

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume

16

Número
Number

1

Enero-Marzo
January-March

2003

Artículo:

Bases moleculares de la interacción *Mycobacterium tuberculosis* con los macrófagos

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Bases moleculares de la interacción de Mycobacterium tuberculosis con los macrófagos

Hugo Trejo Márquez*

Patricia Gorocica†

Flor Porras*

Raúl Chávez§

Ricardo Lascurain†

Edgar Zenteno†

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, mecanismos de invasión, interacción micobacterias-macrófago, receptores de macrófago.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, interaction mycobacteria, macrophage, macrophage receptors.

RESUMEN

*La interacción molecular de *Mycobacterium tuberculosis* con el macrófago es importante para el destino que tendrá la bacteria en su célula huésped. Existen diversas moléculas de la superficie de la bacteria que son ligandos de múltiples receptores en el macrófago, por lo que en este artículo se hace una revisión de los principales mecanismos moleculares estudiados hasta el momento.*

ABSTRACT

*Molecular interaction between *Mycobacterium tuberculosis* and macrophages determines the fate of bacilli within the host cell. In this molecular inter-*

action, some components of the bacterial surface are recognized as ligands by macrophage receptors. The present article is an updated review of the molecular characteristics of the mycobacteria-host interaction.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una de las tres principales enfermedades infecciosas a nivel mundial que, junto con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la malaria¹, afecta aproximadamente a una tercera parte de la población mundial².

Recientemente, se ha visto un incremento en la incidencia de la infección en regiones en donde la tuberculosis se pensaba había sido controlada³, pero durante la década pasada aparecieron 90 millones de nuevos casos de la infección, con una mortalidad del 30%¹.

Aún no están bien definidos todos los factores que afectan en la etiopatogenia, pero se piensa que están relacionados a la capacidad de invasión y adaptación de *Mycobacterium* a su célula huésped^{4,5}, ya que es un patógeno intracelular facultativo que puede residir en el interior de los macrófagos del huésped.

Se ha sugerido que *M. tuberculosis* puede regular la expresión de genes que son utilizados para su supervivencia y crecimiento. Sin embargo, los mecanismos de interacción de *Mycobacterium-macrófago* están poco entendidos tanto a nivel molecular como celular⁶.

* MPSS, UNAM.

† Departamento de Bioquímica, INER.

§ Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia:

Patricia Gorocica Rosete. Departamento de Bioquímica.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, DF., 14080. Fax (52) 56654379.

E-mail: danype@prodigy.net.mx

Trabajo recibido: 20-XII-2002; Aceptado: 11-III-2003

No existen evidencias directas de que *M. tuberculosis* use de manera selectiva receptores específicos que le confieran ventajas en su supervivencia intracelular, pero es posible que sea uno de los mecanismos más importantes. En este trabajo, se revisan los mecanismos moleculares más importantes de interacción entre el microorganismo descrito hasta el momento y el huésped, para tratar de entender la patogénesis de la enfermedad.

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DE LA INTERACCIÓN MICOBACTERIAS-MACRÓFAGO

La compleja superficie de la micobacteria le permite interactuar con diversos receptores de los macrófagos, lo que confiere a la bacteria gran capacidad de adaptación a la vida intracelular, por lo que la interacción entre ambos se lleva a cabo de múltiples formas y esto es decisivo durante el curso de la infección.

La envoltura de la bacteria consta de tres principales componentes: a) una membrana plasmática unida covalentemente con ácidos micólicos, b) un complejo de peptidoglicanos (MAPc) que son moléculas unidas covalentemente a cadenas de arabinogalactana (AG) y c) una cápsula rica en polisacáridos⁷⁻⁹.

Durante las primeras etapas de reconocimiento, los macrófagos pueden interactuar de 2 maneras con las micobacterias. Puede haber una interacción directa entre los diversos receptores del macrófago con los componentes constitutivos de la superficie de la bacteria, o bien, el macrófago puede reconocer de manera específica diversos elementos séricos, que son depositados de manera específica como los anticuerpos o, de manera inespecífica como los componentes del complemento o proteínas de fase aguda, los cuales funcionan como opsoninas. Aunque el reconocimiento puede darse en presencia o ausencia de componentes del suero, las vías de activación del macrófago infectado pueden variar y esto repercutir en la viabilidad del microorganismo¹⁰⁻¹³.

FAGOCITOSIS DEPENDIENTE DE OPSONINAS

Este tipo de interacción se da para hacer más eficiente la fagocitosis de los macrófagos hacia las micobacterias, debido a que éstos tienen receptores específicos de alta afinidad para diversas opsoninas que recubren a las micobacterias. El ingreso de manera eficiente de las micobacterias y otros microorganismos intracelulares a la célula huésped les permite escapar a ciertos mecanismos microbicidas de la respuesta inmune como la formación de complejos inmunes y lisis por complemento^{14,15}.

Durante las fases iniciales de la infección, la fagocitosis no opsonica realizada por los macrófagos es crítica para la defensa del huésped en el pulmón, debido a que en el fluido broncoalveolar no inflamatorio no hay una cantidad suficiente de opsoninas para promover la fagocitosis opsonica⁶.

COLECTINAS Y SUS RECEPTORES

Las vías aéreas distales y los alvéolos pulmonares, generalmente, son los sitios de entrada de *M. tuberculosis* por lo que los factores surfactantes pulmonares se pueden comportar como potentes opsoninas para las micobacterias¹⁶. La proteína surfactante A (Sp-A) y la D (Sp-D) son miembros de la familia de las colectinas¹⁵. Otros miembros de esa familia son las proteínas transportadoras de manosas (MBP)¹⁷ y el componente C1q del complemento, ambos junto con los factores surfactantes juegan un papel importante como opsoninas y como activadores del complemento¹⁵. La Sp-A al igual que otras colectinas posee un dominio tipo colágeno y otro tipo lectina calcio dependiente. Estas proteínas también se pueden unir a los carbohidratos de la pared de la micobacteria y ser reconocida por los receptores para Sp-A de los macrófagos.

La Sp-A se une con los polisacáridos de las micobacterias por un grupo amino para ser reconocidos por los receptores en el macrófago^{18,19}. Se ha sugerido que Sp-A, además, de actuar como opsonina también puede modular la actividad de uno o más receptores responsables de la unión directa de *M. tuberculosis*, sin embargo, aún no están completamente entendidos los mecanismos de estas interacciones¹⁸.

Recientemente, se han identificado varios posibles receptores para la Sp-A que, se ha visto que tienen la misma afinidad para el C1q del complemento. Entre estos están el receptor para C1q (C1qRp) que es una proteína de 126kDa que se expresa sobre los monocitos, macrófagos, neutrófilos y células endoteliales. Este receptor es una proteína de membrana tipo I con un dominio de reconocimiento hacia carbohidratos del tipo de los polisacáridos, un dominio intramembranal y una cola citoplasmática¹⁹⁻²¹, pero también se ha descrito a CR1(CD35). Otro posible receptor en monocitos para la Sp-A que parece ser más específico es el SPR210, pero aún no está bien definido su papel^{17,18}. El SPR210 es una proteína de 210kDa que se une a Sp-A pero no a C1q. Éste se ha identificado sobre neumocitos tipo II y macrófagos²¹.

La proteína de unión a manosa (MBL) se une espontáneamente a las moléculas ricas en manosas de la superficie de las micobacterias para opsonizarlas¹⁵. La MBL, es una proteína de fase aguda que se encuentra en condiciones normales en el suero a bajas concentraciones, pero se puede de incrementar considerablemente durante la respuesta inflamatoria por el efecto de IL-1, IL-6 o TNF. La MBL también es una colectina calcio dependiente que presenta múltiples dominios de unión a carbohidratos, sobre todo de la superficie de los microorganismos¹⁵. Estructuralmente es muy similar a C1q por lo que, también puede activar la vía clásica del complemento y es reconocida por el receptor de complemento C1q (C1qR)¹.

COMPLEMENTO Y SUS RECEPTORES

Algunas moléculas del sistema del complemento tienen una función dual en la fagocitosis de las micobacterias.

C3b se une inespecíficamente a los carbohidratos de superficie del patógeno y es reconocida a través de CR1 (CD35), CR3 (CD11b/CD18) y CR4 (CD11c/CD18) de los macrófagos durante la fagocitosis^{22,23}, pero también puede unirse a la superficie de los microorganismos y activar la vía alterna del complemento para destruirlos.

Los receptores de complemento (CR's) no siempre participan en la entrada de los microorganismos. En los macrófagos no activados los CR's solamente reconocen a las partículas o microorganismos, pero no los internalizan, para eso requieren de estímulos inflamatorios adicionales¹⁴, aunque también el estado de maduración de los monocitos es importante para la participación de estos receptores en la fagocitosis. La expresión de CR3 disminuye de manera inversamente proporcional al estado de maduración de los monocitos^{24,11}. La CR3 tiene un doble papel en la fagocitosis, primero, porque reconoce a C3bi directamente unido a la superficie de los microorganismos, y segundo, porque tiene dominios tipo lectina en la región terminal de la cadena β-2 (CD11b) de este receptor la cual, puede reconocer los residuos glicosilados en la superficie de la micobacteria^{13,25}. La interacción de CR3 es específica hacia ciertos carbohidratos capsulares ya que puede ser inhibida por competencia con azúcares como la N-acetil-D-glucosamina, o por glucanos capsulares purificados de *Mycobacterium tuberculosis* y por mananas, pero no por arabinomananas capsulares²⁶. Además, la eliminación de polisacáridos capsulares con aminoglucosidasa reduce marcadamente la unión no opsónica a este receptor, lo que significa que las micobacterias utilizan dichos receptores como mecanismos que pueden estar asociados a la virulencia de la cepa de *Mycobacterium*, esto explica que las diferencias en la composición sacáridica de la cápsula de las cepas patógenas y no patógenas sean importantes para su patogénesis. También, el microambiente, el estado de maduración y la diferenciación o activación del macrófago juegan un papel importante en la infección¹⁸.

La capacidad adaptativa de las micobacterias es tan grande que la propia bacteria puede activar la vía alterna del complemento para favorecer la producción de C3b y C3bi¹³ y, paradójicamente puede inducir la formación de C3 convertasa reclutando fragmentos de C2a para generar C3b sin la activación temprana de los componentes de las vías clásica o alterna del complemento²⁷. Esto sugiere que los receptores del complemento son esenciales para la supervivencia de las micobacterias en las células huésped.

INMUNOGLOBULINAS Y SUS RECEPTORES

Las micobacterias pueden ser opsonizadas por inmunoglobulinas (Ig's), principalmente por IgG para ser ingeridas por los macrófagos. Es posible que los macrófagos utilicen este mecanismo para adherir e ingerir a las micobacterias vivas, pero no es el utilizado como primera elección por las micobacterias, porque se requiere de grandes cantidades de la opsonina para conseguir una óptima adherencia. Aun-

que esta vía de internalización le podría conferir ciertas ventajas a las micobacterias porque tendrían acceso rápido a la ferritina, que es una enzima que se encuentra abundantemente en los lisosomas y esto le garantizaría un aporte adecuado a las micobacterias para su metabolismo²⁸, sin embargo, es una opción viablemente utilizada por las micobacterias.

La porción Fc de las inmunoglobulinas que opsonizan a las micobacterias es reconocida con gran afinidad por diversos receptores Fc (FcRs), principalmente aquéllos para los subtipos de IgG (FcγRs)^{29,30}.

Los FcγRs entran en dos clases de receptores: a) receptores que contienen motivos ITAM en sus dominios intracelulares, los cuales reclutan cinasas y activan las cascadas de fosforilación y b) receptores que contienen motivos ITIM los cuales reclutan fosfatases que inhiben la señalización³¹. Los receptores para fagocitosis opsónica como FcRs y los CRs, tienen asociadas a la formación del fagosoma varias moléculas de citoesqueleto como la vinculina y la paxilina, en cambio, en receptores para fagocitosis no opsónicos como el receptor de manosa, este tipo de moléculas no se movilizan para la formación del fagosoma³².

FAGOCITOSIS NO OPSÓNICA

Al reconocimiento directo de las moléculas constitutivas de superficie de los microorganismos por receptores de los fagocitos se le conoce como fagocitosis no opsónica. En muchos casos, el mecanismo de entrada o los tipos de receptores utilizados por los microorganismos intracelulares define el destino final que tendrá éste en el interior del fagocito, de ahí que las características químicas de algunas moléculas de superficie de los patógenos sean importantes para la selección de la vía de entrada a su célula huésped.

En las fases iniciales del reconocimiento inespecífico, es común que participen moléculas glicosiladas tanto del microorganismo como del fagocito, estableciéndose una interacción carbohidrato-lectina. Este tipo de interacción se ha presentado desde los organismos evolutivamente más primitivos hasta los más avanzados, estableciéndose como un mecanismo muy exitoso de interacción intercelular, el cual es aprovechado por numerosos patógenos intracelulares³³.

RECONOCIMIENTO DE CARBOHIDRATOS DE SUPERFICIE DE LAS MICOBACTERIAS POR EL MACRÓFAGO

Las micobacterias tienen en su superficie moléculas altamente glicosiladas como: los peptidosglucanos unidos a través de puentes fosfoíster a la arabinogalactana (AG), un polímero de arabinosa y galactosa, pero el principal componente de la pared celular de *M. tuberculosis* es la lipoarabinomanana (LAM) anclado a la membrana celular de la mycobacteria y que se extiende a lo largo de la superficie y es de gran importancia porque se le ha asociado a la patogénesis de la tuberculosis. La LAM es un lipoglicano con una compleja estructura de 17kDa, compuesto de tres

dominios, un núcleo polisacárido formado por unidades de D-manana, D-arabinan, un dominio formado por fosfatidilinositol anclado a membrana y un polisacárido terminal no reducidos que contienen el disacárido beta-D-Araf (1-2)-alfa-D-Araf. Hay algunas pequeñas diferencias en la estructura del núcleo polisacárido, tal como la longitud de la manana o el grado de ramificación, aunque esta estructura es común para todas las LAM descritas.

Existen diversos receptores en el macrófago con los que pueden interactuar estas complejas moléculas glicosiladas. Uno de los menos estudiados es el CD14 que es una proteína de membrana unida a un glicano con fosfatidilinositol que puede interactuar con un complejo trimolecular formado con la LAM con unidades de arabinosa en el extremo terminal (AraLAM), unida a una molécula de CD14 soluble, estas dos moléculas a su vez se unen a proteína soluble análoga al CD14 llamada proteína de unión al LPS (LBP)³⁴⁻³⁶. Este complejo se une con alta afinidad al CD14 de membrana y es capaz de activar al macrófago³⁷. Hay evidencias que sugieren que el CD14 requiere de la participación conjunta del receptor de manosa para producir una respuesta en macrófagos activados por la LAM de micobacterias³⁴. Otra forma estructural de la LAM, también presente en la micobacteria, la cual tiene unidades de manosas en la porción terminal (ManLAM) se unen con gran afinidad al receptor de manosa. La participación simultánea de ambos receptores CD14 y el receptor de manosa generan dobles señales para activar al macrófago³⁶.

La activación del macrófago por CD14 activa la vía de I kB cinasas o las ZAP cinasas para activar los factores de transcripción NF-kB y AP-1¹⁸ para la producción de diversas citocinas como la IL-1, IL-6, IL-8 o TNF^{37,38}. El CD14 también participa en la respuesta quimiotáctica para AraLAM, pero no para ManLAM³⁵.

RECEPTORES TOLL-LIKE

Recientemente, se ha demostrado que la señalización proinflamatoria estimulada por antígenos micobacterianos como el LPS o por LAM está medida por receptores de la familia: *Toll-like* receptor (TLR). Los TLR en mamíferos guardan una gran homología estructural con el sistema *Toll* en *Drosophila*. Estos receptores reconocen patrones de estructuras conservadas en diversos patógenos.

TLR4 funciona como receptor para LPS de bacterias Gram negativas, en tanto que TLR2 reconoce múltiples productos de bacterias Gram positivas. El TLR-2 del macrófago reconoce diversas moléculas de micobacterias como la lipoproteína de 19kDa, LAM, fosfatidil-inositol y manana.

Se sabe que el tipo de ligando de los TLR es capaz de polarizar la respuesta de los linfocitos Th. La lipoproteína de 19kDa induce la producción de IL-12 que es una citocina pro-Th1 (relacionada con la respuesta celular microbicida). La interacción de esta proteína con el macrófago incrementa la producción de óxido nítrico, el cual es

importante dentro de los mecanismos de destrucción de las micobacterias intracelulares³⁹. El TLR-2 es homólogo al receptor de IL-2 que, al igual que CD14 requiere de componentes séricos como el LPB para su señalización⁴⁰. Esta molécula también está implicada en el reconocimiento e internalización de células apoptóticas⁴¹.

Durante la fagocitosis los TLR son reclutados en los fagosomes, permitiendo reconocer la naturaleza de los patógenos, regulando de esta manera una respuesta inflamatoria adecuada. La activación vía TLR lleva a la translocación de NF-kappa β y de las proteínas adaptadoras TRAF6 e IRAK las cuales, inhiben la respuesta célula³⁹.

RECEPTOR DE MANOSA

El receptor de manosa (MR) de los macrófagos reconoce manosa y fucosa sobre la superficie de los patógenos y media la fagocitosis de diversos microorganismos incluyendo a las micobacterias en presencia o ausencia de opsoninas. Cuando las micobacterias están opsonizadas con proteínas del complemento, la participación del receptor de manosa en la fagocitosis de patógeno es menor que la de los receptores para complemento⁴².

La pared micobacteriana tiene moléculas ricas en manosa en posición terminal como la lipoarabinomanana (ManLAM), es uno de los ligandos para el receptor de manosa (RM) en los macrófagos^{10,43}. En cepas virulentas de *M. tuberculosis* como la H37Rv son capaces de internarse en los macrófagos humanos utilizando el receptor de manosa junto con CR1, CR3 y CR4, en cambio las cepas no virulentas como la H37Ra no utilizan el RM¹², debido a que la interacción con este receptor depende de las características estructurales de las manosas terminales de ligandos como LAM o lipoglicanos en general¹².

Este receptor solamente se expresa en macrófagos maduros, tanto alveolares como tisulares, pero no se expresa en monocitos¹⁷. Es posible que en la fagocitosis de *Mycobacterium* mediada por este receptor, no participe en la producción de los intermediarios reactivos del oxígeno, ya que se ha demostrado que no se activa la NADPH oxidasa y no hay una completa maduración del fagosoma, por lo que esta vía resulta ser un portal de entrada seguro para la micobacteria^{44,45}.

El receptor de manosa se sobreexpresa rápidamente por el estímulo del Sp-A y el SpD⁴⁶ y se incrementa la capacidad fagocítica y la pinocitosis de moléculas con manosa, por lo que se incrementa notablemente la capacidad de infección del macrófago por *M. tuberculosis*, en contraste, el interferón gamma disminuye la expresión del receptor de manosa⁴⁷⁻⁴⁹.

La LAM de cepas virulentas interfiere con la producción de IL-12 en las células dendríticas y en macrófagos cuando son estimulados vía receptor de manosa. Este es uno de los mecanismos que contribuyen en la persistencia de la infección al evitar que la IL-12 actúe directamente en los linfocitos Th para desarrollar células TH1,

las cuales son críticas para la erradicación del patógeno intracelular⁵⁰.

La captación de micobacterias a través de ese receptor puede favorecer la presentación de antígeno hacia el linfocito T. Los antígenos micobacterianos principalmente la LAM son llevados a los endosomas para seguir la vía de presentación de antígeno exógeno y ahí se asocian a moléculas CD1b⁵¹. Como la estructura de la LAM contiene grandes porciones lipídicas, la vía de presentación de antígenos lipídicos es importante para la activación de los linfocitos T^{51,52}.

RECEPTOR SCAVENGER

Estos receptores están presentes en macrófagos y reconocen principalmente moléculas polianiónicas, en las que se incluyen los lipopolisacáridos de bacterias Gram negativas, ácidos lipoteicóicos de bacterias Gram positivas y moléculas con ácido siálico⁵³. Los receptores *scavenger* (SRs) son una familia de receptores que presentan diversas estructuras y pueden tener múltiples ligandos como los LDL (lipidos de baja densidad), fosfatidilserina y componentes polianiónicos⁵⁴.

El receptor scavenger de clase A contribuye de manera importante en la interacción entre *M. tuberculosis* y los macrófagos⁵⁵ ya que se une a los sulfolípidos de la micobacteria. En cambio, el receptor *scavenger* de clase B (CD36), ha sido implicado en la fagocitosis de células apoptóticas⁵⁶.

Sin embargo, todavía no se conoce cómo los receptores *scavenger* pueden activar el citoesqueleto para internalizar a la bacteria o, cómo actúan para unirse a la bacteria, siendo que la fagocitosis es ejecutada por otros receptores¹⁸.

OTROS MECANISMOS DE INTERACCIÓN

La interacción de la micobacteria con diversos receptores también activa señales hacia el citosol para la translocación del factores nucleares como el NF-κ B. La estimulación por mitógenos fosforilan algunas proteínas cinasas, como la p38 de la vía de las MAP-cinasas⁵⁷. La activación de p38 es necesaria para la inducción de la expresión de genes que permiten la supervivencia de la micobacteria en el citosol como el gen ifn- β ⁵⁸. Por otro lado, el colesterol de membrana del macrófago es importante para la entrada de las micobacterias debido a que se acumula en el sitio de entrada del microorganismo para asegurar su entrada a la célula huésped⁵⁹.

CONCLUSIONES

La defensa efectiva del huésped contra la infección microbiana depende del rápido reconocimiento y eliminación del patógeno, seguida por la inducción apropiada de las respuestas inmunes innata y adquirida. Los macrófagos juegan un papel importante en la patogénesis de la tuberculosis causada por micobacterias, debido a que éstos son sus principales células huésped, pero también uno de los posibles mecanismos de control. Estudios recientes han demostrado que *M. tuberculosis* ha desarrollado diversas

estrategias para: 1) asegurar su entrada dentro de los fagocitos mononucleares, 2) engañar y evadir la respuesta celular potencialmente tóxica del huésped durante y después de su entrada al fagocito, y 3) modular la función efectora en la respuesta inmune celular.

Para muchos patógenos intracelulares de los macrófagos incluyendo *M. tuberculosis*, la entrada y supervivencia en la célula huésped depende de la combinación adecuada de los receptores utilizados y del microambiente. Hay algunos receptores que no están directamente asociados a la activación de mecanismos microbicidas, en especial aquellos relacionados con el complemento, sin embargo, son utilizados como una estrategia de supervivencia. Las características bioquímicas de una de las principales moléculas de su superficie de las micobacterias como lo es la lipoarabinomanana, es determinante para la interacción con los receptores y las estrategias de evasión para los mecanismos microbicidas del macrófago. Las interacciones de micobacterias patógenas y no patógenas con un mismo receptor puede inducir en los macrófagos mecanismos microbicida diferentes en contra de las bacterias intracelulares. También, los pequeños cambios principalmente en la región sacáridica de algunas moléculas de superficie de las micobacterias como en la LAM que se presentan en los microorganismos de diferentes cepas de micobacterias, están relacionados con el destino final que tengan las bacterias en el interior del macrófago.

El microambiente es importante para la expresión de ciertos receptores en el macrófago utilizados por las micobacterias durante su internamiento, un buen ejemplo de regulación es el receptor de manosa que, incrementa su expresión en la superficie del fagocito en presencia de la SP-A, pero su expresión es disminuida o inhibida en presencia de INF γ . En el caso de las micobacterias patógenas, utilizan este receptor para introducirse al macrófago. Se sabe que la LAM de las micobacterias de cepas patógenas tienen un efecto inhibitorio en el macrófago para la producción de IL-12, esto evita una adecuada respuesta Th1 por lo que la respuesta inmunológica de tipo celular no es adecuada para la destrucción de las micobacterias. También se sabe que la entrada de los microorganismos por el receptor de manosa evita que se active la NADPH oxidasa y por tanto, no se produce el estallido respiratorio que es uno de los mecanismos microbicidas más importantes de los macrófagos para microorganismos intracelulares, así el uso del receptor de manosa para la internalización de las micobacterias patógenas le confiere una gran ventaja adaptativa.

No sólo la interacción de los receptores con los ligandos es importante para la entrada y supervivencia de la micobacteria, sino también las moléculas constitutivas de membrana como el colesterol y la proteína Tryptophan Aspartate-Containing Coat (TACO). Estas proteínas están presentes en células linfoides y mieloides y son asociadas con la red de microtúbulos en macrófagos no infectados, pero en macrófagos infectados se encuentra en el fagosoma; una función probable de esta TACO es evitar la fu-

sión del fagosoma que contiene a la micobacteria con los lisosomas, pero aún no está claro el mecanismo. Los fagosomes con micobacterias vivas retienen a TACO por un tiempo prolongado, que se libera de éste cuando las bacterias se mueren. Se ha observado que los fagosomes con micobacterias vivas evitan la fusión con el sistema endosomal/lisosomal y se piensa que TACO está relacionado a este proceso. Aún no se sabe bien, pero se cree que factores excretados por la micobacteria viva o señales transmembranales generadas durante la entrada de bacteria viva al macrófago son los responsables de mantener la proteína TACO retenida en el fagosoma⁶⁰. El fagosoma contenido las micobacterias vivas tienen marcadores tempranos de la vía endocítica pero no los tardíos, lo que indica que no hay una fusión con los endosomas o lisosomas tardíos. Por otro lado, la bomba de protones de la membrana responsable de la acidificación del fagosoma no está presente de manera normal cuando lo está la micobacteria, por lo que no hay una acidificación adecuada del compartimiento y por lo tanto, no se activan las proteasas dependientes de pH. Esta es una estrategia utilizada por las micobacterias para escapar a los mecanismos microbicidas del macrófago⁶¹.

En conclusión, *M. tuberculosis* tiene la capacidad de utilizar selectivamente los receptores específicos que le confieren ventaja en su supervivencia intracelular y esto aunado a sus características moleculares de superficie, hacen que sea un microorganismo difícil de erradicar tanto por la respuesta inmune como por la farmacoterapia, de ahí la importancia de estudiar las bases moleculares de estas interacciones.

REFERENCIAS

- Collins HL, Kaufmann SH. *The many faces of host responses to tuberculosis*. Immunology 2001;103:1-9.
- Sudre P, Ten Dam G, Kochi A. *Tuberculosis: a global overview of the situation today*. Bull WHO 1992;70:149-159.
- Bloom BR, Murray JL. *Tuberculosis: commentary on a re-emergent killer*. Science 1992;257:1055-1064.
- Fenton MJ, Vermeulen MW. *Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes*. Infect Immun 1996;64:683-690.
- Flynn J, Chan J. *Immunology of tuberculosis*. Annu Rev Immunol 2001;19:93-129.
- Linehan SH, Martínez-Pomares L, Gordon S. *Macrophage lectins in host defense*. Microb Infect 2000;2:279-288.
- Barnes PF, Mehra V, Hirschfield R, Fong J, Abou-Zeid GA, Rook W, et al. *Characterization of T cell antigens associated with the cell wall protein-peptidoglycan complex of Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol 1989;143:2656-2662.
- Monahan I, Betts J, Dilip K, Banerjee, Butcher P. *Differential expression of mycobacterial proteins following phagocytosis by macrophages*. Microbiol 2001;147:459-471.
- Brennan PJ. *Structure of mycobacteria: Recent developments in defining cell wall carbohydrates and proteins*. Rev Infect Dis 1989;11:S420-S430.
- Schlesinger LS, Kaufman T, Lyer S, Hull S, Marchiando LK. *Differences in mannose receptor-mediated uptake of lipoarabinomannan from virulent and attenuated strains of Mycobacterium tuberculosis by human macrophages*. J Immunol 1996;157:4568-4575.
- Hirsch CS, Ellner J, Russell DG, Rich AE. *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.
- 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.
- 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.
- Aderem A, Underhill M. *Mechanisms of phagocytosis in macrophages*. Ann Rev Immunol 1999;17:593-623.
- Sastry K, Ezekowitz RA. *Collectins: pattern recognition molecules involved in first line host defense*. Curr Opin Immunol 1993;5:59-66.
- Voorhout WF, Veenendaal T, Kuroki Y, Ogasawara Y, Van Golde LM, Geuze HJ. *Immunocytochemical localization of surfactant protein D (SP-D) in type II cells, clara cells, and alveolar macrophages of rat lung*. J Histochem Cytochem 1992;40:1589-1592.
- Epstein J, Eichbaum Q, Sheriff S, Ezekowitz RA. *The collectins in innate immunity*. Curr Opin Immunol 1996;8:29-35.
- Ernst JD. *Macrophage receptors for Mycobacterium tuberculosis*. Minireview. Infect Immun 1998;66:1277-1281.
- Nepomuceno RR, Henschien-Edman HA, Burgess H, Tanner A. *cDNA cloning and primary structure analysis of C1qR(P), the human C1q/MBL/SPA receptor that mediates enhanced phagocytosis in vitro*. Immunity 1997;6:119-129.
- Klickstein LB, Barbashov SF, Liu T, Jack RM, Nicholson-Weller YA. *Complement receptor type 1 (CR1, CD35) is a receptor for C1q*. Immunity 1997;7:345-355.
- Chroneos ZC, Abdolrasulnia R, Whitsett JA, Rice WR, Shepherd VL. *Purification of a cell-surface receptor for surfactant protein A*. J Biol Chem 1996;271:16375-16383.
- Carroll MC. *The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity*. Annu Rev Immunol 1998;16:545-568.
- Brown EJ. *Complement receptors and phagocytosis*. Curr Opin Immunol 1991;3:76-82.
- Albert RK, Embree LJ, McFeely JE, Hickstein DD. *Expression and function of beta 2 integrins on alveolar macrophages from human and nonhuman primates*. Am J Respir Cell Mol Biol 1992;7:182-189.
- Cywes C, Godeneir HC, Hoppe RR, Scholle LM, Steyn RE, Kirsch MR, et al. *Nonopsonic binding of Mycobacterium tuberculosis to human complement receptor type 3 expressed in Chinese hamster ovary cells*. Infect Immunol 1996;64:5373-5383.
- Cywes C, Hoppe HC, Dafne M, Ehlers MR. *Nonopsonic binding of Mycobacterium tuberculosis to complement receptor type 3 is mediated by capsular polysaccharides and is strain dependent*. Infect Immun 1997;65:4258-4266.
- Schorey JS, Carroll MC, Brown EJ. *A macrophage invasion mechanism of pathogenic mycobacteria*. Science 1997;277:1091-1093.

28. Armstrong JA, Hart PD. *Phagosome-lysosome interactions in cultured macrophages infected with virulent tubercle bacilli reversal of the usual nonconfusion pattern and observations on bacterial survival.* J Exp Med 1975;142:1-16.
29. Ravetch JV, Clynes RA. *Divergent roles for Fc receptors and complement in vivo.* Annu Rev Immunol 1998;16:421-432.
30. Ravetch JV. *Fc receptors.* Curr Opin Immunol 1997;9:121-125.
31. Ravetch JV, Bolland S. *IgG Fc receptors.* Annu Rev Immunol 2001;19:275-290.
32. Allen LAH, Aderem A. *Molecular definition of distinct cytoskeletal structures involved in complement- and Fc receptor mediated phagocytosis in macrophages.* J Exp Med 1996;184:627-637.
33. Ezeckowitz RA, Sastry K, Baillo P, Warner A. *Molecular characterization of the human macrophage mannose receptor: demonstration of multiple carbohydrate recognition-like domains and phagocytosis of yeast in Cos-I cells.* J Exp Med 1990;172:1785-1794.
34. Ziegler-Heitbrock HWL, Ulevitch RJ. *CD14: Cell surface receptor and differentiation marker.* Immunol Today 1993;14:121-125.
35. Besra GS, Chatterjee D. *Lipids and carbohydrates of Mycobacterium tuberculosis.* In: Bloom BR, editor. *Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control.* Washington DC: ASM Press, 1994:285-306.
36. Bernardo J, Billingslea AM, Blumenthal RL, Seetoon KF, Simons ER, Fenton MJ. *Differential response of human mononuclear phagocytes to mycobacterial lipoarabinomannans: role of CD14 and mannose receptor.* Infect Immun 1998;66:28-35.
37. Thomas CJ, Kapoor M, Sharma S, Bausinger H, Zylian U, Lipsker D, et al. *Evidence of a trimolecular complex involving LPS, LPS binding protein and soluble CD14 as an effector of LPS response.* FEBS Lett 2002;531:184-188.
38. Pugin J, Heumann ID, Tomasz A, Kravchenko VV, Akamatsu M, Nishijima MP, et al. *CD14 is a pattern recognition receptor.* Immunity 1994;1:509-516.
39. Stenger S, Aderem A. *Role of Toll-like receptors in inflammatory response in macrophage.* Crit Care Med 2001;29 suppl:116-158.
40. Yang RB, Mark MR, Gray A, Huang A, Xie MH, Zhang M, et al. *Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signaling.* Nature 1998;395:284-288.
41. Devitt A, Moffatt OD, Raykundalia C, Capra JD, Simmons DL, Gregory CD. *Human CD14 mediates recognition and phagocytosis of apoptotic cells.* Nature 1998;392:505-509.
42. Schlesinger LS. *Entry of Mycobacterium tuberculosis into mononuclear phagocytes.* Curr Topics Microbiol Immunol 1996;215:71-96.
43. Schlesinger LS, Hull SR, Kaufman TM. *Binding of the terminal mannose units of lipoarabinomannan from a virulent strain of Mycobacterium tuberculosis to human macrophages.* J Immunol 1994;152:4070-4079.
44. Sthal PD, Ezekowitz RA. *The mannose receptor is a pattern recognition receptor involved in host defense.* Curr Opin Immunol 1998;10:50-55.
45. Astarie-Dequeker C, N'Diaye EN, Le Cabec V, Ritting MG, Prandi J, Maridonneau-Parini I. *The mannose receptor mediates uptake of pathogenic and nonpathogenic mycobacte-*
- ria and bypasses bactericidal responses in human macrophages.* Infect Immun 1999;67:469-477.
46. Beharka AA, Gaynor CD, Kang BK, Voelker DR, McCormack FX, Schlesinger LS. *Pulmonary surfactant protein A up-regulates activity of the mannose receptor, a pattern recognition receptor expressed on human macrophages.* J Immunol 2002;1:3565-3573.
47. Bermudez L, Champsi J. *Infection with Mycobacterium avium induces production of interleukin-10 (IL-10), and administration of anti-IL-10 antibodies associated with enhanced resistance to infection in mice.* Immun 1993;61:3093-3097.
48. Nigou J, Zelle-Rieser C, Gilleron M, Thurnher M, Puzo G. *Mannosylated lipoarabinomannans inhibit IL-12 production by human dendritic cells: evidence for a negative signal delivered through the mannose receptor.* J Immunol 2001;166:7477-7485.
49. Berman JS, Blumenthal RL, Kornfeld H, Cook JA, Cruikshank WW, Vermeulen MW, et al. *Chemoattractant activity of mycobacterial lipoarabinomannans for human blood T lymphocytes in vitro.* J Immunol 1996;15:3828-3835.
50. Beckman EM, Porcelli SA, Morita CT, Behar SM, Furlong ST, Brenner MB. *Recognition of lipid antigen by CD1-restricted ab+ T cells.* Nature 1994;372:691-694.
51. Prigozy TI, Sieling PA, Clemens D, Stewart PL, Behar SM, Porcelli SA, et al. *The mannose receptor delivers lipoglycan antigens to endocites for presentation to T cells by CD1b molecules.* Immunity 1997;6:187-197.
52. Boom WH, Chervenak KA, Mincek MA, Ellner JJ. *Role of the mononuclear phagocyte as an antigen-presenting cell for human gd-T cells activated by live Mycobacterium tuberculosis.* Infect Immun 1992;60:3480-3488.
53. Dunne DW, Resnick D, Grenberg J, Krieger M, Joiner KA. *The type I macrophage scavenger receptor binds to gram-positive bacteria and recognizes lipoteichoic acid.* Proc Natl Acad Sci 1994;91:1863-1867.
54. Krieger M, Herz J. *Structures and functions of multiligand lipoprotein receptors: macrophage scavenger receptors and LDL receptor-related protein (LRP).* Annu Rev Biochem 1994;63:601-637.
55. 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.
56. Savill J. *Recognition and phagocytosis of cells undergoing apoptosis.* Br Med Bull 1997;53:491-508.
57. Tenner AJ, Robinson SL, Ezekowitz RA. *Mannose binding protein (MBP) enhances mononuclear phagocyte function via a receptor that contains the 126,000 M(r) component of the C1q receptor.* Immunity 1995;3:485-493.
58. O' Riordan M, Yi CH, Gonzales R, Lee KD, Portnoy DA. *Innate recognition of bacteria by a macrophage cytosolic surveillance pathway.* Proc Natl Acad Sci 2002;99:13861-13866.
59. Gaffield J, Pieters J. *Essential role for cholesterol in entry of mycobacteria into macrophages.* Science 2000; 288:1647-1650.
60. 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.
61. Russell DG. *Mycobacterium and Leishmania: Stowaways in the endosomal network.* Trends Cell Biol 1995;5:125-128.