

Biogénesis del fagolisosoma micobacteriano y su papel en el procesamiento y presentación del antígeno

KAREN BOBADILLA-LOZOYA*

BRUNO RIVAS-SANTIAGO†

EDUARDO SADA-DÍAZ*

MARTHA TORRES-ROJAS*

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

† Unidad de Investigación Médica Zacatecas, IMSS.
Trabajo recibido: 10-VII-2008; aceptado: 26-VI-2009
Conflicto de intereses: Ninguno

RESUMEN

56

Mycobacterium tuberculosis (M.tb) es un patógeno intracelular que logra sobrevivir en los macrófagos del huésped. M.tb es fagocitado mediante receptores de la membrana celular, como los receptores del complemento 1 (CR1), de manosa, de fibrina, etc.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, fagosoma, procesamiento antigénico, presentación antigénica.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, phagosome, antigen processing, antigen presentation.

Una vez que M.tb es fagocitado se inicia un reordenamiento de membranas para formar el fagosoma, el organelo intracelular donde M.tb sobrevive y donde proteínas micobacterianas son procesadas para unirse a las proteínas de MHC clase II en los compartimentos endosomales, y ser presentadas a nivel de la membrana celular y activar a las células T CD4⁺. Recientemente se ha descrito que el fagosoma no es sólo el sitio de degradación de antígenos, sino que es también un organelo competente donde los complejos péptidos-MHC-II se forman. Evidencias experimentales han mostrado que M.tb viva disminuye la formación de estos complejos en el fagosoma, pero se desconocen los mecanismos que determinan el sitio de formación de los complejos péptidos-MHC-II y sus implicaciones biológicas.

ABSTRACT

Mycobacterium tuberculosis (M.tb) is an intracellular pathogen that survives within host macrophages. M.tb is phagocytosed by receptors on the cell membrane such as the CR1 complement receptor, mannose receptor, fibrin receptor, etc. Once M.tb is phagocytosed, a rearrangement of membranes occurs to form the phagosome. The phagosome is an intracellular organelle where M.tb survives and where mycobacterial proteins are processed to bind to MHC class II proteins in endosomal compartments, so they can be presented at the cell membrane and activate CD4⁺ T cells. It has been recently described that phagosome is not just the site of antigen degradation; it is also a competent organelle where peptide-MHC-II complexes are formed. Experimental evidences have shown that live M.tb decreases formation of these complexes in the phagosome, but the exact mechanism that determines the site of formation of the peptide-MHC-II complexes and its biological implications are unknown.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) continúa representando un problema de salud pública en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el 2008 se produjeron 8.8 millones de casos de TB y 1.7 millones de muertes por su causa.¹

Actualmente, la BCG (Bacilo Calmette-Guérin) es la única vacuna disponible; sin embargo, en diferentes regiones geográficas su eficacia varía desde 0 hasta 80%.² Por otro lado, el desarrollo de una vacuna que confiera mayor protección se encuentra limitado debido a nuestro conocimiento incompleto sobre los mecanismos celulares y moleculares que participan en la generación de una respuesta inmune protectora.

El agente causal de la TB, *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*) es un patógeno intracelular, el cual es fagocitado por células fagocíticas profesionales tales como macrófagos y células dendríticas.³ Una gran variedad de receptores promueven la fagocitosis de *M.tb*, como receptores de complemento CR1, CR3 y CR4, receptor de manosa, receptor carroñero tipo A (*scavenger*), entre otros.⁴

Después de la fagocitosis, *M.tb* reside en vesículas fagosomales derivadas de la membrana plasmática del macrófago, siendo en el fagosoma donde se inicia el procesamiento antigénico de *M.tb* por acción de las enzimas lisosomales que el fagosoma adquiere durante el proceso de maduración fagosomal.³ Mientras la mayoría de los fagosomas bacterianos continúan con un proceso de acidificación y maduración, *M.tb* inhibe este proceso.⁵⁻⁷ Al inhibir el proceso de maduración fagosomal *M.tb* no sólo inhibe la acción bactericida del macrófago, sino que también el procesamiento antigénico, mecanismo importante para la presentación antigénica y activación de células T.⁸⁻¹⁰

Se ha demostrado que las células T CD4⁺ son importantes para el control de la infección por *M.tb* en modelos animales y humanos, y son activadas cuando antígenos micobacterianos son procesados y presentados por el complejo principal de histocompatibilidad clase II (MHC-II).^{11,12} Por lo tanto, el procesamiento de antígenos micobacterianos es un paso importante en la generación de una respuesta inmune protectora hacia la TB.

FAGOCITOSIS DE *M. tuberculosis*

La fagocitosis es una forma especializada de endocitosis, en la que microorganismos o partículas relativamente grandes son internalizados en una vesícula denominada fagosoma.¹³

La fagocitosis de *M.tb* involucra la participación de receptores, como los de complemento CR1, CR3 y CR4, Fc, manosa, carroñeros tipo A (*scavenger*), proteína surfactante, entre otros.^{4,14-16}

La importancia de los receptores del complemento en la fagocitosis de *M.tb* se ha demostrado en experimentos con macrófagos y monocitos humanos, donde el bloqueo de CR3 disminuye la adherencia y fagocitosis de *M.tb* hasta en un 80%.¹⁷

Shorey JS *et ál*,¹⁸ describieron que *M.tb* activa la vía clásica del complemento por medio de la unión a C2a, aún en ausencia de C4b, mecanismo que facilita su entrada a un microambiente bajo de opsoninas, como el pulmón.

Se ha descrito que las rutas para la internalización de *M.tb* podrían establecer una diferencia en la transducción de la señal a nivel intracelular, la activación de la respuesta inmune y la supervivencia de *M.tb* intracelular. Así, Aderem A *et ál*,¹⁹ reportaron que la fagocitosis de *M.tb* a través de los receptores Fc γ está directamente ligada a una respuesta inflamatoria. Mientras que Pasula R *et ál*,^{20,21} demostraron que la fagocitosis de *M.tb* por medio del receptor de la proteína de surfactante A, en los macrófagos alveolares suprime a los intermediarios reactivos del nitrógeno, mecanismo con actividad micobacteriana en modelos murinos. A su vez, Schlesinger LS *et ál*,²² describieron que la fagocitosis de cepas virulentas de *M.tb* involucra a los receptores de manosa.

En el modelo de ratón se demostró que el bloqueo de los receptores de complemento y de manosa no inhibe la fagocitosis de *M.tb*, demostrando que se internaliza por medio de otros receptores, como p.ej., los receptores *scavenger*.²³

BIOGÉNESIS DEL FAGOSOMA Y EL FAGOSOMA MICOBACTERIANO

Después de la fagocitosis de *M.tb* se inicia la formación del fagolisosoma, que tiene como finali-

dad la muerte del microorganismo y la degradación de su contenido.^{24,25} Este proceso se realiza por la adquisición de enzimas lisosomales mediante un complejo proceso de maduración caracterizado por la fusión secuencial con endosomas, y finalmente con lisosomas.^{26,27}

Los fagosomas que contienen partículas inertes continúan con una serie de eventos de fusión de membrana con los endosomas, un proceso al que se ha denominado como de "besa y corre" (*kiss and run*).²⁸ Durante la biogénesis fagolisosomal los eventos de fusión son controlados por un subtipo de GTPasas, las proteínas Rab, que incluyen Rab5 y Rab7, las cuales se encargan de regular la naturaleza de los eventos de fusión con endosomas tempranos y tardíos, respectivamente.^{28,29} Los fagosomas se fusionan con los endosomas y los lisosomas al tiempo que los componentes de la membrana se reciclan a la membrana plasmática.^{24,30} Durante el proceso de maduración fagosomal, la acidificación y los niveles de enzimas lisosomales como las hidrolasas ácidas, LAMP-1, LAMP-2 y catepsina D aumentan; mientras que los marcadores endocíticos como CD63, el receptor de transferrina, Rab5 disminuyen dentro del fagosoma.³¹ De forma tal que, una vez fagocitados, muy pocos microorganismos pueden sobrevivir dentro de los macrófagos debido a la abundancia de vacuolas fagocíticas ácidas y enzimas hidrolíticas que contienen hidrolasas lisosomales, intermediarios reactivos del oxígeno como peróxido de hidrógeno y el ión superóxido e intermediarios reactivos del nitrógeno como óxido nítrico y nitritos.³²

EL FAGOSOMA MICOBACTERIANO

La sobrevivencia de *M. tb* dentro del fagosoma se debe a la capacidad de la bacteria de inhibir la maduración fagosomal mediante la acción de productos micobacterianos que bloquean el tráfico membranal incluyendo a la enzima fosfatidilinositol 3 cinasa.³³

En la década de los setenta Hart DP *et ál*,³⁴ demostraron por microscopía electrónica que los fagosomas que contienen *M. tb* viva no se fusionan con los lisosomas previamente marcados con ferritina, y no adquieren la tinción de fosfatasa ácida. Más tarde, Clemens DL *et ál*,²⁴ demostraron

que los fagosomas que contienen *M. tb* muerta por calor se fusionan con los lisosomas, mientras que fagosomas con *M. tb* viva resisten la fusión con los lisosomas.

Recientemente se describió que la presencia de *M. tb* en el fagosoma inhibe la llegada de la enzima nitrato sintetasa inducible (iNOS) asegurando así su supervivencia. El mecanismo propuesto mediante el cual *M. tb* inhibe el reclutamiento de iNOS al fagosoma involucra disminución de la retención de la proteína EP50, importante para la unión de iNOS al citoesqueleto.³⁵

Los fagosomas que contienen *M. tb* presentan las siguientes características: limitada acidificación,³⁶ disminuida fusión con vesículas lisosomales y un incremento en la acumulación de marcadores de endosomas tempranos, como el receptor de transferrina en la membrana fagosomal y Rab5,³⁷ y la acumulación de una proteína con una cubierta rica de triptófano y aspartato (TACO, por sus siglas en inglés).³⁸

Asimismo, el fagosoma que contiene *M. tb* no adquiere Rab7, marcador específico para endosomas tardíos, mientras que se ha observado la retención de Rab5, marcador de endosomas tempranos (Figura 1A).^{39,40}

Entre los productos micobacterianos que se han asociado con la inhibición de la maduración fagosomal se encuentran el lipoarabino-manana y el fosfatidil inositol y la proteína 19 kDa.⁴¹

Se ha reportado que la lipoproteína 19 kDa de *M. tb* disminuye la expresión de moléculas de clase II en macrófagos humanos por una vía dependiente del receptor Toll 2 (TLR2) e inhibe el procesamiento de antígenos, lo que permite la supervivencia de *M. tb*.^{42,43}

La inhibición en la maduración fagosomal presumiblemente resulta en un fagosoma protector, el que es parcialmente acidificado y no se fusiona con lisosomas, donde la muerte de *M. tb* no es exitosa, pero las enzimas presentes en el fagosoma micobacteriano son suficientes para generar péptidos micobacterianos producto de la degradación enzimática de *M. tb* con capacidad para activar a las células T e inducir una respuesta inmune hacia *M. Tb*.

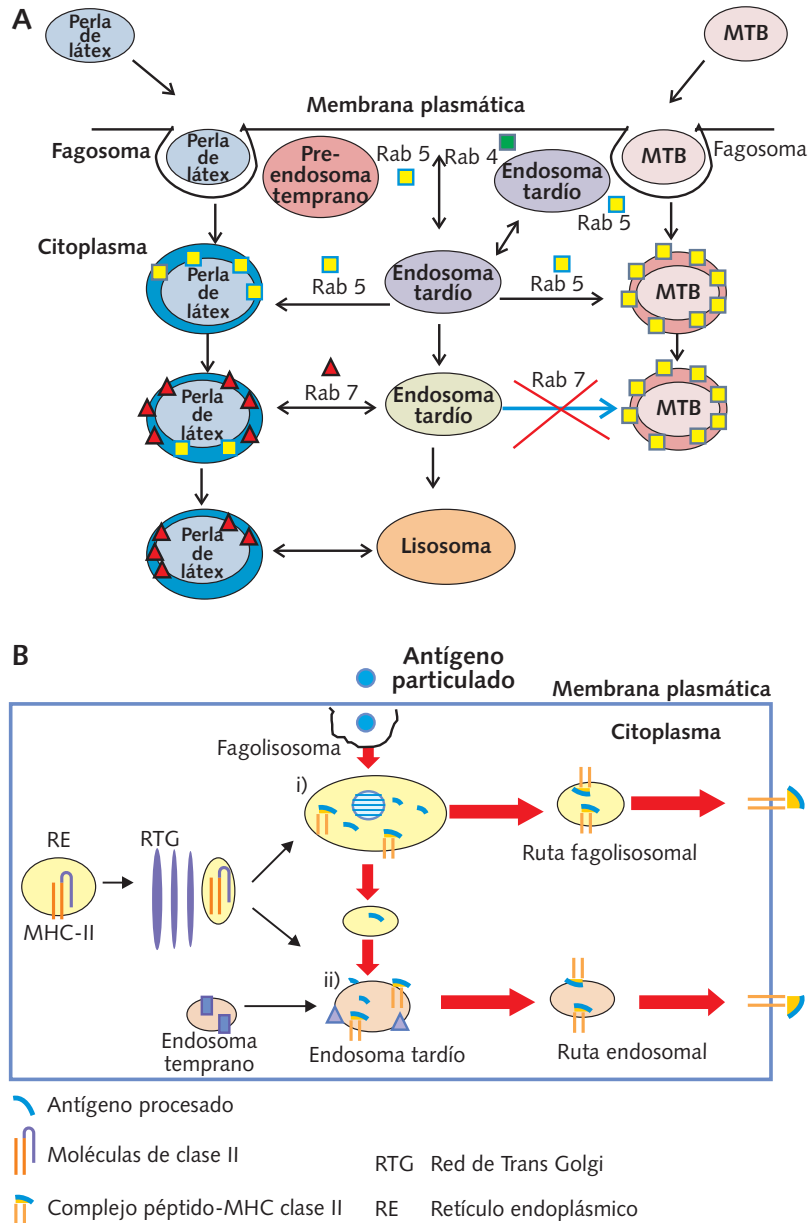


Figura 1. A) Biogénesis fagolisosomal a *M.tb* inhibe la maduración fagosomal. Las proteínas Rab controlan el tráfico de membrana entre los compartimentos endosomales. En el fagosoma con perlas de látex se adquiere Rab5, proteína importante en la endocitosis y fusión con endosomas tempranos, así como Rab7 importante en los eventos de fusión con endosomas tardíos (fagosoma maduro). Mientras que en el fagosoma de *M.tb* se adquiere Rab5, pero no Rab7; **B) El fagosoma como sitio de procesamiento y presentación antigénica.** En este modelo se representan los dos sitios de formación de los complejos péptido-moléculas MHC clase II: i) *Ruta fagolisosomal*. Los complejos péptido-MHC clase II se forman en el fagosoma y son transportados en vesículas a la superficie de la membrana plasmática; ii) *Ruta endosomal*. Los fragmentos antigénicos generados del procesamiento proteolítico en los fagosomas son transportados a compartimentos endocíticos para formar los complejos péptido-MHC clase y al igual que los formados en el fagosoma son transportados en vesículas a la superficie de la membrana plasmática. (Idea tomada de la figura 1, referencia 10).

PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS MICOBACTERIANOS

Para la activación de la respuesta inmune adaptativa específica, el procesamiento y la presentación antigénica juegan un papel central.^{9,11}

Los antígenos exógenos, tanto solubles como particulados, son internalizados por los macrófagos y catabolizados por proteasas como la aspartilproteasa (catepsina D) y la cisteinproteasa (catepsina B), en el fagosoma o en los organelos endocíticos tardíos para generar péptidos, que se unirá a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés).^{8,39,44}

Las moléculas MHC son proteínas importantes cuya función es presentar péptidos antigénicos a las células T. Existen dos tipos de moléculas codificadas por el locus del MHC, las llamadas clase I y clase II. Las moléculas clase II presentan péptidos a las células T CD4⁺ y las clase I, presentan péptidos a las células T CD8⁺.⁴⁵⁻⁴⁷ La mayoría de los péptidos procesados en el citosol son presentados por moléculas clase I, mientras que la mayoría de los péptidos procesados en compartimentos endosomales y fagocíticos son presentados por las moléculas clase II.⁴⁶ Por esta razón nos enfocaremos a la unión de los péptidos procesados en el fagosoma y compartimentos endosomales y su unión con las moléculas clase II. Las moléculas clase II son sintetizadas en el retículo endoplásmico y se asocian a una proteína conocida como cadena invariante (del inglés, *invariant chain* [Ii]), la cual promueve el ensamble de la molécula de clase II y dirige su transporte a las vesículas endocíticas, llamadas compartimentos de moléculas clase II.⁴⁸ Dentro de estos compartimentos la Ii es degradada por proteasas endosomales/lisosomales, dejando a las moléculas de MHC-II asociadas a un fragmento de la Ii, llamado péptido de Ii asociado a clase II (CLIP), el cual ocupa la hendidura de unión al péptido. Posteriormente, otra molécula también codificada por los genes del MHC, el antígeno leucocitario humano, conocido como HLA-DM, actúa como intercambiador de péptidos y cataliza el reemplazo de CLIP por péptidos generados por la proteólisis fagosomal o endocítica.⁴⁹

Finalmente, los complejos péptido-clase II son transportados a la membrana plasmática del macrófago o célula presentadora para ser presentados a las células T CD4⁺, y estimular dichas células para la inducción de mediadores moleculares como las citocinas.

Hasta hace algunos años se sabía que los complejos péptido-MHC clase II se formaban en las vesículas endocíticas, llamadas compartimentos de moléculas clase II y se desconocía la función del fagosoma en la formación de los complejos péptido-MHC clase II. Ramachandra L *et al.*⁵⁰ han demostrado que los fagosomas son organelos completamente competentes como sitio de formación de los complejos péptido-moléculas MHC II (Figura 1B).

Más tarde, el mismo grupo de investigadores demostró en macrófagos de ratón que *M. tb* viva disminuye la funcionalidad del fagosoma como sitio de formación de los complejos péptido-MHC clase II en comparación con los fagosomas que contienen a la bacteria muerta por calor.⁵¹ Nuestro grupo ha reportado recientemente que los fagosomas que contienen *M. tb* muerta por calor, son el sitio de formación de los complejos péptido-MHC clase II en los monocitos activados con IFN- γ de la línea de células humanas tipo-monocitos, denominada THP-1, mientras que los compartimentos endosomales son el sitio de formación de los complejos péptido-MHC clase II en macrófagos diferenciados de monocitos de sangre de periférica de sujetos sanos.⁵² Estos resultados sugieren que el grado de maduración de los macrófagos, así como la activación por IFN- γ juega un papel importante en el sitio de formación de los complejos péptido-MHC clase II. Sin embargo, es necesario realizar estudios encaminados a esclarecer los mecanismos que regulan el sitio de formación de los complejos péptidos micobacterianos-MHC clase II, así como el efecto de la infección con *M. tb* en la presentación de antígenos micobacterianos.

CONCLUSIONES

El fagosoma micobacteriano se forma durante la fagocitosis de *M. tb* y es el organelo donde *M. tb* logra sobrevivir, inhibiendo la adquisición de enzimas lisosomales y proteínas importantes para la

maduración del fagosoma. Recientemente se ha demostrado que además de ser el fagosoma, el organelo donde se lleva a cabo la muerte y degradación bacteriana, es también el sitio donde se forman los complejos péptido-MHC-II importantes para la inducción de la respuesta de células T. Por otra parte, se ha reportado una disminución de la formación de los complejos-péptido-MHC-II en los fagosomas que contienen *M.tb* viva, sugiriendo que la bacteria viable afecta la funcionalidad del fagosoma como sitio de formación de los complejos-péptido-MHC-II. Sin embargo, se desconocen las implicaciones biológicas que tiene el hecho de que el fagosoma no sea el principal sitio de formación de los complejos-péptido-MHC-II en el fagosoma micobacteriano, y los mecanismos que lo regulan.

REFERENCIAS

1. OMS. *TB global report*. WHO, 2008.
2. Gruppo V, Orme IM. *Dose of BCG does not influence the efficient generation of protective immunity in mice challenged with Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)* 2002;82:267-273.
3. Schlesinger LS. *Entry of Mycobacterium tuberculosis into mononuclear phagocytes*. *Curr Top Microbiol Immunology* 1996;215:71-96.
4. Hirsch CS, Ellner JJ, Russell DG, Rich EA. *Complement receptor-mediated uptake and tumor necrosis factor-alpha-mediated growth inhibition of Mycobacterium tuberculosis by human alveolar macrophages*. *J Immunol* 1994;152:743-753.
5. Deretic V, Singh S, Master S, et al. *Mycobacterium tuberculosis inhibition of phagolysosome biogenesis and autophagy as a host defence mechanism*. *Cell Microbiol* 2006;8:719-727.
6. Xu S, Cooper A, Sturgill-Koszycki S, et al. *Intracellular trafficking in Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium-infected macrophages*. *J Immunol* 1994;153:2568-2578.
7. Armstrong JA, Hart PD. *Phagosome-lysosome interactions in cultured macrophages infected with virulent tubercle bacilli. Reversal of the usual nonfusion pattern and observations on bacterial survival*. *J Exp Med* 1975;142:1-16.
8. Holsti MA, Allen PM. *Processing and presentation of an antigen of Mycobacterium avium require access to an acidified compartment with active proteases*. *Infect Immun* 1996;64:4091-4098.
9. Ramachandra L, Chu RS, Askew D, et al. *Phagocytic antigen processing and effects of microbial products on antigen processing and T-cell responses*. *Immunol Rev* 1999;168:217-239.
10. Ramachandra L, Noss E, Boom WH, Harding CV. *Phagocytic processing of antigens for presentation by class II major histocompatibility complex molecules*. *Cell Microbiol* 1999;1:205-214.
11. Boom WH, Canaday DH, Fulton SA, Gehring AJ, Rojas RE, Torres M. *Human immunity to M. tuberculosis: T cell subsets and antigen processing*. *Tuberculosis (Edinb)* 2003;83:98-106.
12. Flynn JL, Chan J. *Immune evasion by Mycobacterium tuberculosis: living with the enemy*. *Curr Opin Immunol* 2003;15:450-455.
13. Mellman I. *Endocytosis and molecular sorting*. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996;12:575-625.
14. Ernst JD. *Macrophage receptors for Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1998;66:1277-1281.
15. Wang XL, Lei JQ, Wang HH. *The macrophage receptors for uptake of Mycobacterium tuberculosis*. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2003;26: 297-299.
16. Ozeki Y, Tsutsui H, Kawada N, et al. *Macrophage scavenger receptor down-regulates mycobacterial cord factor-induced proinflammatory cytokine production by alveolar and hepatic macrophages*. *Microbiol Pathog* 2006;40:171-176.
17. Schlesinger LS, Bellinger-Kawahara CG, Payne NR, Horwitz MA. *Phagocytosis of Mycobacterium tuberculosis is mediated by human monocyte complement receptors and complement component C3*. *J Immunol* 1990;144:2771-2780.
18. Schorey JS, Carroll MC, Brown EJ. *A macrophage invasion mechanism of pathogenic mycobacteria*. *Science* 1997;277:1091-1093.
19. Aderem A, Underhill DM. *Mechanisms of phagocytosis in macrophages*. *Annu Rev Immunol* 1999;17:593-623.
20. Pasula R, Downing JF, Wright JR, Kachel DL, Davis TE Jr, Martin WJ 2nd. *Surfactant protein A (SP-A) mediates attachment of Mycobacterium tuberculosis to murine alveolar macrophages*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:209-217.
21. Pasula R, Wright JR, Kachel DL, Martin WJ 2nd. *Surfactant protein A suppresses reactive nitrogen intermediates by alveolar macrophages in response to Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Invest* 1999;103: 483-490.
22. Schlesinger LS. *Macrophage phagocytosis of virulent but not attenuated strains of Mycobacterium tuberculosis is mediated by mannose receptors in addition to complement receptors*. *J Immunol* 1993;150: 2920-2930.
23. Zimmerli S, Edwards S, Ernst JD. *Selective receptor blockade during phagocytosis does not alter the survival and growth of Mycobacterium tuberculosis in human macrophages*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15: 760-770.
24. Clemens DL, Horwitz MA. *Characterization of the Mycobacterium tuberculosis phagosome and evidence that phagosomal maturation is inhibited*. *J Exp Med* 1995;181:257-270.
25. Ramachandra L, Boom WH, Harding CV. *Class II MHC antigen processing in phagosomes*. *Methods Mol Biol* 2008;445:353-377.

26. Deretic V, Via LE, Fratti RA, Deretic D. *Mycobacterial phagosome maturation, rab proteins, and intracellular trafficking*. Electrophoresis 1997;18:2542-2547.
27. Fratti RA, Backer JM, Gruenberg J, Corvera S, Deretic V. *Role of phosphatidylinositol 3-kinase and Rab5 effectors in phagosomal biogenesis and mycobacterial phagosome maturation arrest*. J Cell Biol 2001;154:631-644.
28. Desjardins M. *Biogenesis of phagolysosomes: the 'kiss and run' hypothesis*. Trends Cell Biol 1995;5:183-186.
29. Brummell JH, Scidmore MA. *Manipulation of rab GTPase function by intracellular bacterial pathogens*. Microbiol Mol Biol Rev 2007;71:636-652.
30. Clemens DL, Lee BY, Horwitz A. *Mycobacterium tuberculosis and Legionella pneumophila phagosomes exhibit arrested maturation despite acquisition of Rab7*. Infect Immun 2000;68:5154-5166.
31. Clemens DL, Horwitz MA. *The Mycobacterium tuberculosis phagosome interacts with early endosomes and is accessible to exogenously administered transferrin*. J Exp Med 1996;184:1349-1355.
32. Fenton MJ, Vermeulen MW. *Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes*. Infect Immun 1996;64:683-690.
33. Chua J, Vergne I, Master S, Deretic V. *A tale of two lipids: Mycobacterium tuberculosis phagosome maturation arrest*. Curr Opin Microbiol 2004;7:71-77.
34. Hart PD, Armstrong JA, Brown CA, Draper P. *Ultrastructural study of the behavior of macrophages toward parasitic mycobacteria*. Infect Immun 1972;5:803-807.
35. Davis AS, Vergne I, Master SS, Kyei GB, Chua J, Deretic V. *Mechanism of inducible nitric oxide synthase exclusion from mycobacterial phagosomes*. PLoS Pathog 2007;3:e186.
36. Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Chakraborty P, et al. *Lack of acidification in Mycobacterium phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase*. Science 1994;263:678-681.
37. Vergne I, Fratti RA, Hill PJ, Chua J, Belisle J, Deretic V. *Mycobacterium tuberculosis phagosome maturation arrest: mycobacterial phosphatidylinositol analog phosphatidylinositol mannoside stimulates early endosomal fusion*. Mol Biol Cell 2004;15:751-760.
38. Ferrari G, Langen H, Naito M, Pieters J. *A coat protein on phagosomes involved in the intracellular survival of mycobacteria*. Cell 1999;97:435-447.
39. Fratti RA, Vergne I, Chua J, Skidmore J, Deretic V. *Regulators of membrane trafficking and Mycobacterium tuberculosis phagosome maturation block*. Electrophoresis 2000;21:3378-3385.
40. Via LE, Deretic D, Ulmer RJ, Hibler NS, Huber LA, Deretic V. *Arrest of mycobacterial phagosome maturation is caused by a block in vesicle fusion between stages controlled by rab5 and rab7*. J Biol Chem 1997;272:13326-13331.
41. Briken V, Porcelli SA, Besra GS, Kremer L. *Mycobacterial lipoarabinomannan and related lipoglycans: from biogenesis to modulation of the immune response*. Mol Microbiol 2004;53:391-403.
42. Noss EH, Pai RK, Sellati TJ, et al. *Toll-like receptor 2-dependent inhibition of macrophage class II MHC expression and antigen processing by 19-kDa lipoprotein of Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol 2001; 167:910-918.
43. Pai RK, Convery M, Hamilton TA, Boom WH, Harding CV. *Inhibition of IFN-gamma-induced class II transactivator expression by a 19-kDa lipoprotein from Mycobacterium tuberculosis: a potential mechanism for immune evasion*. J Immunol 2003;171:175-184.
44. Vergne I, Chua J, Singh SB, Deretic V. *Cell biology of Mycobacterium tuberculosis phagosome*. Annu Rev Cell Dev Biol 2004;20:367-394.
45. Pamer E, Cresswell P. *Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing*. Ann Rev Immunol 1998; 16:323-358.
46. Cresswell P. *Antigen presentation. Getting peptides into MHC class II molecules*. Curr Biol 1994;4:541-543.
47. Lehner PJ, Cresswell P. *Recent developments in MHC-class-I-mediated antigen presentation*. Curr Opin Immunol 2004;16:82-89.
48. Cresswell P. *Invariant chain structure and MHC class II function*. Cell 1996; 84:505-507.
49. Denzin LK, Cresswell P. *HLA-DM induces CLIP dissociation from MHC class II alpha beta dimers and facilitates peptide loading*. Cell 1995;82:155-165.
50. Ramachandra L, Song R, Harding CV. *Phagosomes are fully competent antigen-processing organelles that mediate the formation of peptide: class II MHC complexes*. J Immunol 1999;162:3263-3272.
51. Ramachandra L, Noss E, Boom WH, Harding CV. *Processing of Mycobacterium tuberculosis antigen 85B involves intraphagosomal formation of peptide-major histocompatibility complex II complexes and is inhibited by live bacilli that decrease phagosome maturation*. J Exp Med 2001;194:1421-1432.
52. Torres M, Ramachandra L, Rojas RE, et al. *Role of phagosomes and major histocompatibility complex class II (MHC-II) compartment in MHC-II antigen processing of Mycobacterium tuberculosis in human macrophages*. Infect Immun 2006;74:1621-1630.

Correspondencia:

Dra. Martha Torres Rojas,
Laboratorio de Microbiología.
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calle de Tlalpan 4502, colonia
Sección XVI. México, D.F., 14080.
Conmutador 56 66 45 39,
extensión 117
Correo electrónico:
marthatorres98@yahoo.com