



# Avances en el estudio de los mecanismos celulares de supresión de la respuesta inmunitaria en la tuberculosis

María del Carmen Jiménez Martínez\*

Renata Báez Saldaña\*

Marisela Linares Cañas\*

Raúl Chávez Sánchez ‡

Ricardo Lascurain Ledesma\*

Edgar Zenteno Galindo\*

**Palabras clave:** Inmunosupresión, inmunidad, tuberculosis.

**Key words:** Immunosuppression, immunity, tuberculosis.

## RESUMEN

La respuesta inmunitaria protectora generada durante la tuberculosis es el resultado de la integración de las respuestas inmunitarias, natural y adquirida, a través de la activación de linfocitos T CD4+ productores de IFN- $\gamma$ , permitiendo la eliminación del bacilo por macrófagos activados. La inmunosupresión, es la consecuencia de un desequilibrio en la respuesta inmunitaria con progreso de la infección. En este trabajo, se revisan las características de la respuesta inmunitaria contra *Mycobacterium tuberculosis* así como los mecanismos celulares de supresión de la respuesta inmunitaria.

\* Departamento de Bioquímica, INER.

‡ Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina UNAM, México, DF.

## Correspondencia:

María del Carmen Jiménez, Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, DF, 14080

Fax 52(5)665.46.23

E-mail: jmaricarmen@yahoo.com

Trabajo recibido: 26-01-2001; Aceptado: 26-03-2001

## ABSTRACT

The protective immune response originated through tuberculosis infection is the result of both antigen-specific and natural immune responses through CD4+ T cell activation with IFN- $\gamma$  secretion, which activates macrophages to eliminate the bacillus. Immunosuppression is the consequence of an imbalance in the immune response which allows disease to progress. The present work reviews the characteristics of the immune response against *Mycobacterium tuberculosis* and the immunosuppression cell mechanisms that may develop during the human tuberculosis.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa considerada emergencia mundial por la Organización Mundial de la Salud, la cual ha reportado la existencia de 8 millones de nuevos casos, con una mortalidad estimada de 3 millones de personas por año. En 1997, se han identificado aproximadamente 16 millones de casos, según estadísticas de 212 países alrededor del mundo<sup>1</sup>. Además, con el incremento en la incidencia de infección por VIH, la morbilidad y la mortalidad por tuberculosis ha ido en aumento<sup>2,3</sup>, siendo muy notorio en los países en desarrollo<sup>4</sup>, como el nuestro, donde la tuberculosis se encuentra en el lugar número 17 como causa de mortalidad general y en el lugar número 12 como causa de muerte en edad productiva

(INEGI 1998)<sup>5</sup>. La magnitud de estas cifras revelan la importancia de la investigación de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento, del desarrollo de vacunas efectivas y sobre todo de la investigación básica de la respuesta inmunitaria protectora durante la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Por otra parte, la micobacteria ha desarrollado diversos mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria que, finalmente se traduce en una deficiente respuesta protectora. El objetivo de esta revisión es integrar las características de la respuesta inmunitaria contra *Mycobacterium tuberculosis*; así como, revisar los mecanismos celulares de inmunosupresión que conducen al progreso de la infección, independientemente de la supresión inducida por el bacilo o por sus productos y componentes estructurales.

## **INTEGRACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA: Inmunidad natural (inespecífica) e inmunidad adquirida (específica) durante la tuberculosis**

La ruta más común de entrada del bacilo tuberculoso es a través de la inhalación del bacilo que ha sido expulsado durante la tos o los estornudos de individuos con tuberculosis<sup>6</sup>, una vez que el bacilo tuberculoso llega al pulmón, se inician una serie de mecanismos destinados a su eliminación. Se han descrito cuatro posibles consecuencias durante el proceso infeccioso: a) la respuesta puede ser efectiva conduciendo a la eliminación y muerte del bacilo, el paciente jamás desarrollará tuberculosis clínica; b) la micobacteria no es eliminada totalmente y empieza a multiplicarse inmediatamente causando tuberculosis primaria como manifestación clínica; c) el sistema inmunitario puede impedir el crecimiento del bacilo sin causar eliminación total, esto puede sospecharse con positividad a la prueba intradérmica de PPD y, d) los microorganismos que han estado latentes, eventualmente vuelven a multiplicarse causando una reinfeción<sup>7,8</sup>. Las células implicadas en limitar o eliminar al bacilo, son los macrófagos que han sido reclutados por citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6<sup>9,10</sup> y por quimiocinas. Estas moléculas son producidas en conjunto por células epiteliales, endoteliales y macrófagos alveolares. Las citocinas proinflamatorias regulan positivamente la expresión de moléculas de adhesión como CD54 (ICAM-1), CD106 (VCAM-1) y CD62-E (selectina E)<sup>11,12</sup> en el endotelio y en los leucocitos, de esta forma los leucocitos circulantes pueden migrar al sitio de lesión mediante un proceso inflamatorio finamente regulado<sup>13</sup>. El aumento en la concentración plasmática de estas citocinas proinflamatorias produce fiebre y en procesos crónicos puede generar caquexia, que el paciente con tuberculosis severa y/o crónica, manifiesta clínicamente<sup>14</sup>.

Las quimiocinas (citocinas con propiedades quimiotácticas) tienen la capacidad de inducir la migración direccional de los leucocitos<sup>15</sup>, regulando la adhesión celular, el tráfico<sup>16</sup> y la activación<sup>17</sup> así como el retorno al sitio de activación inicial (homing)<sup>18</sup>, entre otras acciones. Generalmente, son producidas por una gran

variedad de células (leucocitos, células epiteliales y macrófagos)<sup>19</sup> en respuesta a factores irritantes, activadores policlonales, antígenos y citocinas<sup>20,21</sup>.

Durante la fase temprana de la infección, algunas quimiocinas como IL-8 atraen a los neutrófilos, los cuales pueden fagocitar a la micobacteria, sin la capacidad suficiente para eliminarla. La función de los neutrófilos es contener a las micobacterias evitando su diseminación, mientras son sustituidos gradualmente por macrófagos activados<sup>22</sup>. Otras quimiocinas (MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , RANTES, IP-10, Mig, I-TAC)<sup>23-25</sup> dirigen la migración de monocitos y linfocitos para la formación del granuloma<sup>25</sup> el cual tiene la finalidad de restringir el crecimiento bacilar confinando a las micobacterias en un sitio. En este sentido, la citocina TGF- $\beta$  producida por macrófagos activados, promueve el depósito de colágeno<sup>26</sup> y favorece la quimiotaxis de otros macrófagos<sup>27</sup>, teniendo una actividad permisiva en la formación del granuloma.

Las quimiocinas también pueden dirigir a los linfocitos T cooperadores (CD4+) hacia los sitios donde se está iniciando una respuesta de hipersensibilidad retardada que culmina con la formación del granuloma, esto se logra mediante la expresión selectiva de receptores de quimiocinas en linfocitos, durante las diferentes fases de la respuesta inmunitaria<sup>28</sup>. Recientemente, se ha sugerido que las quimiocinas son quienes regulan la hipersensibilidad retardada en la tuberculosis, diferenciando este tipo de respuesta de la inmunidad mediada por células<sup>29</sup>. Es decir, las quimiocinas participan en la prevención de la diseminación del bacilo tuberculoso, favoreciendo la migración y activación de células fagocíticas circulantes, dirigiendo además, la migración de los linfocitos T cooperadores tipo 1 (Th1, T helper 1), todo este proceso se conoce como hipersensibilidad de tipo IV. Mientras que la acción efectora de los linfocitos Th1 depende del reconocimiento del antígeno a través de su TCR (T Cell Receptor) y de la activación posterior con producción de citocinas (IL-2, TNF- $\beta$  e IFN- $\gamma$  principalmente), generando de esta forma la inmunidad celular necesaria para la eficaz eliminación del bacilo.

Existen otras citocinas que favorecen la respuesta de linfocitos T CD4+ Th1, como IL-12<sup>30</sup> e IL-18<sup>31</sup>, producidas por los macrófagos reclutados y activados<sup>32</sup>, ambas inducen la producción de IFN- $\gamma$  en las células asesinas naturales (NK, natural killer) el que a su vez activará a más macrófagos<sup>33</sup> (ver siguiente sección). IL-12 e IL-18 incrementan la actividad citotóxica de las células NK<sup>34,35</sup> favoreciendo la eliminación de los patógenos intracelulares. La actividad citocida de las células NK difiere de la actividad citocida de los linfocitos T citotóxicos (CD8+), debido a que estos últimos reconocen específicamente antígenos presentados en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad de tipo I (MHC-I, major histocompatibility complex class I), mientras que para las células NK no se necesita la presentación de antígeno<sup>36</sup>. Sin embargo, las células NK comparten con los linfocitos T CD8+ enzimas como granulisina<sup>37</sup>, granzimas y perforinas<sup>38</sup>, que al ser liberadas inducen la lisis tanto de la célula blanco como de *M. tuberculosis*. Además, las células NK producen grandes

cantidades de IFN- $\gamma$ , aumentando la redundancia en el sistema<sup>39</sup>, así junto con IL-12 e IL-18 se promueve la respuesta inmunitaria hacia una respuesta Th1 (Figura 1).

### Inmunidad adquirida

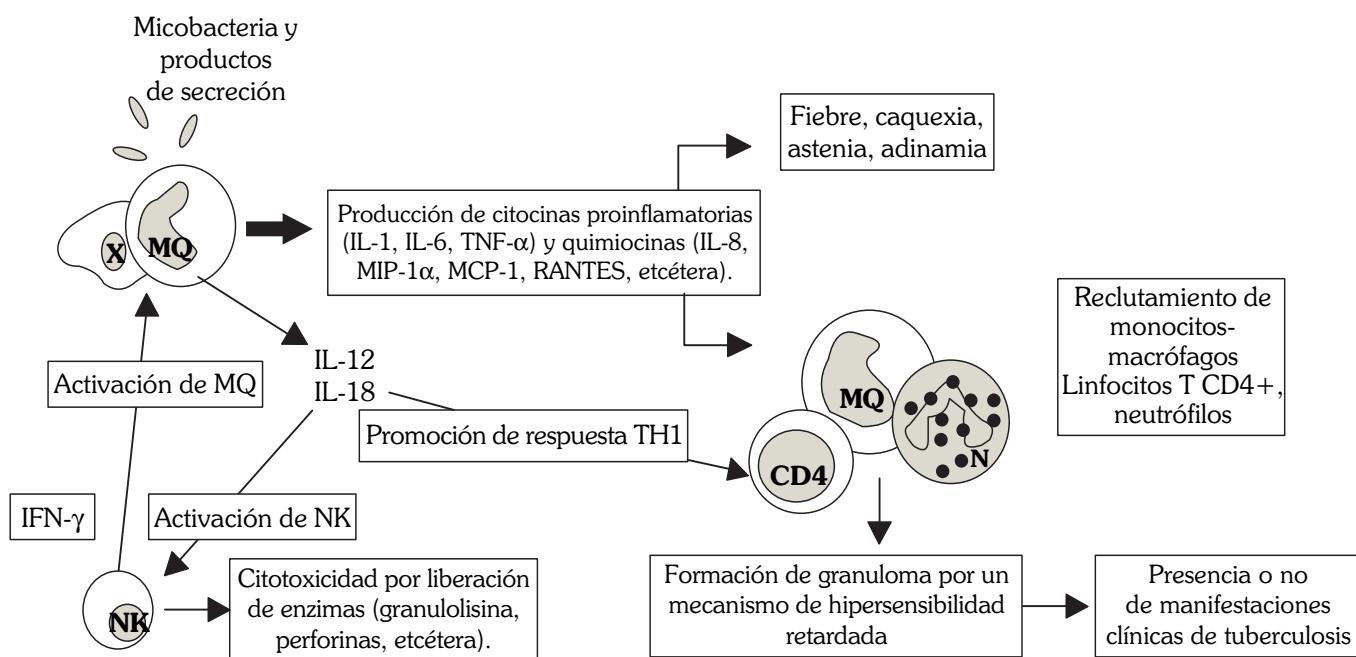
La cinética de protección inmunitaria específica contra *M. tuberculosis* inicia tras la activación de linfocitos T CD4+ capaces de secretar IFN- $\gamma$ <sup>40</sup>. Sin embargo, existen otras subpoblaciones celulares involucradas durante la infección por tuberculosis como los linfocitos T CD8+ y linfocitos T  $\gamma\delta$ , las cuales revisaremos brevemente en esta sección (Figura 2).

### Linfocitos T CD4+

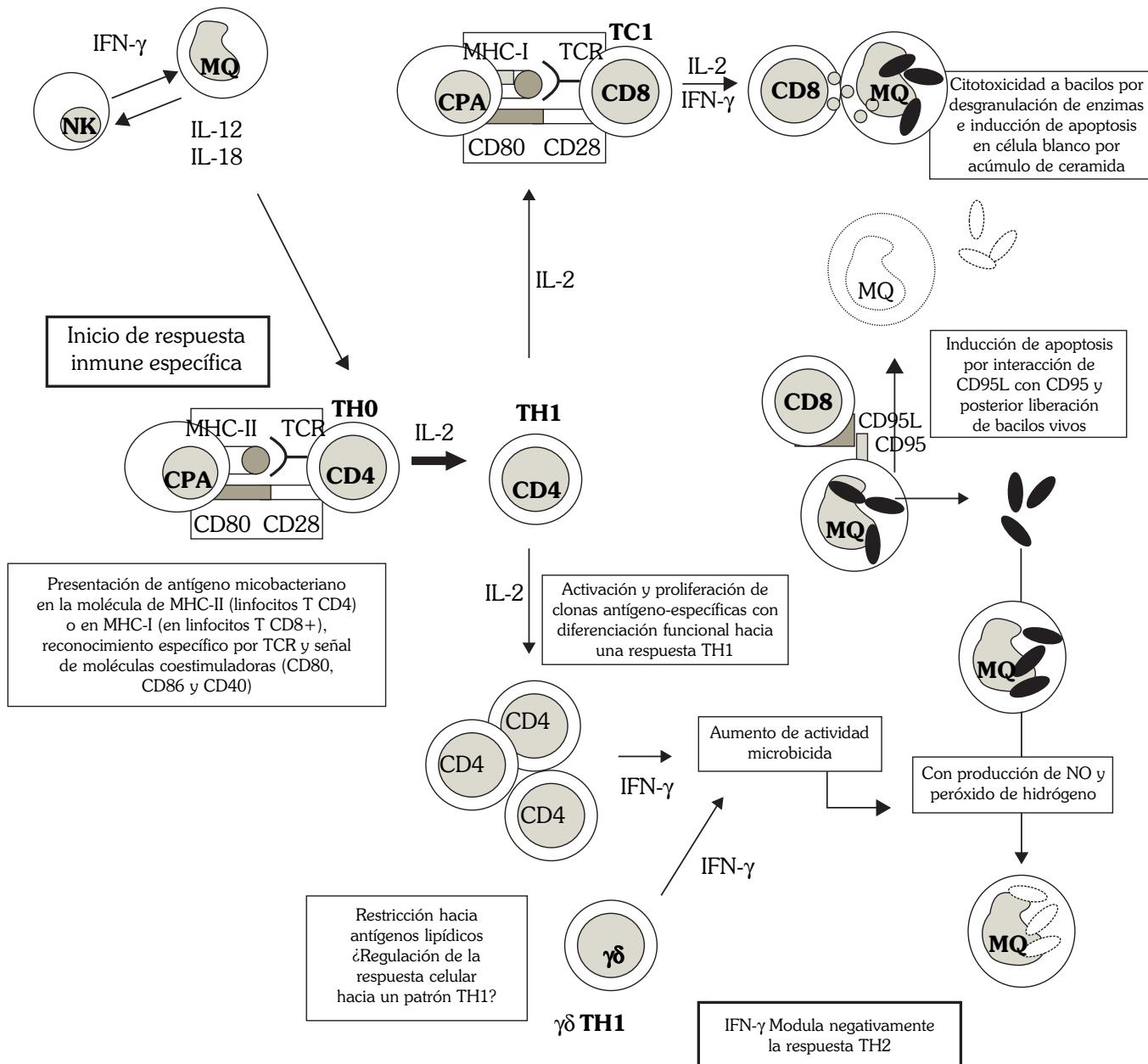
Los linfocitos T CD4+ encabezan la respuesta inmunitaria protectora a través de tres mecanismos generales: el primero de ellos es el reconocimiento de los antígenos de la micobacteria mediante el TCR en el contexto de la molécula de histocompatibilidad de tipo II (MHC-II)<sup>41</sup>, así los linfocitos T CD4+ antígeno-específicos, inician el segundo mecanismo general de la respuesta inmunitaria, el cual es la activación celular. Esta fase de la respuesta inmunitaria ha sido demostrada *in vitro* estimulando con PPD, células obtenidas en derrames pleurales de pacientes con tuberculosis, las células estimuladas incrementan la expresión de marcadores de activación celular (CD25 y HLA-DR)<sup>42</sup>. Además, para una activación celular eficiente se necesitan moléculas coestimuladoras que amplifiquen la respuesta<sup>43</sup>; en este sentido, estudios recientes señalan que las células epitelio-

des que forman parte de los granulomas expresan moléculas coestimuladoras (CD80, CD86 y CD40)<sup>44</sup>. El tercer mecanismo general de la respuesta inmunitaria es la fase efectora, que consiste en la secreción de un patrón específico de citocinas. Así, la subpoblación Th1 producirá grandes cantidades de IL-2, TNF- $\beta$  (linfotoxina) e IFN- $\gamma$  promoviendo la respuesta inmune celular y la activación de macrófagos. Además, esta respuesta induce la activación<sup>45</sup> y proliferación de linfocitos T  $\gamma\delta$ <sup>46</sup>, los cuales han sido asociados al reconocimiento de antígenos micobacterianos no peptídicos a través del sistema CD1<sup>47</sup>. Asimismo, el IFN- $\gamma$  modula negativamente la respuesta de tipo humoral. En contraste, la subpoblación Th2 producirá grandes cantidades de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, las cuales favorecen la respuesta inmunitaria contra patógenos extracelulares. IL-4, IL-10 e IL-13 tienen la capacidad de modular negativamente la respuesta Th1<sup>48</sup> y conforme a este esquema general, la protección contra organismos intracelulares como *M. tuberculosis* depende de la cooperación Th1.

La cooperación entre linfocitos resulta fundamental para el incremento en la actividad microbicida de los macrófagos<sup>49</sup>, manifestándose con un aumento en la producción de peróxido de hidrógeno y óxido nítrico<sup>50</sup>. Algunos autores demuestran que el IFN- $\gamma$  puede ejercer su acción a través de los productos de los genes Nramp (natural resistance associated macrophage protein)<sup>51</sup>, estas proteínas Nramp transportan nitritos del citosol a los compartimentos celulares ácidos (fagolisosomas), donde son convertidos a óxido nítrico. El óxido nítrico es el principal radical oxidante contra la



**Figura 1.** Eventos inmunológicos inespecíficos que ocurren tras la infección por *M. Tuberculosis* en seres humanos.



CPA: célula presentadora de antígeno; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor de linfocito T; CD4: linfocitos T CD4+; CD8: linfocitos T CD8+; TC1: linfocitos T citotóxico de tipo 1 (clasificación por patrón de citocinas); MQ: macrófago; IL: interleucina; IFN- $\gamma$ : interferón gamma; TH: linfocito T cooperador;  $\gamma\delta$ : linfocito T gamma-delta; NO: óxido nítrico. Detalles en texto.

**Figura 2.** Eventos inmunológicos específicos que ocurren tras la infección por *M. tuberculosis* en seres humanos.

micobacteria, de ahí que las proteínas Nramp se encuentren asociadas con la resistencia a la infección<sup>52</sup>.

#### Linfocitos T CD8+

Los linfocitos T CD8+ reconocen el antígeno micobacteriano en el contexto de MHC-I, sin embargo todavía no se ha esclarecido completamente la ruta de acceso de éstos a la molécula de histocompatibilidad de clase I. Aunque se

ha propuesto que la micobacteria libera antígenos al citoplasma y de esta forma son procesados para ser presentados por el MHC-I<sup>53,54</sup>. Una vez activados por antígeno, los linfocitos T CD8+ producen IFN- $\gamma$ <sup>55</sup> (denominados linfocitos Tc1, como ocurre con los linfocitos Th1). Sus acciones efectoras se realizan en dos sentidos: el primero, por medio de la exocitosis de sus gránulos enzimáticos, ricos en granulisina. Esta enzima forma parte de

las proteínas tipo saposina, quienes interactúan con los lípidos de membrana, activando otras enzimas que degradan lípidos como las glucosilceramidas y esfingomielinas, lo que conduce a un incremento en la concentración de ceramida que está involucrada en la inducción de apoptosis<sup>37</sup>, este mecanismo conduce a la muerte de la célula blanco y a la eliminación de los bacilos intracelulares. La otra forma de daño, es la inducción de apoptosis por medio de la interacción de FasL (CD95L, en el linfocito T CD8+) con Fas (CD95, en la célula blanco); esto genera señales de muerte mediante la iniciación de una cascada de proteasas intracelulares llamadas caspasas. No obstante, este mecanismo sólo incluye la muerte de la célula blanco, mientras que sobreviven los patógenos contenidos en su interior, ya que en este proceso no hay enzimas que los destruyan directamente<sup>37</sup>. Algunos autores sugieren que la viabilidad del bacilo disminuye tras la inducción de apoptosis, por algún mecanismo desconocido<sup>56</sup>.

### Linfocitos T $\gamma\delta$

La mayor parte de los linfocitos T circulantes en sangre periférica presentan cadenas  $\alpha\beta$  en su TCR<sup>57</sup> mientras que los linfocitos T con cadenas  $\gamma\delta$  constituyen el 1-5%<sup>50</sup>, generalmente se encuentran asociados a mucosas<sup>58</sup> y durante la infección por tuberculosis, su porcentaje en circulación aumenta hasta un 25-30%<sup>59,60</sup>. Se ha reportado que individuos que están en contacto con pacientes tuberculosos como el personal de salud, presentan un porcentaje superior de linfocitos T  $\gamma\delta$  en comparación con individuos no expuestos<sup>61</sup>. Una característica relevante de los linfocitos T  $\gamma\delta$  es que pueden reconocer antígenos lipídicos en el contexto de moléculas CD1<sup>52</sup>. La molécula CD1 tiene la capacidad de presentar glicolípidos como fosfatidilinositol-dimanósidos, glucosamonomicolato y lipoarabinomanana (LAM)<sup>62</sup> restringiendo a esta subpoblación celular a respuestas contra antígenos lipídicos<sup>63</sup>. Recientemente, se describió que los linfocitos T  $\gamma\delta$  pueden tener subpoblaciones fenotípicas y funcionales similares a la dicotomía Th1/Th2, esto ha sugerido un efecto inmunorregulador para los linfocitos T  $\gamma\delta$  (linfocitos T  $\gamma\delta$ -1 y T  $\gamma\delta$ -2) de acuerdo con el patrón característico en la producción de citocinas<sup>64</sup>.

Con los datos mencionados anteriormente, es evidente que la respuesta inmunitaria específica no puede separarse totalmente de la respuesta inmunitaria inespecífica o viceversa, pero la eficacia de ambas depende de una respuesta Th1.

## MECANISMOS DE INMUNOSUPRESIÓN

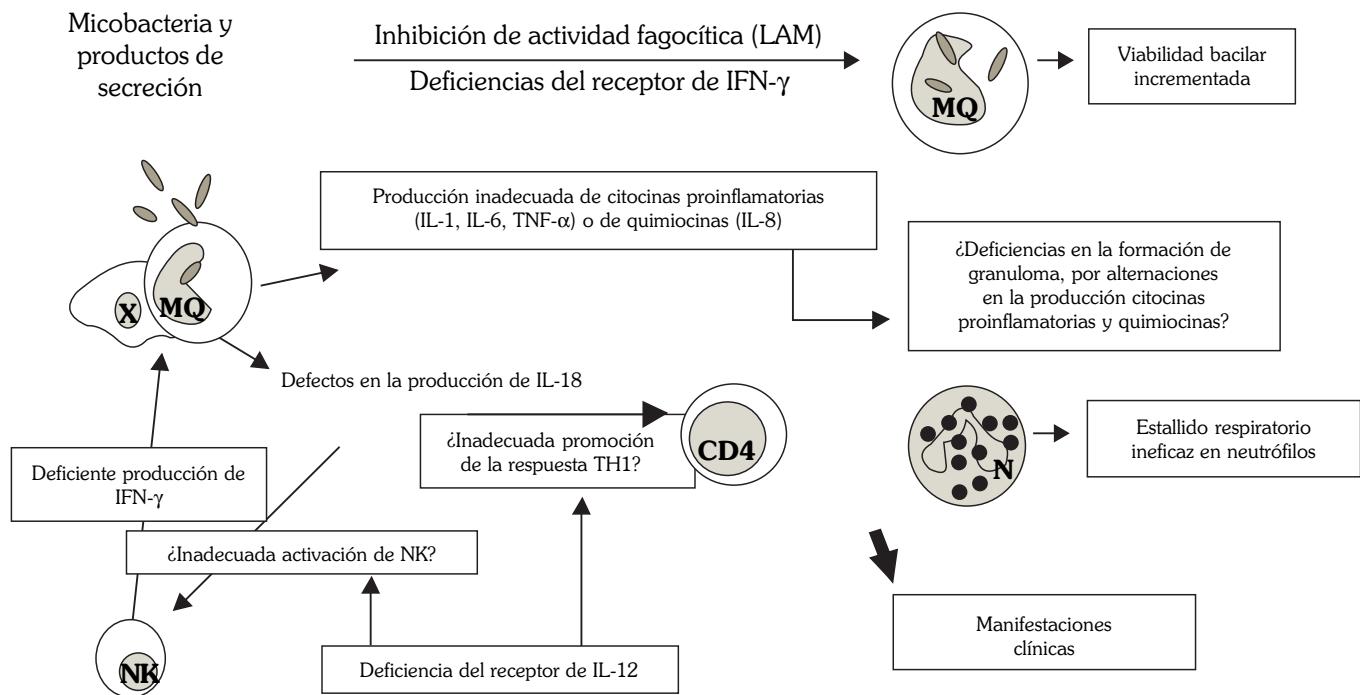
La respuesta inmunitaria protectora contra la tuberculosis depende del balance entre la inmunidad inespecífica y la específica y esta última del predominio de la respuesta Th1 con producción de IFN- $\gamma$  sobre la respuesta Th2. Diversos factores pueden cambiar el curso de la respuesta inmunitaria, desde alteración en la producción de citocinas regulatorias hasta la expresión de moléculas de membrana que participan en la coestimulación celular, incluyendo a los receptores de las citocinas regulatorias.

### Alteraciones de la respuesta inmunitaria natural o inespecífica

En la respuesta inmunitaria inespecífica, la participación de las citocinas IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 resultan fundamentales para promover un microambiente que favorezca la migración leucocitaria al sitio de invasión bacilar. En este sentido, se ha demostrado *in vitro* que la producción de IL-1 e IL-6 por monocitos se encuentra disminuida en pacientes diabéticos con tuberculosis, en comparación con individuos no diabéticos. Además, esta disminución es más intensa en los pacientes insulinodependientes<sup>65</sup>. En otros casos los defectos en la producción de citocinas proinflamatorias se acompañan con defectos de la respuesta inmunitaria específica, lo que agudiza aún más la infección, tal es el caso de un paciente con leucemia mielocítica crónica y tuberculosis, quién presentaba deficiencias en la proliferación celular ante estímulos mitogénicos, disminución en la producción de IL-1 y aumento en la producción de IL-10<sup>66</sup>. Otros autores han demostrado *in vitro* que componentes de la micobacteria como LAM puede inducir en monocitos, la producción de TGF- $\beta$  con disminución de IL-1 y TNF- $\alpha$ . En ese estudio, se propone que esto facilita la supervivencia del bacilo a través de un cambio en el patrón de citocinas, donde además de la alteración en las citocinas proinflamatorias, el TGF- $\beta$  podría inducir supresión de la respuesta inmunitaria celular<sup>67</sup>. Tanto TGF- $\beta$  como IL-10 han sido involucradas en el desequilibrio de la respuesta contra *M. tuberculosis* (ver más adelante). En pacientes con VIH se ha demostrado disminución en la producción de IL-8<sup>68</sup>, defectos en el estallido respiratorio y en la desgranulación de neutrófilos, causando mayor susceptibilidad a infecciones con patógenos intracelulares como *M. tuberculosis*<sup>69</sup>.

Por otra parte, es indispensable la participación de IL-12 e IL-18 producidas por macrófagos promoviendo la respuesta inmunitaria específica hacia Th1; por lo que deficiencias en el receptor de IL-12 en humanos<sup>70</sup> y alteraciones en la producción de IL-18 en modelos animales<sup>71</sup>, dan como resultado una disminución en la producción de IFN- $\gamma$ , lo que incrementa la predisposición a infecciones micobacterianas o, a una deficiente eliminación de las mismas.

Una vez que la micobacteria ha sido fagocitada, es necesario la activación de macrófagos para que sea eliminada eficazmente. La molécula LAM puede inducir por un lado la quimiotaxis y por otro la inhibición de la actividad fagocítica de macrófagos al interaccionar con receptores celulares de fagocitosis como el receptor de manosas<sup>72</sup>. Otros estudios han demostrado que la fagocitosis de la micobacteria mediada por receptores de complemento, interfiere con el incremento de calcio al interior de la célula, lo cual se ha asociado con un decremento en la fusión fagosoma-lisosoma que se traduce en la supervivencia de la micobacteria dentro de los macrófagos<sup>73</sup>. También se ha involucrado a la molécula LAM con disminución de la actividad en la proteína cinasa C y con alteraciones en la activación de genes



**Figura 3.** Alteraciones en los eventos inmunológicos inespecíficos que han sido reportados en la literatura durante la infección por *M. tuberculosis*. Secuencia hipotética (referencias 65-76).

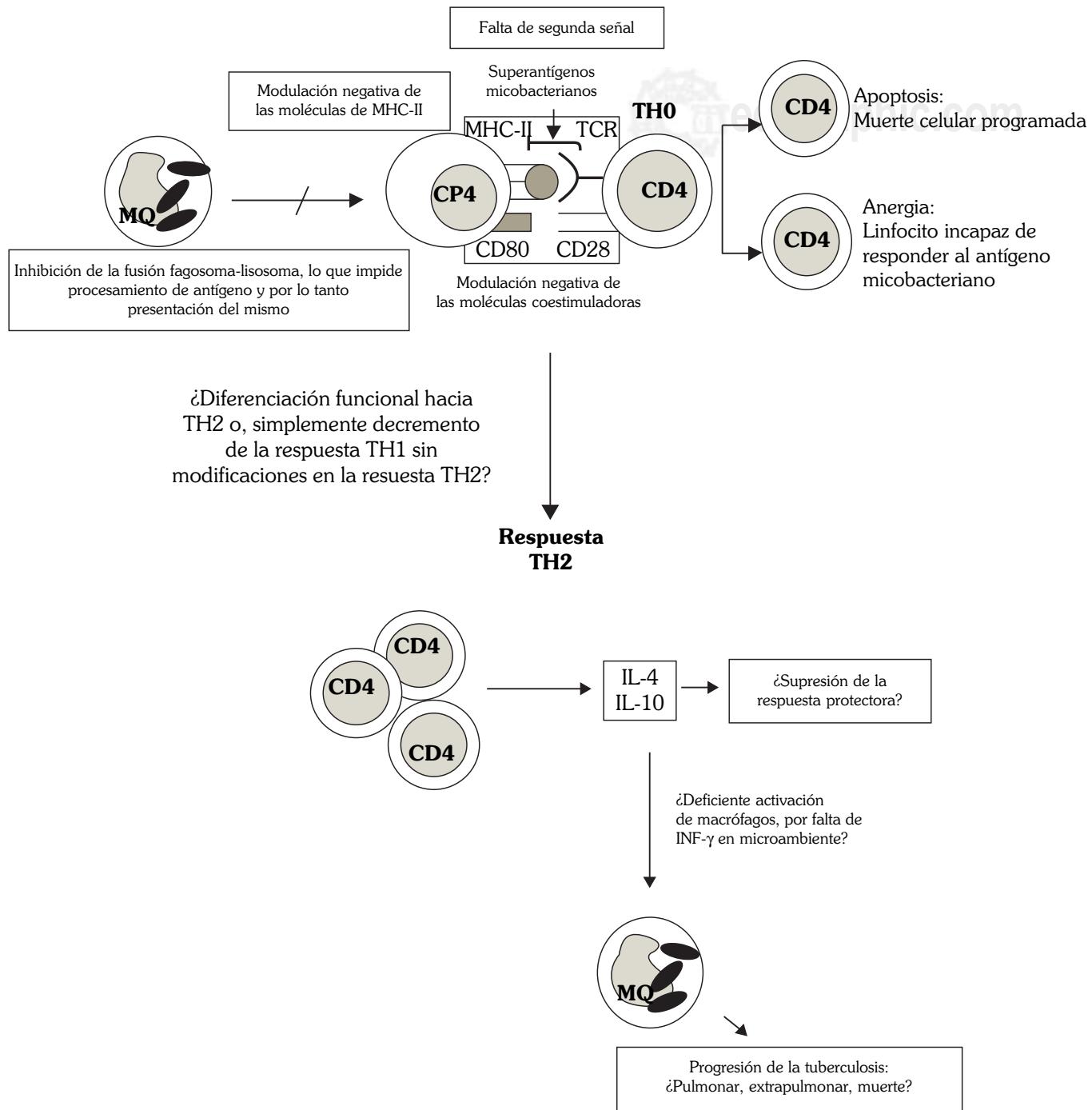
inducidos por IFN- $\gamma$  en líneas celulares de macrófagos humanos, aumentando la viabilidad intracelular del bacilo<sup>74</sup>. Además de los fenómenos relacionados con la virulencia de la micobacteria, se han encontrado deficiencias completas y parciales en el receptor de IFN- $\gamma$ , lo cual resulta fatal si la deficiencia es completa<sup>75,76</sup> (Figura 3).

#### Alteraciones en la respuesta inmunitaria adquirida o específica

La actividad cooperadora de los linfocitos Th1 es indispensable para la eliminación eficiente del bacilo, los linfocitos T dependen de células presentadoras de antígeno (macrófagos por ejemplo) para que puedan llevar a cabo sus funciones efectoras; la molécula MHC-II puede ser modulada negativamente en macrófagos infectados por *M. tuberculosis*, de tal forma que se limita la presentación del antígeno provocando la evasión de la respuesta inmunológica<sup>77,78</sup>. La expresión de moléculas coestimuladoras de la familia B7 (CD80 y CD86) es necesaria durante la interacción del TCR con el MHC, pues ofrecen una segunda señal que de no efectuarse puede conducir a la inactivación celular (anergia) o hacia apoptosis<sup>79</sup>. Estudios en modelos murinos han demostrado la modulación negativa de B7, con incremento de la molécula de adhesión CD54, la consecuencia es una disminución en la respuesta celular hacia

activadores policlónicos (fitohemaglutinina y concanavalina A) y hacia antígenos de la micobacteria<sup>80</sup>. Diversos estudios sugieren la inducción de anergia por medio de superantígenos; estos últimos son antígenos no procesados ni presentados en el contexto del MHC. Los superantígenos unen la cadena  $\beta$  del TCR de un linfocito T con el MHC-II de la célula presentadora de antígeno<sup>81</sup>, la interacción es independiente del antígeno presentado por el MHC, induciendo una señal de activación incompleta al interior del linfocito T. Se ha demostrado la presencia de superantígenos micobacterianos que pueden interactuar con linfocitos T V $\beta$ 8+<sup>82</sup>.

La respuesta efectora de los linfocitos T CD4+ en modelos murinos tiene un balance positivo hacia la respuesta Th1, con grandes cantidades de IFN- $\gamma$  y activación de macrófagos. Los estudios en seres humanos son contradictorios, algunos autores encuentran efectivamente una respuesta Th1, caracterizada por IFN- $\gamma$  e IL-2<sup>83</sup>; otros más detectan un patrón de secreción de citocinas Th0 donde hay producción de IL-2, IL-4 e IFN- $\gamma$ <sup>84</sup>; algunos otros, sugieren que el progreso de la enfermedad está relacionado con una disminución de la respuesta Th1<sup>85</sup>. Hirsch y colaboradores demostraron que el incremento en la producción de TGF- $\beta$  puede disminuir la producción de radicales del oxígeno y del nitrógeno en macrófagos, inhibir la proliferación celular y disminuir la producción de



CPA: célula presentadora de antígeno; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor de linfocito T; CD4: linfocito T CD4+; MQ: macrófago; IL: interleucina; IFN- $\gamma$ : interferón gamma; TH: linfocito T cooperador. Detalles en texto. Compárese con figura 2.

**Figura 4.** Alteraciones en los eventos immunológicos específicos que han sido reportados en la literatura durante la infección por *M. tuberculosis*. Secuencia hipotética (referencias 77-88).

IFN- $\gamma$ <sup>86</sup>. Recientemente algunos investigadores han demostrado que pacientes con cavitaciones pulmonares tienen un incremento en la producción de IL-4<sup>87</sup> y en pacientes anérgicos se ha encontrado una producción

importante de IL-10 con fosforilación deficiente del TCR y defectos en la activación de la enzima ZAP-70 y de MAPK que explicaría la deficiente respuesta inmunológica en los pacientes estudiados<sup>88</sup> (Figura 4).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Durante la respuesta inmunitaria en tuberculosis participan una gran cantidad de poblaciones celulares y una amplia red de mediadores solubles, el éxito en la eliminación del bacilo depende de una correcta integración entre ambos tipos de respuesta (innata o inespecífica y adquirida o específica). Sin embargo, la variabilidad en el cuadro clínico como es el grado de afección pulmonar o extrapulmonar, puede ser influida por la virulencia del bacilo y por el estado previo del individuo que incluye el estado nutrimental, enfermedades concomitantes, deficiencias intrínsecas en la respuesta inmunitaria y factores genéticos. Todos estos elementos comprometen la eficacia de la respuesta inmunitaria, rompiendo el equilibrio entre la inmunidad inespecífica y la específica, conduciendo en algunos casos a un estado de supresión de la respuesta protectora. Así, esta respuesta protectora durante la tuberculosis, depende de diversos mecanismos como una adecuada cooperación celular entre los linfocitos T CD4+ y las células presentadoras de antígeno, tanto en la presentación del péptido micobacteriano (antígeno procesado), como en la producción de IL-12 principalmente, de tal suerte que sea inducida la producción de citocinas tipo Th1. La IL-2 será el factor de crecimiento para la expansión clonal de linfocitos antígeno-específicos, mientras que el IFN- $\gamma$  incrementará los mecanismos microbicidas del macrófago para la eliminación de la micobacteria. Los mecanismos de cooperación celular descritos, se encuentran altamente regulados y cualquier alteración, ya sea por los productos de la micobacteria o por factores intrínsecos al hospedero, ocasiona un desequilibrio en la respuesta inmunitaria que, de continuar, puede conducir a cualquiera de los mecanismos de inmunosupresión propuestos en esta revisión.

La participación de diferentes estirpes celulares durante la tuberculosis dificulta la investigación de cada una de las subpoblaciones involucradas. En el caso de los linfocitos T CD8+ se minimiza su función atribuyéndole solamente citotoxicidad y en el caso de linfocitos T  $\gamma\delta$  se propone que son moduladores y que tienen respuesta restringida para antígenos lipídicos. El papel de las subpoblaciones mencionadas durante la tuberculosis apenas se conoce y por lo tanto es necesario profundizar en su estudio. A la fecha, la mayor parte de la investigación en tuberculosis incide sobre el papel de los linfocitos T CD4+.

A pesar de lo anterior, no se ha esclarecido plenamente cómo se induce el desequilibrio en la respuesta Th1 a cargo de los linfocitos T CD4+ o qué hace que la respuesta inmunitaria sea protectora; estos datos también sugieren la participación de otras subpoblaciones celulares capaces de modular la respuesta Th1 o Th2. Conforme se profundice más en la investigación de la respuesta inmunitaria durante la tuberculosis, éste se reflejará en un mejor manejo de los pacientes, como el empleo de agentes inmunomoduladores que contribuyen a una mejor respuesta de estos enfermos. De igual manera, mejorará la inducción de una adecuada memoria inmunológica protectora a través de la creación de nuevas vacunas.

## REFERENCIAS

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. *Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country*. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 1999; 282: 677-686.
2. Murray JF. *Tuberculosis and HIV infection: global perspectives*. Respirology 1997; 2: 209-213.
3. Hirsch CS, Johnson JL, Ellner JJ. *Pulmonary tuberculosis*. Curr Opin Pulm Med 1999; 5: 143-150.
4. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. *Tuberculosis in developing countries: Burden, intervention and cost*. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1990; 65: 6-24.
5. INEGI, SSA/DGEI. *Principales causas de mortalidad general, Estados Unidos Mexicanos 1998*. On line. Ssa.gob.mx. 10 ago 2000.
6. Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock N, Storey PB, Sultan LU, et al. *Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis: a two-year study of contagion in a tuberculosis ward, 1959*. Am J Epidemiol 1995; 142: 3-14.
7. Dannenberg A. *Roles of cytotoxic delayed-type hypersensitivity and macrophage-activating cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis*. Immunobiology 1994; 191: 461-473.
8. Schuliger NW, Rom W. *The host immune response to tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 679-691.
9. Tsao TC, Hong J, Huang C, Yang P, Liao SK, Chang KS. *Increased TNF-alpha, IL-1 beta and IL-6 levels in the bronchoalveolar lavage fluid with the upregulation of their mRNA in macrophages lavaged from patients with active pulmonary tuberculosis*. Tuber Lung Dis 1999; 79: 279-285.
10. Law K, Weiden M, Harkin T, Tchou-Wong K, Chi C, Rom WN. *Increased release of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha by bronchoalveolar cells lavaged from involved sites in pulmonary tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 799-804.
11. Tilg H, Dinarello C, Mier J. *IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators*. Immunology Today 1997; 18: 428-432.
12. Eigler A, Sinha B, Hartmann G, Endres S. *Taming TNF: strategies to restrain this proinflammatory cytokine*. Immunology Today 1997; 18: 487-492.
13. Chávez R, Reyes J, Maldonado G, Vázquez L, Estrada S, Gorocica P, et al. *Moléculas de cooperación y regulación durante la migración celular de la respuesta inflamatoria*. Rev Inst Nal Enf Resp Méx 1994; 7: 67-75.
14. Tramontana JM, Utapati U, Mohillo A. *Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis*. Mol Med 1995; 1: 384-397.
15. Del Pozo MA, Sánchez-Mateos P, Sánchez-Madrid F. *Cellular polarization induced by chemokines: a mechanism for leukocyte recruitment?* Immunology Today 1996; 17: 127-131.
16. Scall T, Bacon K. *Chemokines, leukocyte trafficking and inflammation*. Curr Opin Immunol 1994; 6: 865-873.
17. Hedrick J, Zlotnik A. *Chemokines and lymphocyte biology*. Curr Opin Immun 1996; 8: 343-347.
18. Jung S, Littman D. *Chemokine receptors in lymphoid organ homeostasis*. Curr Opin Immunol 1999; 11: 319-325.
19. Sauty A, Dziejman M, Taha R, Larossi A, Neote K, García-Zepeda E, et al. *The T Cell-specific CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC are expressed by activated human epithelial cells*. J Immunology 1999; 162: 3549-3558.

20. Banglioni M, Dewald B, Moser B. *Human chemokines: an update*. Annu Rev Immunol 1997; 15: 675-705.
21. Wickremasinghe MI, Thomas LH, Friedland JS. *Pulmonary epithelial cells are a source of IL-8 in the response to Mycobacterium tuberculosis: essential role of IL-1 from infected monocytes in a NF-kappa B-dependent network*. J Immunol 1999; 163: 3936-3947.
22. Kasahara K, Sato I, Ogura K, Takeuchi H, Kobayashi K, Adachi M. *Expression of chemokines and induction of rapid cell death in human blood neutrophils by Mycobacterium tuberculosis*. J Infect Dis 1998; 178: 127-137.
23. Lin Y, Zhang M, Barnes PF. *Chemokine production by a human alveolar epithelial cell line in response to Mycobacterium tuberculosis*. Infect Immun 1998; 66: 1121-1126.
24. Mohammed K, Nasreen M, Ward M, Mubarak K, Rodriguez-Panadero F, Antony V. *Mycobacterium-mediated chemokine expression in pleural mesothelial cells: Role of C-C chemokines in tuberculous pleuresy*. JID 1998; 178: 1450-1456.
25. Sadek MI, Sada E, Toossi Z, Schwander SK, Rich EA. *Chemokines induced by infection of mononuclear phagocytes with mycobacteria and present in lung alveoli during active pulmonary tuberculosis*. Am J Respir Cell Mol Biol 1998; 19: 513-521.
26. Roman J, Jeon YJ, Gal A, Perez RL. *Distribution of extracellular matrices, matrix receptors, and transforming growth factor-beta 1 in human and experimental lung granulomatous inflammation*. Am J Med Sci 1995; 309: 124-133.
27. Ruscetti F, Varesio L, Ochoa A, Ortaldo J. *Pleiotropic effects of transforming growth factor-beta on cells of the immune system*. Ann NY Acad Sci 1993; 685: 488-500.
28. Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay C. *Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and TH1/TH2-mediated responses*. Immunology Today 1998; 19: 568-574.
29. Orme IM, Cooper AM. *Cytokine/chemokine cascades in immunity to tuberculosis*. Immunology Today 1999; 20: 307-312.
30. D'Andrea A, Rengaraju M, Variante N. *Production of natural killer cell stimulatory factor (IL-12) by peripheral blood mononuclear cells*. J Exp Med 1992; 176: 1387.
31. Akira S. *The role of IL-18 in innate immunity*. Curr Opin Immunol 2000; 12: 59-63.
32. Trinchieri G. *Cytokines acting on or secreted by macrophages during intracellular infection (IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$ )*. Curr Opin Immunol 1997; 9: 24-34.
33. Cooper A, Roberts A, Rhoades J, Callahan D, Getzy D, Orme I. *The role of interleukin 12 in acquired immunity to Mycobacterium tuberculosis infection*. Immunology 1995; 84: 423-432.
34. Chehimi J, Starr S, Frank I. *Natural killer (NK) cell stimulatory factor increases the cytotoxic activity of NK cells from both healthy donors and human immunodeficiency virus-infected patients*. J Exp Med 1992; 175: 789-796.
35. Garcia VE, Uyemura K, Sieling PA, Ochoa MT, Morita CT, Okamura H, et al. *IL-18 promotes type 1 cytokine production from NK cells and T cells in human intracellular infection*. J Immunol 1999; 162: 6114-6121.
36. Berke G. *Unlocking the secrets of CTL and NK cells*. Immunology Today 1995; 16: 343-346.
37. Krensky AM. *Granulysin: a novel antimicrobial peptide of cytolytic T lymphocytes and natural killer cells*. Biochem Pharmacol 2000; 59: 317-320.
38. Stenger S, Rosat JP, Bloom B, Krensky A, Modlin R. *Granulysin: a lethal weapon of cytolytic T cells*. Immunology Today 1999; 20: 390-394.
39. Trinchieri G. *Interleukin 12 and interferon-gamma: Do they always go together?* Am J Pathol 1995; 147: 1534-1538.
40. Orme I, Miller E, Roberts D, Furney S, Griffin J, Dobos K, et al. *T lymphocytes mediate protection and cellular cytotoxicity during the course of Mycobacterium tuberculosis infection. Evidence for different kinetics and recognition of a wide spectrum of protein antigens*. J Immunol 1992; 148: 189-196.
41. Ramachandra L, Chu R, Askew D, Noss EH, Canaday DH, Potter NS, et al. *Phagocytic antigen processing and effects of microbial products on antigen processing and T-cell responses*. Immunol Rev 1999; 168: 217-239.
42. Luke PT, Latouf SE, Ress SR. *Memory lymphocytes from tuberculous effusions: purified protein derivative (PPD) stimulates accelerated activation marker expression and cell cycle progression*. Clin Exp Immunol 1996; 104: 412-418.
43. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. *CD28/B7 system of T cell costimulation*. Annu Rev Immunol 1996; 14: 233-258.
44. Soler P, Boussaud V, Moreau J, Bergeron A, Bonnette P, Hance AJ, et al. *In situ expression of B7 and CD40 costimulatory molecules by normal human lung macrophages and epithelioid cells in tuberculoid granulomas*. Clin Exp Immunol 1999; 116: 332-339.
45. Klaus P, Daniela W, Schondelmaier S, Kabelitz D. *Primary activation of V $\gamma$  9-expressing  $\gamma\delta$  T cells by M. tuberculosis. Requirement for Th1-Type CD4 T cell help and inhibition by IL-10*. J Immunol 1994; 152: 4984-4992.
46. Wesch D, Marx S, Kabelitz D. *Comparative analysis of alpha beta and gamma delta T cell activation by Mycobacterium tuberculosis and isopentenyl pyrophosphate*. Eur J Immunol 1997; 27: 952-956.
47. Moody DB, Ulrichs T, Muhlecker W, Young DC, Gurcha SS, Grant E, et al. *CD1c-mediated T-cell recognition of isoprenoid glycolipids in Mycobacterium tuberculosis infection*. Nature 2000; 404: 884-888.
48. Romagnani S. *The Th1/Th2 paradigm*. Immunol Today 1997; 18: 263-266.
49. Bonecini-Almeida MG, Chitale S, Boutsikakis I, Geng J, Doo H, He S, et al. *Induction of in vitro human macrophage anti-Mycobacterium tuberculosis activity: requirement for IFN-gamma and primed lymphocytes*. J Immunol 1998; 160: 4490-4499.
50. Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin BY. *Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity*. J Exp Med 1983; 158: 670-689.
51. Blackwell JM, Barton C, White J, Searle S, Barker A, Williams H, et al. *Genomic organization and sequence of human NRAMP gene: identification and mapping of a promoter region polymorphism*. Mol Med 1995; 1: 194-205.
52. Blacwell JM. *Structure and function of the natural-resistance-associated macrophage protein (Nramp-1), a candidate protein for infectious and autoimmune disease susceptibility*. Mol Med Today 1996; 2: 205-211.
53. Mazzaccaro R, Gedde M, Jensen E, Van Santen H, Ploegh H, Rock K, et al. *Major histocompatibility class I presentation of soluble antigen facilitated by Mycobacterium tuberculosis infection*. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 11786-11791.
54. Canaday D, Ziebold C, Noss E, Chervenak K, Harding C, Boom W. *Activation of human CD8+ alpha beta TCR+ cells by Mycobacterium tuberculosis via an alternate class I MHC antigen-processing pathway*. J Immunol 1999; 162: 372-379.

55. Smith S, Malin A, Pauline T, Atkinson S, Content J, Huygen K, et al. *Characterization of human Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin-reactive CD8+ T cells*. Infect Immun 1999; 67: 5223-5230.
56. Oddo M, Renno T, Attinger A, Bakker T, MacDonald HR, Meylan PR. *Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol 1998; 160: 5448-5454.
57. Janeway C, Travers P, Walport M. *Immunobiology. The thymus and the development of T lymphocytes*. 4a ed. Current Biology Publications 1999: 235-237.
58. Itohara S, Farr A, Lafaille J, Bonneville, Takagaki Y, Haas W, et al. *Homing of a  $\gamma\delta$  thymocyte subset with homogeneous T cell receptors to mucosal epithelia*. Nature 1990; 343: 754-757.
59. Barnes P, Grisso C, Abrams J, Band H, Rea T, Modlin R. *Gamma delta T lymphocytes in human tuberculosis*. J Infect Dis 1992; 165: 506-512.
60. Boom WH. *Gammadelta T cells and Mycobacterium tuberculosis*. Microbes Infect 1999; 1: 187-195.
61. Ueta C, Tsuyuguchi I, Kawasumi H, Takashima T, Toba H, Kishimoto S. *Increase of  $\gamma\delta$  T cells in hospital workers who are in close contact with tuberculosis patients*. Infect Immun 1994; 62: 5434-5441.
62. Moody D, Reinhold B, Guy M, Beckman E, Frederique D, Furlong S, et al. *Structural requirements for glycolipid antigen recognition by CD1b-restricted T cells*. Science 1997; 278: 283-286.
63. Fairhurst R, Wang C, Sieling P, Modlin R, Braun J. *CD1-restricted T cells and resistance to polysaccharide-encapsulated bacteria*. Immunology Today 1998; 19: 257-259.
64. Wen Li, Barber D, Pao W, Wong S, Owen M, Hayday A. *Primary  $\gamma\delta$  cell clones can be defined phenotypically and functionally as TH1/TH2 cells and illustrate the association of CD4 with TH2 differentiation*. J Immunol 1998; 160: 1965-1974.
65. Ohno Y, Aoki N, Nishimura A. *In vitro production of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in insulin-dependent diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1072-1077.
66. Vila LM, Rios-Olivares E, Rios Z, Melendez M, Garcia M, Pichardo B. *Abnormal immunological response to Mycobacterium tuberculosis antigens in a patient with chronic myelocytic leukemia and active tuberculosis*. P R Health Sci J 1998; 17: 345-352.
67. Dahl KE, Shiratsuchi H, Hamilton BD, Ellner JJ, Toossi Z. *Selective induction of transforming growth factor beta in human monocytes by lipoarabinomannan of Mycobacterium tuberculosis*. Infect Immun 1996; 64: 399-405.
68. Law KF, Jagirdar J, Weiden MD, Bodkin M, Rom WN. *Tuberculosis in HIV-positive patients: cellular response and immune activation in the lung*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1377-1384.
69. Meddows-Taylor S, Martin DJ, Tiemessen CT. *Impaired interleukin-8-induced degranulation of polymorphonuclear neutrophils from human immunodeficiency virus type 1-infected individuals*. Clin Diagn Lab Immunol 1999; 6: 345-351.
70. Altare F, Durandy A, Lammas D, Emile JF, Lamhamedi S, Casanova JL, et al. *Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency*. Science 1998; 280: 1432-1435.
71. Sugawara I, Yamada H, Kaneko H, Mizuno S, Takeda K, Akira S. *Role of interleukin-18 (IL-18) in mycobacterial infection in IL-18-gene-disrupted mice*. Infect Immun 1999; 67: 2585-2589.
72. Fietta A, Francioli C, Gialdroni G. *Mycobacterial lipoarabinomannan affects human polymorphonuclear and mononuclear phagocyte functions differently*. Haematologica 2000; 85: 11-18.
73. Malik ZA, Denning GM, Kusner DJ. *Inhibition of Ca(2+) signaling by Mycobacterium tuberculosis is associated with reduced phagosome-lysosome fusion and increased survival within human macrophages*. J Exp Med 2000; 191: 287-302.
74. Chan J, Fan XD, Hunter SW, Brennan PJ, Bloom BR. *Lipoarabinomannan, a possible virulence factor involved in persistence of Mycobacterium tuberculosis within macrophages*. Infect Immun 1991; 59: 1755-1761.
75. Casanova J, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blance S, Fisher A. *Immunological conditions of children with BCG disseminated infection*. Lancet 1995; 346: 581.
76. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Altare F, Fondaneche MC, Tuerlinckx D, Blanche S, et al. *Partial interferon-gamma receptor 1 deficiency in a child with tuberculoïd bacillus calmette-guerin infection and sibling with clinical tuberculosis*. J Clin Invest 1997; 100: 2658-2664.
77. Noss EH, Harding CV, Boom WH. *Mycobacterium tuberculosis inhibits MHC class II antigen processing in murine bone marrow macrophages*. Cell Immunol 2000; 201: 63-74.
78. Hmama Z, Gabathuler R, Jefferies WA, Jong G, Reiner NE. *Attenuation of HLA-DR expression by mononuclear phagocytes infected with Mycobacterium tuberculosis is related to intracellular sequestration of immature class II heterodimers*. J Immunol 1998; 161: 4882-4893.
79. Jenkins Marc K. *The role of cell division in the induction of clonal anergy*. Immunology Today 1992; 13: 69-73.
80. Saha B, Das G, Vohra H, Ganguly NK, Mishra GC. *Macrophage-T cell interaction in experimental mycobacterial infection. Selective regulation of co-stimulatory molecules on Mycobacterium-infected macrophages and its implication in the suppression of cell-mediated immune response*. Eur J Immunol 1994; 24: 2618-2624.
81. Janeway C, Travers P, Walport M. *Immunobiology. Antigen recognition by T lymphocytes*. 4a ed. Current Biology Publications 1999; 154-155.
82. Ohmen JD, Modlin RL. *Evidence for a superantigen in the pathogenesis of tuberculosis*. Springer Semin Immunopathol 1996; 17: 375-384.
83. Somoskovi A, Zissel G, Zipfel PF, Ziegenhagen MW, Klaucke J, Haas H, et al. *Different cytokine patterns correlate with the extension of disease in pulmonary tuberculosis*. Eur Cytokine Netw 1999; 10: 135-142.
84. Zhang M, Lin Y, Iyer D, Gong J, Abrams J, Barnés P. *T-Cell cytokine responses in human infection with Mycobacterium tuberculosis*. Infect Immun 1995; 63: 3231-3234.
85. Hirsch C, Yoneda T, Averill L, Ellner J, Tootssi Z. *Enhancement of intracellular growth of Mycobacterium tuberculosis in human monocytes by transforming growth factor beta 1*. J Infect Dis 1994; 170: 1229-1237.
86. Hirsch C, Hussain R, Tosí Z, Dawood G, Shahid F, Ellner J. *Cross-modulation by transforming growth factor beta in human tuberculosis: suppression of antigen-driven blastogenesis and interferon gamma production*. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 3193-3198.
87. Crevel R, Karyadi E, Preyers F, Leenders M, Kullberg BJ, Nelwan R, et al. *Increased production of interleukin 4 by CD4+ and CD8+ T cells from patients with tuberculosis is related to the presence of pulmonary cavities*. JID 2000; 181: 1194-1197.
88. Bossiotis V, Tsai E, Yunis E, Thim S, Delgado J, Goldfeld A, et al. *IL-10 producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients*. J Clin Invest 2000; 105: 1317-1325.