible a la infección. Este mecanismo de facilitación mediado por las CDs ha mostrado potenciar notablemente la capacidad del HIV de infectar linfocitos T CD4+, particularmente, cuando la concentración de partículas virales en el entorno del linfocitos T CD4+ es particularmente baja, reflejando lo que realmente ocurriría *in vivo* (31). Por otra parte, este mecanismo facilitaría el traslado del virus desde la mucosa hasta los ganglios linfáticos regionales, sin riesgo de ser destruido por efectores de la inmunidad innata. En otras palabras, el HIV utilizaría a las CDs como "caballos de Troya" de la infección (27).

El semen modula la interacción entre el HIV y las células dendríticas

Siendo el semen el principal vector en la transmisión sexual del HIV, llama la atención que haya sido considerado clásicamente un mero reservorio del HIV y que no se haya examinado en forma rigurosa si, más allá de vehiculizar el HIV, el semen podría ejercer efectos modulatorios en el inicio del proceso infeccioso.

El semen es un fluido biológico muy complejo. El plasma seminal contiene una gran diversidad de componentes incluyendo lípidos, carbohidratos, numerosos péptidos y proteínas. Contiene también una gran variedad de citoquinas y quimiocinas. Estos componentes son secretados por diferentes órganos: el testículo, el epidídimo y la próstata, fundamentalmente (32). La concentración de proteínas en el plasma seminal varía normalmente entre 35 a 55 mg/ml, y estudios de proteómica han revelado la existencia de más de 900 proteínas diferentes en el plasma seminal (33).

El HIV se encuentra en el semen en forma de partículas virales libres o en linfocitos infectados. Se ha sugerido que ambas formas contribuyen a la transmisión del HIV, pero se desconoce la contribución relativa de cada una (34). Un tercer reservorio de HIV en el semen es representado por los espermatozoides. Sin embargo, el papel de los espermatozoides ha sido un tema de debate (35) a pesar de que se ha demostrado la presencia de partículas virales y/o de ácidos nucleicos virales en los espermatozoides de hombres infectados mediante una variedad de técnicas (36).

Recientemente, hemos analizado la interacción del HIV con el espermatozoide y su capacidad para transmitir el virus a CDs inmaduras. Encontramos que la infectividad del HIV se observa potenciada al encontrarse el virus asociado al espermatozoide. Por otra parte, demostramos que el espermatozoide transfiere eficientemente el HIV a las CDs a través de un proceso que involucra a la molécula DC-SIGN y requiere del contacto físico entre el espermatozoide y la CDs. Observamos además, que la interacción del espermatozoide con la CDs modula la secreción de citoquinas por parte de las CDs, favoreciendo la generación de un perfil tolerogénico. De esta forma la asociación del HIV a los espermatozoides podría no sólo contribuir a la transmisión sexual del HIV, sino también condicionar la respuesta inmune en etapas tempranas del proceso infeccioso (37).

¿Cómo puede el espermatozoide tener contacto con las CDs en la mucosa del tracto genital femenino? Podríamos plantear dos escenarios posibles: a través de pequeñas abrasiones o lesiones en la mucosa, inducidas principalmente durante el acto sexual o a través de lesiones ulcerativas provocadas por infecciones activas en el tracto genital (13). Por otra parte, la interacción del espermatozoide con las CDs podría involucrar un tercer mecanismo alternativo: el espermatozoide podría interactuar con las proyecciones de las CDs denominadas dendritas que alcanzan el lumen de los tractos genital o rectal (7).

Estos resultados contradicen la idea de que el semen es un mero vehículo del HIV. En este mismo sentido, estudios previos señalan que el plasma seminal pondría en marcha mecanismos que facilitarían la transmisión sexual del HIV: a) neutraliza el pH vaginal, disminuyendo la inactivación del HIV observada a pH 5.0 (38), b) aporta componentes del complemento, capaces de opsonizar al HIV (39), c) induce la generación de una respuesta inflamatoria local en la mucosa receptiva, asociada a infiltración de leucocitos y células de Langerhans (40, 41). Recientemente, Munch y colaboradores describieron, en plasma seminal, la presencia de péptidos catiónicos que, asociándose en forma de fibras, potencian la infectividad del HIV (42). Por el contrario, Martellini y colaboradores han mostrado que péptidos catiónicos presentes en el plasma seminal inhiben la infección de células TCD4+ *in vitro* (43). Estos resultados discrepantes no son sencillos de explicar. En el mismo campo de investigación, nuestro grupo ha demostrado que el plasma seminal posee glicoproteínas capaces de unirse a DC-SIGN con alta afinidad, inhibiendo de esta manera tanto la infección de las CDs como su capacidad de transmitir el HIV a linfocitos T CD4+ (44).

Estos hallazgos demuestran que tanto componentes celulares como humorales presentes en el semen ejercen una compleja regulación de la transmisión sexual del HIV.

Conclusión

La transmisión sexual es la vía más importante de diseminación de la infección por HIV-1 y el semen representa su principal vector. A pesar de los importantes esfuerzos realizados a fin de entender los mecanismos a través de los cuales el HIV atraviesa la mucosa y establece la infección, nuestro conocimiento, en este campo, es aún rudimentario.

Las evidencias mencionadas en el presente trabajo sugieren fuertemente que las CDs residentes en las mucosas jugarían un papel activo y relevante en la transmisión sexual del HIV. Al subvertir la funcionalidad de las CDs el virus promueve su propia transmisión a linfocitos T CD4+ y altera, además, la capacidad de las CDs de montar una respuesta inmune adaptativa apropiada.

Durante el transcurso de los últimos años, el semen ha dejado de ser visto meramente como un vector en la transmisión sexual del HIV. Pareciera jugar un papel activo, sin embargo, las evidencias resultan contradictorias a la hora de integrar los estudios realizados in vitro y definir la naturaleza de los mecanismos mediados por el semen que podrían promover o prevenir la adquisición de la infección y/o condicionar la capacidad del individuo infectado de poner en marcha una respuesta inmune apropiada. Una mejor comprensión de los mecanismos tempranos capaces de regular la transmisión sexual del HIV podría representar la clave para el desarrollo de nuevas estrategias profilácticas.

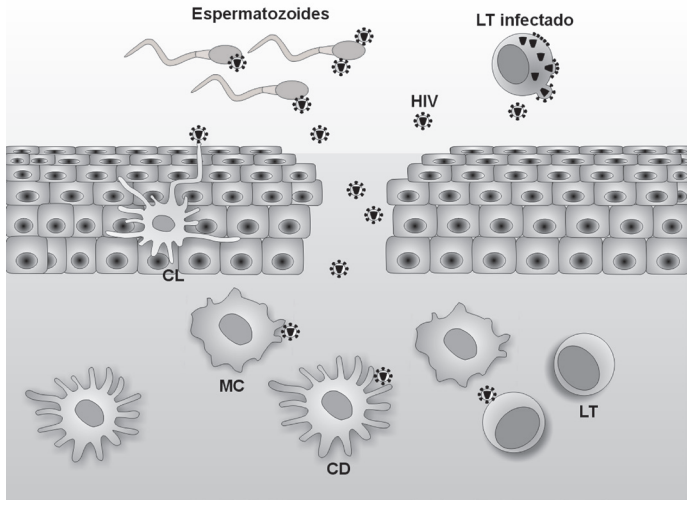

Figura 1. Esquema de la transmisión de HIV a través de la mucosa vaginal. Mediante el pasaje a través de abrasiones generadas durante el contacto sexual el virus logra acceder a las células blanco de la infección (CL: Célula de Langerhans, MC: macrófago, CD: célula dendrítica, LT: linfocito T CD4+).

Referencias:

1. ONUSIDA U, Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008; 2008.
2. Guermonprez P et al. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. Annu Rev Immunol, 2002; 20:621-67.
3. Wu L and Kewal Ramani VN. Dendritic-cell interactions with HIV: infection and viral dissemination. Nat Rev Immunol 2006; 6(11):859-68.
4. Gray RH et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. Lancet, 2001; 357(9263):1149-53.
5. Judson FN. Epidemiology of sexually transmitted hepatitis B infections in heterosexuals: a review. Sex Transm Dis, 1981; 8(4 suppl):336-43.
6. Quinn TC et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. N Engl J Med, 2000; 342(13):921-9.
7. Shattock RJ and Moore JP. Inhibiting sexual transmission of HIV-1 infection. Nat Rev Microbiol, 2003; 1(1):25-34.
8. Lederman MM, Offord RE and Hartley O. Microbicides and other topical strategies to prevent vaginal transmission of HIV. Nat Rev Immunol, 2006; 6(5):371-82.
9. Kell PD et al. HIV infection in a patient with Meyer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. J R Soc Med, 1992; 85(11):706-7.
10. Miller CJ et al. Mechanism of genital transmission of SIV: a hypothesis based on transmission studies and the location of SIV in the genital tract of chronically infected female rhesus macaques. J Med Primatol, 1992; 21(2-3):64-8.
11. Miller CJ and Shattock RJ. Target cells in vaginal HIV transmission. Microbes Infect, 2003; 5(1):59-67.
12. Klebanoff SJ, and Coombs RW. Viricidal effect of Lactobacillus acidophilus on human immunodeficiency virus type 1: possible role in heterosexual transmission. J Exp Med, 1991; 174(1):289-92.
13. Norvell MK, Benrubi GI and Thompson RJ, Investigation of microtrauma after sexual intercourse. J Reprod Med, 1984; 29(4):269-71.
14. De Jong MA, and Geijtenbeek TB. Human immunodeficiency virus-1 acquisition in genital mucosa: Langerhans cells as key-players. J Intern Med, 2009; 265(1):18-28.
15. De Witte L et al. Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells. Nat Med, 2007; 13(3):367-71.
16. Chieppa M et al. Dynamic imaging of dendritic cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement. J Exp Med, 2006; 203(13):2841-52.
17. Niess JH et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lu-

men and bacterial clearance. Science, 2005; 307(5707):254-8.

18. Agace WW et al. Constitutive expression of stromal derived factor-1 by mucosal epithelia and its role in HIV transmission and propagation. Curr Biol, 2000; 10(6):325-8.
19. Moriyama A et al. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) concentrations in cervical mucus of women with normal menstrual cycle. Mol Hum Reprod, 1999; 5(7):656-61.
20. Coombs RW, Reichelderfer PS and Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. Aids, 2003; 17(4):455-80.
21. Amerongen HM et al. Transepithelial transport of HIV-1 by intestinal M cells: a mechanism for transmission of AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr, 1991; 4(8):760-5.
22. Gray RH et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. Lancet, 2007; 369(9562):657-66.
23. Hussain LA, and Lehner T, Comparative investigation of Langerhans' cells and potential receptors for HIV in oral, genitourinary and rectal epithelia. Immunology, 1995; 85(3):475-84.
24. Steinman RM, Hawiger D, and Nussenzweig MC, Tolerogenic dendritic cells. Annu Rev Immunol, 2003; 21:685-711.
25. Sabatte J et al. Interplay of pathogens, cytokines and other stress signals in the regulation of dendritic cell function. Cytokine Growth Factor Rev, 2007; 18(1-2):5-17.
26. Kammerer U et al. Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DC-SIGN (CD209) in the decidua of early human pregnancy. Am J Pathol, 2003; 162(3):887-96.
27. Van Kooyk Y, and Geijtenbeek TB, DC-SIGN: escape mechanism for pathogens. Nat Rev Immunol, 2003; 3(9):697-709.
28. Relloso M et al. DC-SIGN (CD209) expression is IL-4 dependent and is negatively regulated by IFN, TGF-beta, and anti-inflammatory agents. J Immunol, 2002; 168(6):2634-43.
29. Granelli-Piperno A et al. Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin/CD209 is abundant on macrophages in the normal human lymph node and is not required for dendritic cell stimulation of the mixed leukocyte reaction. J Immunol, 2005; 175(7):4265-73.
30. Strebel K, Luban J and Jeang KT. Human cellular restriction factors that target HIV-1 replication. BMC Med, 2009; 7:48.
31. Geijtenbeek TB et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. Cell, 2000; 100(5):587-97.
32. Owen DH, and Katz DF. A review of the physical and chemical properties of human semen and the formulation of a semen simulant. J Androl, 2005; 26(4):459-69.
33. Fung KY et al. A comprehensive characterization of the peptide and protein constituents of human seminal fluid. Prostate, 2004; 61(2):171-81.
34. Vernazza PL. HIV in semen: still more to be learned. AIDS Res Ther, 2005; 2:11.
35. Mermin JH et al. Detection of human immunodeficiency virus DNA and RNA in semen by the polymerase chain reaction. J Infect Dis, 1991; 164(4):769-72.
36. Baccetti B et al. HIV particles detected in spermatozoa of patients with AIDS. J Submicrosc Cytol Pathol, 1991; 23(2):339-45.
37. Ceballos A et al. Spermatozoa capture HIV-1 through heparan sulfate and efficiently transmit the virus to dendritic cells. J Exp Med, 2009.
38. Bouvet JP, Gresenguet G and Belec L. Vaginal pH neutralization by semen as a cofactor of HIV transmission. Clin Microbiol Infect, 1997; 3(1):19-23.
39. Bouhlal H et al. Opsonization of HIV-1 by semen complement enhances infection of human epithelial cells. J Immunol, 2002; 169(6):3301-6.
40. Berlier W et al. Seminal plasma promotes the attraction of Langerhans cells via the secretion of CCL20 by vaginal epithelial cells: involvement in the sexual transmission of HIV. Hum Reprod, 2006; 21(5):1135-42.
41. Sharkey DJ et al. Seminal plasma differentially regulates inflammatory cytokine gene expression in human cervical and vaginal epithelial cells. Mol Hum Reprod, 2007; 13(7):491-501.
42. Munch J et al. Semen-derived amyloid fibrils drastically enhance HIV infection. Cell, 2007; 131(6):1059-71.
43. Martellini JA et al. Cationic polypeptides contribute to the anti-HIV-1 activity of human seminal plasma. Faseb J, 2009.
44. Sabatte J et al. Human seminal plasma abrogates the capture and transmission of human immunodeficiency virus type 1 to CD4+ T cells mediated by DC-SIGN. J Virol, 2007; 81(24):13723-34.

New advances on sexual transmission of HIV

Summary Unprotected sexual intercourse between discordant couples is by far the most common mode of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission. After deposition of HIV-1 on the recipient mucosa, infectious virus must cross the mucosal epithelium and interact with T CD4 lymphocytes, macrophages, and dendritic cells (DCs), which are the initial targets of infection. The mechanisms through which HIV-1 cross the mucosal epithelium and gain access to target cells are still not well characterized. The capacity of HIV-1 to hijack DCs appears to be crucial for viral transmission and early HIV-1 pathogenesis. HIV-1 subverts DC function favouring local dissemination of the virus and also interfering with the development of adaptive immune response. Recent findings show that semen modulates the interaction between dendritic cells and HIV during sexual transmission.
Key words: HIV-1, transmission dendritic cells, semen.