

Les cellules dendritiques plasmacytoïdes : nouvel Eldorado de la thérapie antivirale ?

Nikaïa Smith^{1,2} et Jean-Philippe Herbeuval^{1,2}

¹ Equipe Chimie et Biologie, Nucléo(s)tides & Immunologie pour la Thérapie (CBNIT), CNRS UMR8601, Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, CICB-Paris (FR 3567), Centre Universitaire des Saints-Pères, 45 rue des Saints Pères, 75006 Paris, France

² Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Auteur correspondant : Jean-Philippe Herbeuval, jean-philippe.herbeuval@parisdescartes.fr

Reçu le 22 juillet 2015

Résumé – Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) représentent la première ligne de défense de l'hôte contre les virus et sont un lien essentiel entre l'immunité innée et adaptative. Le facteur antiviral IFN- α est massivement produit par les pDC en réponse à l'infection par le VIH et induit l'expression de gènes cellulaires qui interfèrent avec la réplication virale, les ISG. En effet, les interférons de type I (IFN-I) produits par les pDC ont une activité antivirale directe contre le VIH ainsi qu'une fonction d'adjuvant sur d'autres types de cellules immunitaires, telles que les cellules T, les macrophages et les cellules dendritiques. Cependant, le rôle de l'IFN de type I dans la maladie du VIH est complexe et dépend du stade de la maladie. La caractéristique immunologique de l'infection par le VIH est un état d'activation immunitaire chronique et progressive qui entraîne l'épuisement du système immunitaire et conduit à une immunodéficience sévère. Il a récemment été suggéré que les pDC pouvaient être responsables de cette activation chronique du système immunitaire. En effet, il existe des preuves que l'activation chronique des pDC, et notamment la production constante d'IFN, promeut la pathogenèse du VIH et a un impact sur la réponse adaptative des lymphocytes T. Ainsi cibler les pDC et les IFN de type I pourrait ouvrir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les patients VIH en phase chronique.

Mots clés : Immunité innée / interférons / cellules dendritiques plasmacytoïdes / *TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand* (TRAIL) / cytokines

Abstract – Plasmacytoid dendritic cells: the novel Eldorado for antiviral therapy?

Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) represent the first line of host defense against viruses and are an essential link between innate and adaptive immunity. The antiviral factor IFN- α is massively produced by pDCs in response to HIV infection and induces the expression of cellular genes that interfere with viral replication (ISG). Indeed, type I IFN produced by pDCs has a direct anti-viral activity against HIV and has important adjuvant function on other immune cell-types, such as T cells, macrophages and dendritic cells. However, the role of type I IFN in HIV disease is complex and may depend on the stage of the disease. The immunologic hallmark of HIV infection is a status of chronic and progressive immune activation, which drives the immune system to exhaustion and leads to severe immunodeficiency. There is now strong evidence that chronic activation of pDCs may promote HIV pathogenesis and have an impact on adaptive T-cell response. Thus, targeting pDCs and type I IFN may open new therapeutic strategies for chronically activated HIV patients.

Key words: Innate Immunity / interferon / plasmacytoid dendritic cells / *TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand* (TRAIL) / cytokines

Abréviations

IDO	indole-amine-2,3-dioxygénase
IFNAR	Interféron alpha/beta récepteur
IFN-I	Interféron de type I
IPC	cellules productrices d'interférons
ISG	gènes cellulaires interférant avec la réplication virale
ISRE	<i>Interferon Sensitive Response Element</i>
ITAM	<i>immunoreceptor tyrosine-based activation</i>
ITIM	<i>immunoreceptor tyrosine-based inhibition</i>
mDC	cellules dendritiques conventionnelles
mTRAIL	<i>TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand</i> membranaire
PAMP	<i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>
pDC	cellules dendritiques plasmacytoïdes (<i>plasmacytoid Dendritic Cells</i>)
PRR	<i>Pattern Recognition Receptors</i>
PBMC	cellules mononuclées du sang périphérique
TLR	<i>Toll-Like Receptors</i>
TRAIL	<i>Tumor Necrosis factor Apoptosis-Inducing Ligand</i>
Treg	lymphocytes T régulateurs

La découverte des cellules dendritiques plasmacytoïdes productrices d'interférons

En 1958, Lennert et Remmele (Lennert & Remmele, 1958) ont identifié un type cellulaire jusqu'alors inconnu, présent dans les ganglions riches en lymphocytes T activés. Ces cellules ont tout d'abord été mises dans la catégorie des lymphoblastes. Bien que ces cellules expriment le marqueur membranaire des lymphocytes T, le CD4, il a été montré qu'elles n'exprimaient pas l'antigène ou l'immunoglobuline des lymphocytes B, elles ont alors été renommées cellules T plasmacytoïdes (Feller *et al.*, 1983). Elles ont un rôle dans la sécrétion des lymphokines. Cependant, ces « cellules T plasmacytoïdes » ne possèdent ni le récepteur des cellules T (TCR) ni le marqueur spécifique CD3, mais elles expriment le CMH de classe II et des antigènes caractéristiques des cellules myéloïdes (Facchetti *et al.*, 1988). Ces auteurs ont ainsi renommé les « cellules T plasmacytoïdes » en « monocytes plasmacytoïdes » (Facchetti & Vergoni, 2000; Facchetti *et al.*, 2003). Il a par la suite été montré que ces cellules peuvent se différencier en cellules dendritiques en présence d'IL-3 et du ligand de CD40 (Grouard *et al.*, 1997). Cependant, ces cellules, présentes dans le sang et qui ont alors été appelées « précurseurs de cellules

dendritiques plasmacytoïdes », sont plus proches des cellules DC immatures avec la présence de marqueurs HLADR et CD123 mais l'absence du marqueur spécifique des cellules dendritiques, CD11c (O'Doherty *et al.*, 1994). D'autre part, leur incapacité de phagocytose leur ont plutôt permis d'être associées à une origine lymphoïde. Grouard et ses collaborateurs les ont ainsi appelées « cellules dendritiques plasmacytoïdes » (pDC) en 1997 (Grouard *et al.*, 1997).

Parallèlement, il a été montré que même si toutes les cellules sont capables de produire un antiviral puissant, l'interféron (IFN), après une infection virale, un type cellulaire présent dans le sang était capable de produire plus d'IFN que tous les autres types cellulaires : les cellules productrices d'interférons (IPC). Grâce à un phénotypage précis et une comparaison fine de la morphologie et de la réponse IFN des IPC et des pDC, ces deux types cellulaires ont pu être considérés comme similaires (Siegal *et al.*, 1999). Les pDC, qui représentent seulement 0,2 à 0,7 % des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC), ont la capacité de produire de grandes quantités d'IFN de type I (IFN-I), de 100 à 1000 fois plus que tous les autres types cellulaires, ce qui a permis de les caractériser comme des cellules « professionnelles » de la production d'interféron de type I.

Les pDC ont aussi pu être identifiées chez les souris selon les marqueurs suivants : CD11c^{int}, B220, LY6C, BST2, Siglec-H. Cependant, les pDC murines sont très hétérogènes et certaines populations peuvent exprimer le marqueur CD8 α et dans une moindre mesure CD4 (Naik *et al.*, 2005). Les pDC ont aussi été identifiées chez le primate (Coates *et al.*, 2003) et chez le rat (Hubert *et al.*, 2004).

Le phénotype des pDC humaines

Les pDC humaines n'expriment pas les marqueurs caractéristiques des lignées des autres cellules immunitaires. En effet, elles n'expriment pas les marqueurs de la lignée B (CD19, CD20, CD22), ni ceux des cellules NK (CD16, CD56, CD57), ni les marqueurs de cellules T (TCR, CD3, CD8, CD7, CD2), ni ceux des monocytes (CD14, CD16, CD11b, CD15) et ni enfin ceux des cellules myéloïdes (CD13, CD16, CD33, CD35). Même si elles expriment le CMH de classe II et quelques antigènes myéloïdes, elles n'expriment pas les principaux marqueurs de la lignée myéloïde tels que CD11b, CD11c ou CD14 (Grouard *et al.*, 1997; Dzionek *et al.*, 2002).

Les pDC humaines expriment le marqueur CD4 et aussi les marqueurs HLADR et CD123 (chaîne alpha du récepteur à l'IL-3, qui est un facteur de survie pour les pDC) (Olweus *et al.*, 1997) mais aussi CD45RA, CXCR4, CCR5 et CXCR3.

En tant que cellules professionnelles de la production d'IFN type I, les pDC ont un rôle central dans la réponse innée immunitaire, ce qui va induire l'expression de marqueurs membranaires d'activation (CD40) et de maturation (CD80, CD83 et CD86) ainsi que le marqueur de migration CCR7 à leur surface (Hardy *et al.*, 2007).

Les marqueurs caractéristiques des pDC

Les pDC sont caractérisées par des marqueurs membranaires présents uniquement sur ces dernières : la lectine BDCA-2 (*Blood DC Antigen 2*) et BDCA-4 (Dzionek *et al.*, 2001). La découverte de ces marqueurs a permis de caractériser plus facilement les pDC lors des études de sang. BDCA-2 est une lectine C de type II impliquée dans l'internalisation, le traitement et la présentation des antigènes ainsi que dans la régulation de la production de l'IFN de type I. D'autre part, BDCA-4, aussi appelée neuropiline-1 (NP-1) est un récepteur neuronal qui appartient à la famille des sémaphorines de classe 3 et du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). En plus de son rôle primordial dans la guidance de l'axone dans le système nerveux, BDCA-4 semble essentiel dans l'initiation de l'interaction entre cellules dendritiques conventionnelles (mDC) et des lymphocytes T dans la réponse immunitaire (MacDonald *et al.*, 2002). Il est important de noter qu'en culture, BDCA-4 peut aussi se retrouver sur les populations MoDC (DC dérivées de monocytes) et DC dérivées de CD34 mais aussi après 12 h sur des cellules CD11c+.

Il a aussi été montré plus récemment que l'ILT-7 constituait un récepteur spécifique des pDC humaines (Cao *et al.*, 2006). ILT-7 appartient à la famille des ILT (*immunoglobulin-like transcripts*), qui sont composés d'un domaine immunoglobuline extracellulaire capable d'interagir avec les ligands et d'un domaine intracellulaire qui leur confère une activité inhibitrice en passant par le complexe ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition*) ou une activité activatrice en utilisant le complexe ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation*). ILT7 forme un complexe avec le récepteur aux immunoglobulines de type E de haute affinité, les récepteurs aux immunoglobulines (Fc ϵ RI γ), ce qui permet la transduction du signal induit par ITAM et qui a donc pour conséquence la régulation négative de la production d'IFN-I.

D'autre part, il a été montré que les principaux marqueurs membranaires des pDC (CD4, BDCA-2 et BDCA-4 mais aussi CXCR4 et CCR5) sont régulés de façon négative après stimulation virale, notamment après l'activation par le VIH.

L'ontogénie et les origines des pDC

La signalisation du développement et de la régulation des pDC ainsi que leur origine ne sont pas totalement élucidées. En effet, certaines études tendent à suggérer que les pDC ont la capacité unique de se différencier à la fois à partir de cellules myéloïdes progénitrices en raison de la présence du récepteur IL-3R sur les pDC caractéristiques des progéniteurs précoces hématopoïétiques CD34⁺ et de cellules lymphoïdes progénitrices responsables de la formation des cellules lymphoïdes dont font partie les lymphocytes T, B, NK (Reizis *et al.*, 2011). Dans tous les cas, leur développement est basé sur l'expression de facteurs clés de la différenciation.

Il a été identifié trois stades de pré-pDC (stade I, II et III), chacun associé à un stade de plus en plus mature et caractérisé par la perte progressive de CD34 corrélée à l'augmentation de CD123 et HLADR (Naik *et al.*, 2005). Dès les premiers stades, les pDC expriment BDCA-4 alors que BDCA-2 apparaît plus tard. D'autre part, il a aussi été montré que durant les stades précoces de la différenciation, les pDC exprimaient à la fois les marqueurs de cellules progénitrices hématopoïétiques mais aussi de la lignée myéloïde qu'elles perdaient assez rapidement lors des étapes de maturation. Les pDC acquièrent leur fonction antivirale productrice d'IFN seulement en fin de stade III.

Localisation, migration et temps de vie des pDC

Les pDC se développent entièrement dans la moelle osseuse puis entrent dans le flux sanguin. Au stade quiescent, les pDC humaines sont présentes dans le thymus et dans tous les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, amygdale, rate, moelle, plaques de Peyer) (Okada *et al.*, 2003), mais il est difficile de les localiser dans les tissus périphériques. Cependant, il a été montré que les pDC étaient abondantes dans l'intestin (Wendland *et al.*, 2007) et joueraient donc un rôle important dans la détection précoce de pathogènes dans ces tissus périphériques. Les molécules associées aux pathogènes ou de médiateurs inflammatoires ont un rôle dramatique sur la migration des pDC. En effet, cela entraîne une accumulation des pDC dans les tissus d'où proviennent ces signaux et dans les ganglions lymphatiques correspondants. Elles sont aussi abondantes dans les ganglions lymphatiques enflammés (Cella *et al.*, 1999). L'accumulation simultanée des pDC dans les tissus infectés et dans les ganglions correspondants peut être interprétée comme une preuve de la migration des pDC, bien que celle-ci s'effectue plutôt tardivement (GeurtsvanKessel & Lambrecht, 2008). Le rôle migratoire des pDC est

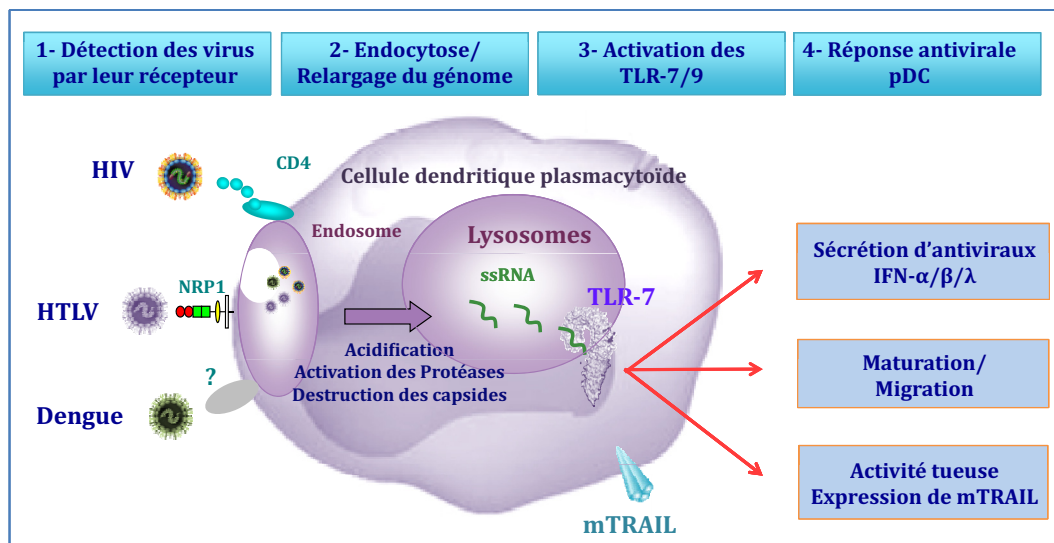


Fig. 1. Activation virale des cellules dendritiques plasmacytoïdes. L'activation se fait en plusieurs étapes. Tout d'abord le virus est reconnu par un récepteur membranaire ce qui déclenche l'endocytose. Les particules virales sont ensuite détruites dans les endosomes par suite d'une acidification et de l'activation des protéases. Le matériel génétique est alors relargué dans l'endosome qui contient TLR7 ou TLR9. Les TLR vont alors être activés et vont déclencher la réponse interféron, la production de cytokines inflammatoires et l'expression membranaire de TRAIL (mTRAIL).

plutôt assimilé à une fonction de présentation d'antigène et d'immunomodulation sur les sites infectés plutôt qu'à une fonction de transport d'antigène.

Pour se déplacer du sang vers les ganglions, les pDC répondent très fortement aux chimiokines. Après une stimulation virale ou par le ligand CD40, les pDC deviennent matures et expriment CCR7 de façon fonctionnelle pouvant ainsi répondre aux ligands CCL19 et CCL21 exprimés dans les constituants des organes lymphoïdes secondaires. Ces observations permettent de mieux comprendre la localisation des pDC autour des HEV (*High Endothelial Venules*) et des zones T des ganglions. Elles répondent de façon très efficace au ligand de CXCR4, CXCL12 (SDF-1), qui est exprimé dans les ganglions et les cellules tumorales. Les pDC pourraient donc migrer préférentiellement vers les organes lymphoïdes secondaires plutôt que vers les sites de l'inflammation (Penna *et al.*, 2001). Des infiltrations de pDC sont observées dans de nombreux tissus lors de pathologies cancéreuses, auto-immunes ou virales (Sozzani *et al.*, 2010).

Le rôle des pDC dans l'immunité innée après reconnaissance des pathogènes

En tant que cellules professionnelles de la production d'interféron, les pDC sont la première ligne de défense de l'immunité innée contre les pathogènes. Elles sont capables de s'activer, de murir et d'acquérir leur fonction de proAPC. Afin d'assurer la protection rapide et

efficace de notre organisme, les pDC sont capables de reconnaître les pathogènes *via* des récepteurs aux pathogènes (PRR) comme les *Toll-Like Receptors* (TLR) (figure 1). La capacité de détection des pDC est fortement restreinte aux ssRNA et dsDNA et ce profil de senseur leur confère une capacité mille fois supérieure aux autres types cellulaires à produire de l'interféron face aux infections virales (Siegal *et al.*, 1999). En effet, les pDC produisent très rapidement de très grandes quantités (1–2 unités par cellule soit 3 à 10 pg par cellule par 24 h) de tous les sous-types d'IFN de type I (IFN α , IFN β , IFN ϵ , IFN ω and IFN θ) (Ito *et al.*, 2007). De plus, il a été montré que les ARNm qui codent pour l'IFN-I représentent 60 % de tous les ARNm présents dans la cellule dans les 6 h qui suivent la stimulation (Ito *et al.*, 2006).

Hormis l'IFN de type I, les pDC sont capables de produire un grand nombre de cytokines telles que les ligands (C-C motifs) de chimiokines CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP β), CCL5 (RANTES), CXCL-9 (MIG), CXCL-10 (IP-10), CXCL-11 (I-TAC), CCL20 (MIP3 α) (Penna *et al.*, 2002), mais aussi des cytokines pro-inflammatoires de la voie de NF κ B telles que le TNF α , IL1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 mais très peu de IL-12 (Osawa *et al.*, 2006). Il a aussi été montré une production de l'interféron de type III ou lambda (IFN λ 1, IFN λ 2, IFN λ 3) (Coccia *et al.*, 2004). Ces derniers résultats indiquent que les pDC, en plus d'avoir des fonctions antivirales liées aux IFN-I, possèdent aussi un rôle pro-inflammatoire et chémo-attractant.

Les fonctions cytotoxiques des pDC

Les fonctions cytotoxiques des pDC passent par différentes voies de signalisation, indirectement par la sécrétion de l'IFN-I et directement par la voie du granzyme B (GrB) (Jahrsdorfer *et al.*, 2010). Le promoteur du ligand pro-apoptotique de la famille du TNF (TRAIL, TNFSF10, *Tumor Necrosis factor Apoptosis-Inducing Ligand*) possède un *Interferon Sensitive Response Element* (ISRE) et est induit par l'IFN-I produit par des pDC stimulées à travers les voies du récepteur à l'Interféron (IFNAR) et de PI3K. Ainsi, les pDC peuvent induire la mort des cellules infectées sensibles à TRAIL (comme par exemple les lymphocytes T CD4+ infectés par VIH-1 et tués par TRAIL) (Herbeuval *et al.*, 2005b; Herbeuval *et al.*, 2005c; Herbeuval *et al.*, 2006; Hardy *et al.*, 2007) et des cellules tumorales qui possèdent les récepteurs de mort de TRAIL (DR) (Drobits *et al.*, 2012). L'IFN-I peut aussi induire l'expression d'un autre ligand pro-apoptotique, le FASL, ce qui va induire la mort des cellules cibles (McNab *et al.*, 2015). Les propriétés cytotoxiques des pDC activées peuvent être régulées positivement par l'IL-3 dans des conditions inflammatoires. Les pDC humaines expriment constitutivement la protéase sérine granzyme B (GrB) (Jahrsdorfer *et al.*, 2010) mais pas la perforine.

Le rôle immunorégulateur des pDC

La plupart du temps, les pDC, activées par TLR7 ou TLR9, ont plutôt un rôle immunogène. Cependant, il a aussi été montré que les pDC stimulées pouvaient jouer un rôle tolérogène en promouvant une tolérance à l'encontre des cellules tumorales, des antigènes inoffensifs et des allo-antigènes. Les pDC sont attirées vers les cellules tumorales qui produisent de grandes quantités de SDF-1, et une fois dans cet environnement tumoral, les pDC vont induire la différenciation des lymphocytes T vers des lymphocytes T régulateurs (Treg), producteurs d'IL-10, plutôt que l'activation des lymphocytes T (Zou *et al.*, 2001a; Zou *et al.*, 2001b). Ce phénomène va promouvoir la tolérance au lieu de l'immunité antivirale. Le rôle tolérogène des pDC dépend en fait de leur localisation anatomique.

Les mécanismes utilisés par les pDC afin d'établir une tolérance ont maintenant été élucidés. Les pDC expriment l'enzyme immunorégulatrice IDO (indole-amine-2,3-dioxygénase), qui va promouvoir le catabolisme du tryptophane, en épuisant le stock de tryptophane nécessaire pour générer une réponse des lymphocytes T efficaces (Boasso *et al.*, 2007a). En plus de IDO, l'expression du ligand costimulateur inducible ICOS-L sur les pDC activées peut générer des Treg producteurs d'IL-10 à partir des lymphocytes T naïfs. La sécrétion d'IFN-I peut amplifier ce processus (Boasso *et al.*, 2007b).

La réponse antivirale des pDC après reconnaissance des pathogènes

Le système immunitaire est capable de reconnaître les motifs moléculaires associés aux pathogènes, les PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*). Les récepteurs responsables de cette reconnaissance sont donc appelés *Pattern Recognition Receptors* (PRR) (Medzhitov & Janeway, 1997). Parmi les PRR, il existe deux catégories :

- Des récepteurs membranaires ou endosomaux : les récepteurs de type Toll, les *Toll-Like Receptors* (TLR). Ce sont des récepteurs qui ont été très bien conservés dans l'évolution, homologues chez les mammifères du *Toll* initialement décrit chez la Drosophile, et qui sont des éléments importants de reconnaissance des pathogènes (Akira, 2006).
- Des récepteurs cytosoliques : les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires, les *Pattern Recognition Receptors*, les PRR. Ces récepteurs incluent la famille des RLR (*RIG-like Receptors*) (comprenant Mda5 (*Melanoma-differentiation-associated gene 5*) et RIG-I (*Retinoic acid-Inducible Gene I*)), la PKR (*double stranded RNA-dependent protéine kinase*) inducible par l'IFN et les NLR (*NOD-like Receptors*) (comprenant, entre autres, les protéines NOD (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain*)) (Janeway and Medzhitov, 2002; Medzhitov and Janeway, 2002). Il a aussi été démontré plus récemment qu'une nouvelle famille pouvait reconnaître les PAMP, les récepteurs *AIM-2 Like Receptors* (ALR) ainsi que la protéine adaptatrice STING (*STimulator of Interferon Genes*).

D'autre part, un récepteur supplémentaire a été identifié : le récepteur RAGE (*Receptor for Advanced Glycation Endproducts*), de la superfamille des immunoglobulines.

Les pDC, quant à elles, expriment principalement les TLR-7 et 9 à un niveau élevé, qui vont reconnaître respectivement les ARN simple brin et les ADN double brin (figure 1) (Kadowaki *et al.*, 2001; Krug *et al.*, 2001). Par ailleurs, les gènes codant pour les TLR sont positionnés à différents endroits du génome, mais certains sont regroupés (TLR7 et 8 sur le chromosome X par exemple).

Rôle des pDC et de l'IFN de type I dans la pathogénèse liée à l'infection par le VIH

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est associé à une activation généralisée et persistante du

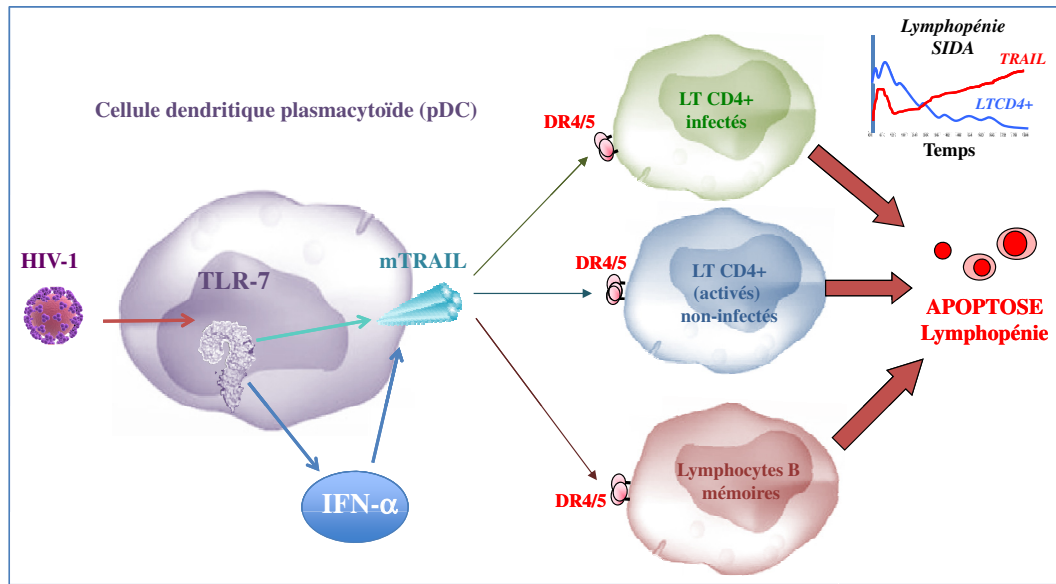


Fig. 2. Rôle des pDC dans la lymphopénie associée à l'infection par le VIH. Les pDC activées par le VIH expriment à leur surface le ligand proapoptotique TRAIL. Cette expression est probablement maintenue par la production autocrine d'IFN de type I par les pDC. Les pDC exprimant TRAIL vont induire l'apoptose des lymphocytes T CD4+ infectés qui expriment le récepteur de mort du TRAIL, DR5. Elles vont également induire la mort des lymphocytes T CD4+ non infectés mais qui ont eu un contact avec le VIH et qui expriment DR5. Enfin elles induisent la mort des lymphocytes B mémoires qui expriment les récepteurs de mort du TRAIL (DR4 et DR5).

système immunitaire (Tabb *et al.*, 2013). Cette activation chronique conduit finalement à l'épuisement du système immunitaire et à la lymphopénie. La pathogenèse liée à la phase chronique de l'infection par le VIH est complexe et encore mal élucidée, mais l'activation de cellules immunitaires innées par le VIH-1, les produits de translocation microbienne, l'activation des plaquettes sanguines et l'infection par d'autres virus en sont sans doute les principaux responsables (Mayne *et al.*, 2012). Bien que les IFN de type I possèdent des propriétés antivirales puissantes, les études récentes chez l'homme et l'animal démontrent un rôle essentiel des IFN dans l'activation chronique du système immunitaire et dans l'immuno-pathogénèse du VIH (Müller-Trutwin & Hosmalin, 2005; Herbeval & Shearer, 2007; Gougeon & Herbeval, 2012). Les niveaux d'IFN de type I sont en corrélation avec la progression de la maladie et peuvent contribuer à l'apoptose des lymphocytes T CD4+ non infectés en régulant l'expression de ligands apoptotiques de la famille du TNF comme le *TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand* (TRAIL) (Zhang *et al.*, 2001; Herbeval *et al.*, 2005a; Herbeval *et al.*, 2005b; Herbeval *et al.*, 2006; Huang *et al.*, 2006; Gasper-Smith *et al.*, 2008; Kuerten *et al.*, 2008; Sary *et al.*, 2009; Zhu *et al.*, 2011). Étant donné que les pDC sont les plus importantes productrices d'IFN de type I, l'hyper-activation de ces cellules peut conduire à une mort cellulaire massive et à la progression vers la phase SIDA (figure 2). D'ailleurs,

il a été démontré que les femmes, dont les pDC produisent de plus grandes quantités d'IFN de type I lors de l'infection par le VIH, progressent plus vite que les hommes à charge virale égale (Meier *et al.*, 2009; Altfeld & Gale, 2015). Il a également été démontré que les pDC exprimant TRAIL étaient au contact de lymphocytes T CD4+ en apoptose dans les amygdales de patients infectés par le VIH, contrairement aux donneurs sains (Sary *et al.*, 2009).

Les études chez le singe infecté par le SIV soulignent également un rôle délétère des pDC et de l'IFN de type I dans l'activation chronique du système immunitaire (Benlahrech & Patterson, 2011; Benlahrech *et al.*, 2012). Après l'infection par le SIV, les macaques (qui progressent vers la phase SIDA) et les singes verts africains (qui ne progressent pas vers la phase SIDA) ont une réponse immunitaire innée aiguë avec une production massive d'IFN de type I et d'ISG. Cependant, chez les singes ne développant pas de SIDA (singe vert) les productions d'IFN et d'ISG diminuent rapidement après la phase aiguë, alors que chez le macaque, ces productions restent soutenues pendant la phase chronique de la maladie (Diop *et al.*, 2008; Jacquelin *et al.*, 2009).

La réponse innée contre le VIH est caractérisée par l'expression chronique des *IFN Stimulating Genes* (ISG), accompagnée par une expression accrue de facteurs pro-apoptotiques, ainsi que des marqueurs d'activation des cellules (Altfeld & Gale, 2015;

Doyle *et al.*, 2015). La production chronique d'IFN de type I est associée à l'épuisement des lymphocytes T, en plus de leur apoptose. L'épuisement des cellules T se caractérise par la présence de cellules T dysfonctionnelles qui expriment des marqueurs d'épuisement dont PD-1 et CTLA-4 (Boasso *et al.*, 2006, 2008; Hryniewicz *et al.*, 2006; Boasso and Shearer, 2008; Cecchinato *et al.*, 2008). Récemment, il a été montré que le blocage de PD-1 supprime durablement l'activation immune en inhibant l'expression des produits de transcription associés à la signalisation de l'IFN de type I dans le sang et le tissu colorectal de macaques rhésus infectés par le SIV (Velu *et al.*, 2009; Titanji *et al.*, 2010; Dyavar Shetty *et al.*, 2012). Une équipe a récemment décrit un phénotype d'hyperréactivité des pDC humaines au VIH-1, pouvant ainsi expliquer les niveaux persistants d'IFN de type I lors de l'infection par le VIH (O'Brien *et al.*, 2011). Les pDC activées par le VIH expriment constitutivement des niveaux plus élevés du facteur de transcription IRF-7 qui régule la production d'IFN-alpha dans les pDC (Guiducci *et al.*, 2008). *Ex vivo*, des études confirment le phénotype décrit par O'Brien *et al.* (O'Brien *et al.*, 2013). En effet, les pDC isolées à partir de sang et de tissus lymphoïdes montrent une prédisposition à produire de très grandes quantités d'IFN en réponse au VIH (Herbeuval *et al.*, 2006; O'Brien *et al.*, 2011).

Conclusion et perspectives

Par conséquent, il paraît de plus en plus évident que les pDC sont une source persistante d'IFN- α *in vivo* pendant la phase chronique de l'infection par le VIH et pourraient contribuer à l'activation constante du système immunitaire (figure 2). Des travaux récents ont d'ailleurs démontré que lors de l'infection de souris par le virus de chorioméningite lymphocytaire (LCMV), la persistance de la production d'IFN- α contribue à la pathogénicité liée à cette infection (Teijaro *et al.*, 2013; Wilson *et al.*, 2013). Dans ces deux études, le blocage des IFN de type I induit une diminution de l'activation immunitaire, une restauration de l'architecture du tissu lymphoïde, et le contrôle et la clairance virale améliorés d'une manière CD4+ T-cell-dépendante (Teijaro *et al.*, 2013; Wilson *et al.*, 2013). Ces observations soulignent encore les contributions immunorégulatrices centrales et multiformes de l'IFN de type I dans les infections virales chroniques. Des études futures sont nécessaires pour déterminer si le blocage direct ou indirect de l'IFN en ciblant les pDC représente une stratégie thérapeutique envisageable (Wilson & Brooks, 2013).

Ainsi, parce que la surproduction des IFN de type I par les pDC conduit à l'activation chronique du système immunitaire et parce que les pDC expriment

TRAIL sous exposition au VIH (figure 2), cibler les pDC pendant la phase chronique de la maladie peut représenter une nouvelle approche thérapeutique pour réduire la mortalité des cellules immunitaires chez les patients résistants à la trithérapie (Ries *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2014).

Références

- Akira, S. (2006). TLR signaling. *Curr Top Microbiol Immunol*, 311, 1-16.
- Altfeld, M., and Gale, M., Jr. (2015). Innate immunity against HIV-1 infection. *Nat Immunol*, 16, 554-562.
- Benlahrech, A., and Patterson, S. (2011). HIV-1 infection and induction of interferon alpha in plasmacytoid dendritic cells. *Curr Opin HIV AIDS*, 6, 373-378.
- Benlahrech, A., Yasmin, A., Westrop, S.J., Coleman, A., Herasimtschuk, A., Page, E., Kelleher, P., Gotch, F., Imami, N., and Patterson, S. (2012). Dysregulated immunophenotypic attributes of plasmacytoid but not myeloid dendritic cells in HIV-1 infected individuals in the absence of highly active anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol*, 170, 212-221.
- Boasso, A., and Shearer, G.M. (2008). Chronic innate immune activation as a cause of HIV-1 immunopathogenesis. *Clin Immunol*, 126, 235-242.
- Boasso, A., Vaccari, M., Nilsson, J., Shearer, G.M., Andersson, J., Cecchinato, V., Chougnet, C., and Franchini, G. (2006). Do regulatory T-cells play a role in AIDS pathogenesis? *AIDS Rev*, 8, 141-147.
- Boasso, A., Herbeuval, J.P., Hardy, A.W., Anderson, S.A., Dolan, M.J., Fuchs, D., and Shearer, G.M. (2007a). HIV inhibits CD4+ T-cell proliferation by inducing indoleamine 2,3-dioxygenase in plasmacytoid dendritic cells. *Blood*, 109, 3351-3359.
- Boasso, A., Vaccari, M., Hryniewicz, A., Fuchs, D., Nacs, J., Cecchinato, V., Andersson, J., Franchini, G., Shearer, G.M., and Chougnet, C. (2007b). Regulatory T-cell markers, indoleamine 2,3-dioxygenase, and virus levels in spleen and gut during progressive simian immunodeficiency virus infection. *J Virol*, 81, 11593-11603.
- Boasso, A., Hardy, A.W., Landay, A.L., Martinson, J.L., Anderson, S.A., Dolan, M.J., Clerici, M., and Shearer, G.M. (2008). PDL-1 upregulation on monocytes and T cells by HIV via type I interferon: restricted expression of type I interferon receptor by CCR5-expressing leukocytes. *Clin Immunol*, 129, 132-144.
- Cao, W., Rosen, D.B., Ito, T., Bover, L., Bao, M., Watanabe, G., Yao, Z., Zhang, L., Lanier, L.L., and Liu, Y.J. (2006). Plasmacytoid dendritic cell-specific receptor ILT7-Fc epsilonRI gamma inhibits Toll-like receptor-induced interferon production. *J Exp Med*, 203, 1399-1405.
- Cecchinato, V., Trynieszewska, E., Ma, Z.M., Vaccari, M., Boasso, A., Tsai, W.P., Petrovas, C., Fuchs, D., Heraud, J.M., Venzon, D., Shearer, G.M., Koup, R.A., Lowy, I., Miller, C.J., and Franchini, G. (2008).

- Immune activation driven by CTLA-4 blockade augments viral replication at mucosal sites in simian immunodeficiency virus infection. *J Immunol*, 180, 5439-5447.
- Cella, M., Jarrossay, D., Facchetti, F., Aleardi, O., Nakajima, H., Lanzavecchia, A., and Colonna, M. (1999). Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat Med*, 5, 919-923.
- Coates, P.T., Barratt-Boyes, S.M., Zhang, L., Donnenberg, V.S., O'Connell, P.J., Logar, A.J., Duncan, F.J., Murphey-Corb, M., Donnenberg, A.D., Morelli, A.E., Maliszewski, C.R., and Thomson, A.W. (2003). Dendritic cell subsets in blood and lymphoid tissue of rhesus monkeys and their mobilization with Flt3 ligand. *Blood*, 102, 2513-2521.
- Coccia, E.M., Severa, M., Giacomini, E., Monneron, D., Remoli, M.E., Julkunen, I., Cella, M., Lande, R., and Uze, G. (2004). Viral infection and Toll-like receptor agonists induce a differential expression of type I and lambda interferons in human plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells. *Eur J Immunol*, 34, 796-805.
- Diop, O.M., Ploquin, M.J., Mortara, L., Faye, A., Jacquelin, B., Kunkel, D., Lebon, P., Butor, C., Hosmalin, A., Barré-Sinoussi, F., and Müller-Trutwin M.C. (2008). Plasmacytoid dendritic cell dynamics and alpha interferon production during Simian immunodeficiency virus infection with a nonpathogenic outcome. *J Virol*, 82, 5145-5152.
- Doyle, T., Goujon, C., and Malim, M.H. (2015). HIV-1 and interferons: who's interfering with whom? *Nat Rev Microbiol*, 13, 403-413.
- Drobits, B., Holcman, M., Amberg, N., Swiecki, M., Grundtner, R., Hammer, M., Colonna, M., and Sibilica, M. (2012). Imiquimod clears tumors in mice independent of adaptive immunity by converting pDCs into tumor-killing effector cells. *J Clin Invest*, 122, 575-585.
- Dyavar Shetty, R., Velu, V., Titanji, K., Bosinger, S.E., Freeman, G.J., Silvestri, G., and Amara, R.R. (2012). PD-1 blockade during chronic SIV infection reduces hyperimmune activation and microbial translocation in rhesus macaques. *J Clin Invest*, 122, 1712-1716.
- Dzionek, A., Sohma, Y., Nagafune, J., Cella, M., Colonna, M., Facchetti, F., Gunther, G., Johnston, I., Lanzavecchia, A., Nagasaka, T., Okada, T., Vermi, W., Winkels, G., Yamamoto, T., Zysk, M., Yamaguchi, Y., and Schmitz, J. (2001). BDCA-2, a novel plasmacytoid dendritic cell-specific type II C-type lectin, mediates antigen capture and is a potent inhibitor of interferon alpha/beta induction. *J Exp Med*, 194, 1823-1834.
- Dzionek, A., Inagaki, Y., Okawa, K., Nagafune, J., Rock, J., Sohma, Y., Winkels, G., Zysk, M., Yamaguchi, Y., and Schmitz, J. (2002). Plasmacytoid dendritic cells: from specific surface markers to specific cellular functions. *Hum Immunol*, 63, 1133-1148.
- Facchetti, F., and Vergoni, F. (2000). The plasmacytoid monocyte: from morphology to function. *Adv Clin Pathol*, 4, 187-190.
- Facchetti, F., de Wolf-Peeters, C., Mason, D.Y., Pulford, K., van den Oord, J.J., and Desmet, V.J. (1988). Plasmacytoid T cells. Immunohistochemical evidence for their monocyte/macrophage origin. *Am J Pathol*, 133, 15-21.
- Facchetti, F., Vermi, W., Mason, D., and Colonna, M. (2003). The plasmacytoid monocyte/interferon producing cells. *Virchows Arch*, 443, 703-717.
- Feller, A.C., Parwaresch, M.R., and Lennert, K. (1983). Subtyping of chronic lymphocytic leukemia of T-type by dipeptidylaminopeptidase IV (DAP IV), monoclonal antibodies, and Fc-receptors. *Cancer*, 52, 1609-1612.
- Gasper-Smith, N., Crossman, D.M., Whitesides, J.F., Mensali, N., Ottinger, J.S., Plonk, S.G., Moody, M.A., Ferrari, G., Weinhold, K.J., Miller, S.E., Reich, C.F. 3rd, Qin, L., Self, S.G., Shaw, G.M., Denny, T.N., Jones, L.E., Pisetsky, D.S., and Haynes, B.F. (2008). Induction of plasma (TRAIL), TNFR-2, Fas ligand, and plasma microparticles after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: implications for HIV-1 vaccine design. *J Virol*, 82, 7700-7710.
- GeurtsvanKessel, C.H., and Lambrecht, B.N. (2008). Division of labor between dendritic cell subsets of the lung. *Mucosal Immunol*, 1, 442-450.
- Gougeon, M.L., and Herbeval, J.P. (2012). IFN-alpha and TRAIL: a double edge sword in HIV-1 disease? *Exp Cell Res*, 318, 1260-1268.
- Grouard, G., Risoan, M.C., Filgueira, L., Durand, I., Banchereau, J., and Liu, Y.J. (1997). The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand. *J Exp Med*, 185, 1101-1111.
- Guiducci, C., Ghirelli, C., Marloie-Provost, M.A., Matray, T., Coffman, R.L., Liu, Y.J., Barrat, F.J., and Soumelis, V. (2008). PI3K is critical for the nuclear translocation of IRF-7 and type I IFN production by human plasmacytoid dendritic cells in response to TLR activation. *J Exp Med*, 205, 315-322.
- Hardy, A.W., Graham, D.R., Shearer, G.M., and Herbeval, J.P. (2007). HIV turns plasmacytoid dendritic cells (pDC) into TRAIL-expressing killer pDC and down-regulates HIV coreceptors by Toll-like receptor 7-induced IFN-alpha. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104, 17453-17458.
- Herbeval, J.P., Boasso, A., Grivel, J.C., Hardy, A.W., Anderson, S.A., Dolan, M.J., Chougnnet, C., Lifson, J.D., and Shearer, G.M. (2005a). TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in HIV-1-infected patients and its in vitro production by antigen-presenting cells. *Blood*, 105, 2458-2464.
- Herbeval, J.P., Grivel, J.C., Boasso, A., Hardy, A.W., Chougnnet, C., Dolan, M.J., Yagita, H., Lifson, J.D., and Shearer, G.M. (2005b). CD4+ T-cell death induced by infectious and noninfectious HIV-1: role of type 1 interferon-dependent, TRAIL/DR5-mediated apoptosis. *Blood*, 106, 3524-3531.
- Herbeval, J.P., Hardy, A.W., Boasso, A., Anderson, S.A., Dolan, M.J., Dy, M., and Shearer, G.M. (2005c).

- Regulation of TNF-related apoptosis-inducing ligand on primary CD4+ T cells by HIV-1: role of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 13974-13979.
- Herbeuval, J.P., Nilsson, J., Boasso, A., Hardy, A.W., Kruhlak, M.J., Anderson, S.A., Dolan, M.J., Dy, M., Andersson, J., and Shearer, G.M. (2006). Differential expression of IFN- α and TRAIL/DR5 in lymphoid tissue of progressor versus nonprogressor HIV-1-infected patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103, 7000-7005.
- Herbeuval, J.P., and Shearer, G.M. (2007). HIV-1 immunopathogenesis: how good interferon turns bad. *Clin Immunol*, 123, 121-128.
- Hryniewicz, A., Boasso, A., Edghill-Smith, Y., Vaccari, M., Fuchs, D., Venzon, D., Nacsa, J., Betts, M.R., Tsai, W.P., Héraud, J.M., Beer, B., Blanset, D., Chougnet, C., Lowy, I., Shearer, and G.M., Franchini, G. (2006). CTLA-4 blockade decreases TGF- β , IDO, and viral RNA expression in tissues of SIVmac251-infected macaques. *Blood*, 108, 3834-3842.
- Huang, Y., Erdmann, N., Peng, H., Herek, S., Davis, J.S., Luo, X., Ikezu, T., and Zheng, J. (2006). TRAIL-mediated apoptosis in HIV-1-infected macrophages is dependent on the inhibition of Akt-1 phosphorylation. *J Immunol*, 177, 2304-2313.
- Hubert, F.X., Voisine, C., Louvet, C., Heslan, M., and Josien, R. (2004). Rat plasmacytoid dendritic cells are an abundant subset of MHC class II+ CD4+CD11b-OX62- and type I IFN-producing cells that exhibit selective expression of Toll-like receptors 7 and 9 and strong responsiveness to CpG. *J Immunol*, 172, 7485-7494.
- Ito, T., Kanzler, H., Duramad, O., Cao, W., and Liu, Y.J. (2006). Specialization, kinetics, and repertoire of type I interferon responses by human plasmacytoid dendritic cells. *Blood*, 107, 2423-2431.
- Ito, T., Yang, M., Wang, Y.H., Lande, R., Gregorio, J., Perng, O.A., Qin, X.F., Liu, Y.J., and Gilliet, M. (2007). Plasmacytoid dendritic cells prime IL-10-producing T regulatory cells by inducible costimulator ligand. *J Exp Med*, 204, 105-115.
- Jacquelin, B., Mayau, V., Targat, B., Liovat, A.S., Kunkel, D., Petitjean, G., Dillies, M.A., Roques, P., Butor, C., Silvestri, G., Giavedoni, L.D., Lebon, P., Barré-Sinoussi, F., Benecke, A., and Müller-Trutwin, M.C. (2009). Nonpathogenic SIV infection of African green monkeys induces a strong but rapidly controlled type I IFN response. *J Clin Invest*, 119, 3544-3555.
- Jahrsdorfer, B., Vollmer, A., Blackwell, S.E., Maier, J., Sontheimer, K., Beyer, T., Mandel, B., Lunov, O., Tron, K., Nienhaus, G.U., Simmet, T., Debatin, K.M., Weiner, G.J., and Fabricius, D. (2010). Granzyme B produced by human plasmacytoid dendritic cells suppresses T-cell expansion. *Blood*, 115, 1156-1165.
- Janeway, C.A., Jr., and Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 20, 197-216.
- Kadowaki, N., Ho, S., Antonenko, S., Malefyt, R.W., Kastelein, R.A., Bazan, F., and Liu, Y.J. (2001). Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J Exp Med*, 194, 863-869.
- Krug, A., Towarowski, A., Britsch, S., Rothenfusser, S., Hornung, V., Bals, R., Giese, T., Engelmann, H., Endres, S., Krieg, A.M., and Hartmann G. (2001). Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD40 ligand to induce high amounts of IL-12. *Eur J Immunol*, 31, 3026-3037.
- Kuerten, S., Asaad, R.J., Schoenberger, S.P., Angelov, D.N., Lehmann, P.V., and Tary-Lehmann, M. (2008). The TRAIL of helpless CD8+ T cells in HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 24, 1175-1183.
- Lennert, K., and Remmele, W. (1958). [Measurement of the cell nucleus in the lymph node cells of man. II. Reticulum cells and endothelial cells]. *Acta Haematol*, 20, 301-317.
- Li, G., Cheng, M., Nunoya, J., Cheng, L., Guo, H., Yu, H., Liu, Y.J., Su, L., and Zhang, L. (2014). Plasmacytoid dendritic cells suppress HIV-1 replication but contribute to HIV-1 induced immunopathogenesis in humanized mice. *PLoS Pathog*, 10, e1004291.
- MacDonald, K.P., Munster, D.J., Clark, G.J., Dzionek, A., Schmitz, J., and Hart, D.N. (2002). Characterization of human blood dendritic cell subsets. *Blood*, 100, 4512-4520.
- Mayne, E., Funderburg, N.T., Sieg, S.F., Asaad, R., Kalinowska, M., Rodriguez, B., Schmaier, A.H., Stevens, W., and Lederman, M.M. (2012). Increased platelet and microparticle activation in HIV infection: upregulation of P-selectin and tissue factor expression. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 59, 340-346.
- McNab, F., Mayer-Barber, K., Sher, A., Wack, A., and O'Garra, A. (2015). Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol*, 15, 87-103.
- Medzhitov, R., and Janeway, C.A., Jr. (1997). Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol*, 9, 4-9.
- Medzhitov, R., and Janeway, C.A., Jr. (2002). Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*, 296, 298-300.
- Meier, A., Chang, J.J., Chan, E.S., Pollard, R.B., Sidhu, H.K., Kulkarni, S., Wen, T.F., Lindsay, R.J., Orellana, L., Mildvan, D., Bazner, S., Streeck, H., Alter, G., Lifson, J.D., Carrington, M., Bosch, R.J., Robbins, G.K., and Altfeld, M. (2009). Sex differences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat Med*, 15, 955-959.
- Müller-Trutwin, M., and Hosmalin, A. (2005). Role for plasmacytoid dendritic cells in anti-HIV innate immunity. *Immunol Cell Biol*, 83, 578-583.
- Naik, S.H., Corcoran, L.M., and Wu, L. (2005). Development of murine plasmacytoid dendritic cell subsets. *Immunol Cell Biol*, 83, 563-570.
- O'Doherty, U., Peng, M., Gezelter, S., Swiggard, W.J., Betjes, M., Bhardwaj, N., and Steinman, R.M. (1994). Human blood contains two subsets of dendritic cells, one immunologically mature and the other immature. *Immunology*, 82, 487-493.

- O'Brien, M., Manches, O., Sabado, R.L., Baranda, S.J., Wang, Y., Marie, I., Rolnitzky, L., Markowitz, M., Margolis, D.M., Lévy, D., and Bhardwaj, N. (2011). Spatiotemporal trafficking of HIV in human plasmacytoid dendritic cells defines a persistently IFN-alpha-producing and partially matured phenotype. *J Clin Invest*, 121, 1088-1101.
- O'Brien, M., Manches, O., and Bhardwaj, N. (2013). Plasmacytoid dendritic cells in HIV infection. *Adv Exp Med Biol*, 762, 71-107.
- Okada, T., Lian, Z.X., Naiki, M., Ansari, A.A., Ikehara, S., and Gershwin, M.E. (2003). Murine thymic plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol*, 33, 1012-1019.
- Olweus, J., BitMansour, A., Warnke, R., Thompson, P.A., Carballido, J., Picker, L.J., and Lund-Johansen, F. (1997). Dendritic cell ontogeny: a human dendritic cell lineage of myeloid origin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94, 12551-12556.
- Osawa, Y., Iho, S., Takauji, R., Takatsuka, H., Yamamoto, S., Takahashi, T., Horiguchi, S., Urasaki, Y., Matsuki, T., and Fujieda, S. (2006). Collaborative action of NF-kappaB and p38 MAPK is involved in CpG DNA-induced IFN-alpha and chemokine production in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*, 177, 4841-4852.
- Penna, G., Sozzani, S., and Adorini, L. (2001). Cutting edge: selective usage of chemokine receptors by plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*, 167, 1862-1866.
- Penna, G., Vulcano, M., Sozzani, S., and Adorini, L. (2002). Differential migration behavior and chemokine production by myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Hum Immunol*, 63, 1164-1171.
- Reizis, B., Colonna, M., Trinchieri, G., Barrat, F., and Gilliet, M. (2011). Plasmacytoid dendritic cells: one-trick ponies or workhorses of the immune system? *Nat Rev Immunol*, 11, 558-565.
- Ries, M., Pritschet, K., and Schmidt, B. (2012). Blocking type I interferon production: a new therapeutic option to reduce the HIV-1-induced immune activation. *Clin Dev Immunol*, 2012, 534929.
- Siegal, F.P., Kadowaki, N., Shodell, M., Fitzgerald-Bocarsly, P.A., Shah, K., Ho, S., Antonenko, S., and Liu, Y.J. (1999). The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science*, 284, 1835-1837.
- Sozzani, S., Vermi, W., Del Prete, A., and Facchetti, F. (2010). Trafficking properties of plasmacytoid dendritic cells in health and disease. *Trends Immunol*, 31, 270-277.
- Stary, G., Klein, I., Kohlhöfer, S., Koszik, F., Scherzer, T., Mullauer, L., Quendler, H., Kohrgruber, N., and Stingl, G. (2009). Plasmacytoid dendritic cells express TRAIL and induce CD4+ T-cell apoptosis in HIV-1 viremic patients. *Blood*, 114, 3854-3863.
- Tabb, B., Morcock, D.R., Trubey, C.M., Quinones, O.A., Hao, X.P., Smedley, J., Macallister, R., Piatak, M., Jr., Harris, L.D., Paiardini, M., Silvestri G, Brenchley JM, Alvord WG, Lifson JD, and Estes JD. (2013). Reduced inflammation and lymphoid tissue immunopathology in rhesus macaques receiving anti-tumor necrosis factor treatment during primary simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 207, 880-892.
- Tejaro, J.R., Ng, C., Lee, A.M., Sullivan, B.M., Sheehan, K.C., Welch, M., Schreiber, R.D., de la Torre, J.C., and Oldstone, M.B. (2013). Persistent LCMV infection is controlled by blockade of type I interferon signaling. *Science*, 340, 207-211.
- Titanji, K., Velu, V., Chennareddi, L., Vijay-Kumar, M., Gewirtz, A.T., Freeman, G.J., and Amara, R.R. (2010). Acute depletion of activated memory B cells involves the PD-1 pathway in rapidly progressing SIV-infected macaques. *J Clin Invest*, 120, 3878-3890.
- Velu, V., Titanji, K., Zhu, B., Husain, S., Pladevega, A., Lai, L., Vanderford, T.H., Chennareddi, L., Silvestri, G., Freeman, G.J., Ahmed, R., and Amara, R.R. (2009). Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade. *Nature*, 458, 206-210.
- Wendland, M., Czeloth, N., Mach, N., Malissen, B., Kremmer, E., Pabst, O., and Forster, R. (2007). CCR9 is a homing receptor for plasmacytoid dendritic cells to the small intestine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104, 6347-6352.
- Wilson, E.B., and Brooks, D.G. (2013). Decoding the complexity of type I interferon to treat persistent viral infections. *Trends Microbiol*, 21, 634-640.
- Wilson, E.B., Yamada, D.H., Elsaesser, H., Herskovitz, J., Deng, J., Cheng, G., Aronow, B.J., Karp, C.L., and Brooks, D.G. (2013). Blockade of chronic type I interferon signaling to control persistent LCMV infection. *Science*, 340, 202-207.
- Zhang, M., Li, X., Pang, X., Ding, L., Wood, O., Clouse, K., Hewlett, I., and Dayton, A.I. (2001). Identification of a potential HIV-induced source of bystander-mediated apoptosis in T cells: upregulation of trail in primary human macrophages by HIV-1 tat. *J Biomed Sci*, 8, 290-296.
- Zhu, D.M., Shi, J., Liu, S., Liu, Y., and Zheng, D. (2011). HIV infection enhances TRAIL-induced cell death in macrophage by down-regulating decoy receptor expression and generation of reactive oxygen species. *PLoS One*, 6, e18291.
- Zou, W., Borvak, J., Wei, S., Isaeva, T., Curiel, D.T., and Curiel, T.J. (2001a). Reciprocal regulation of plasmacytoid dendritic cells and monocytes during viral infection. *Eur J Immunol*, 31, 3833-3839.
- Zou, W., Machelon, V., Coulomb-L'Hermin, A., Borvak, J., Nome, F., Isaeva, T., Wei, S., Krzysiek, R., Durand-Gassel, I., Gordon, A., Pustilnik, T., Curiel, D.T., Galanaud, P., Capron, F., Emilie, D., and Curiel, T.J. (2001b). Stromal-derived factor-1 in human tumors recruits and alters the function of plasmacytoid precursor dendritic cells. *Nat Med*, 7, 1339-1346.