

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Volumen
Volume** **18**

**Número
Number** **4**

**Octubre-Diciembre
October-December** **2005**

Artículo:

**Mecanismos moleculares de la respuesta
inmune en la tuberculosis pulmonar
humana**

Derechos reservados, Copyright © 2005:
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*](#)



medigraphic.com

Mecanismos moleculares de la respuesta inmune en la tuberculosis pulmonar humana

MARÍA TERESA HERRERA BARRIOS*

MARTHA TORRES ROJAS*

ESMERALDA JUÁREZ CARVAJAL*

EDUARDO SADA DÍAZ*

* Departamento de Microbiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Trabajo recibido: 20-V-2005; aceptado: 19-IX-2005

RESUMEN

*La tuberculosis pulmonar humana es una enfermedad infecciosa causada por *M. tuberculosis*; el control de la infección requiere el desarrollo de una respuesta inmune protectora. Este tipo de respuesta inmunológica incluye la participación de los macrófagos alveolares, linfocitos T (CD4⁺, CD8⁺, NK y γδ) y la producción de citocinas como: IL-2, IFN-γ, IL-12, IL-18 y TNF-α. Asimismo, de quimiocinas como: RANTES, MCP-1, MIP-1α e IL-8 que tienen un papel muy importante en la migración de las diferentes subpoblaciones celulares al sitio de infección para la formación del granuloma. El objetivo de este trabajo es ofrecer un panorama de los mecanismos inmunológicos involucrados en la respuesta inmune celular en la tuberculosis pulmonar humana.*

Palabras clave: Tuberculosis pulmonar, *Mycobacterium tuberculosis*, respuesta inmune celular, citocinas, quimiocinas, interferón-γ, interleukina-12, linfocitos T.

Key words: Pulmonary tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, cellular immune response, cytokines, chemokines, interferon-γ, interleukin-12, T lymphocytes.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (Tb) es una enfermedad infecciosa que constituye un serio problema de salud pública a nivel mundial y es causada principalmente por *M. tuberculosis*, aunque en raras ocasiones puede ser por *M. bovis*^{1,2}. En el año 2000 se re-

ABSTRACT

*Human pulmonary tuberculosis is an infectious disease caused by *M. tuberculosis*; the protective immune response plays a central role in the control and progression of this disease. The immune response includes the participation of alveolar macrophages, lymphocytes (subsets CD4⁺, CD8⁺, NK and γδ) and cytokine production such as IL-2, IFN-γ, IL-12, IL-18 and TNF-α. Moreover, chemokines like RANTES, MCP-1, MIP-1α and IL-8 play an important role in the chemotaxis of different cell populations at the infection site for the formation of granulomas. This paper provides an overview of the immune mechanisms involved in the cellular immune response in human pulmonary tuberculosis.*

327

gistraron en el mundo 90 millones de casos nuevos de Tb y aproximadamente, 30 millones de muertes por esta enfermedad.

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2002 se reportaron 8.8 millones de nuevos casos de Tb, donde 3.9 millones fueron bacilíferos, registrándose un

crecimiento en la tasa mundial de incidencia anual de Tb aproximadamente en 1.1% y el número de casos en 2.4%³.

Se ha estimado que la tercera parte de la población mundial se encuentra infectada con *M. tuberculosis*; sin embargo, sólo el 5-10% de ella desarrolla la enfermedad en su forma activa dentro de los primeros dos años, constituyendo la Tb primaria o más tarde, mostrando síntomas clínicos por reactivación.

Los factores socioeconómicos y la predisposición genética del hospedero son factores importantes que determinan la susceptibilidad a esta enfermedad en la población. Además, el aumento de la incidencia de Tb se encuentra estrechamente asociado con la epidemia causada por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la aparición de cepas multifarmacorresistentes⁴.

TUBERCULOSIS PULMONAR

La Tb pulmonar es la forma clínica más común de la enfermedad; *M. tuberculosis* entra al organismo a través del tracto respiratorio, estableciéndose principalmente en las zonas apicales del pulmón. La infección se transmite de persona a persona por inhalación de micobacterias eliminadas de un enfermo con Tb pulmonar activa, en la tos o estornudo, en forma de pequeñas gotitas, que pueden permanecer suspendidas en el medio ambiente por largos períodos de tiempo. Al ser inhaladas, las micobacterias pueden llegar hasta los alvéolos pulmonares, que constituyen una unidad funcional y biológica, que tiene mecanismos innatos de defensa⁵.

RESPUESTA INMUNE INNATA

Las principales características de la respuesta inmune innata incluyen el reconocimiento de diversas estructuras moleculares ampliamente distribuidas entre patógenos por receptores como los TLR (*toll like receptors*), los cuales inducen moléculas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y óxido nítrico (NO) que directa o indirectamente contribuyen a la muerte de los microorganismos, además de inducir la activación y orientación de la respuesta adaptativa a través del reclutamiento de linfocitos T al sitio de lesión, activación de células

dendríticas y producción de citocinas y quimiocinas^{6,7}. En el espacio alveolar los mecanismos innatos de defensa involucran a diferentes tipos celulares como macrófagos alveolares (MA), células dendríticas, neutrófilos, linfocitos B, células epiteliales, células alveolares tipo I y tipo II y factores solubles como mucina, lisosima, lactoferrina, surfactantes, defensinas, catelicidinas, fosfolipasa A₂, inmunoglobulinas y proteínas del complemento, cuya función es mantener la homeostasis pulmonar y eliminar partículas o bacterias que entren por el tracto respiratorio^{8,9}.

M. tuberculosis llega a los alvéolos donde entra en contacto con los MA que constituyen la primera línea de defensa en el pulmón. Este contacto inicial es crucial y definirá el control de la infección, o bien, el desarrollo de la enfermedad.

Componentes de la micobacteria como la lipoolabinomanan (LAM), lipoproteína de 19kDa y glicoproteínas, al unirse al receptor tipo toll 2 (TLR2) de los MA inducen la producción de moléculas como interleucina-1 (IL-1), TNF- α y NO que activan señales intracelulares para la producción de proteínas involucradas en la respuesta inmune¹⁰.

El mecanismo de señalización intracelular que se activa tras la unión de LAM, 19kDa y otras glicoproteínas con TLR2 y la unión de citocinas como IL-1 y TNF- α con sus respectivos receptores, activan diferentes vías de señalización que tienen en común el factor nuclear κ B (NF- κ B), induciéndose la expresión de citocinas y moléculas involucradas en la respuesta inmune (Figura 1)¹¹.

RESPUESTA INMUNE CELULAR

M. tuberculosis utiliza diferentes vías de entrada a los MA, ya que promueve su propia fagocitosis a través de diferentes receptores presentes en la superficie de los MA como, 1) receptores para Fc, 2) receptores de complemento como CR1 y CR3/CR4, 3) receptores de manosa, 4) receptores carroñeros (*scavenger*) y 5) receptores para la proteína surfactante A⁵.

Se ha propuesto que la vía de entrada de la micobacteria determina su destino dentro de los MA; por ejemplo, la internalización a través de los receptores Fc de la micobacteria opsonizada induce la producción de intermediarios de oxígeno y favorece la fusión fagosoma-lisosoma, mientras que su en-

trada a través de CR3 inhibe el estallido respiratorio y no hay maduración de los fagosomas¹²⁻¹⁴.

Posterior a la fagocitosis, *M. tuberculosis* es incluida en un fagosoma para formar el fagolisosoma donde, en un proceso dinámico, es destruida por los mecanismos bactericidas y proteolíticos de los macrófagos con la consecuente generación de péptidos y otros antígenos. Los antígenos micobacterianos de naturaleza proteica son acoplados a moléculas del complejo de histocompatibilidad tipo I (MCH I) y presentados por los macrófagos a linfocitos T CD8+, o bien, acoplados a moléculas del complejo de histocompatibilidad tipo II (MCH II) y presentados a los linfocitos T CD4+, mientras que los antígenos de naturaleza glicolipídica (fosfatidil manósidos, lipoorabinomananas, ácidos micólicos y hexosil-1-fofoisoprenoides) son acoplados con moléculas CD1 y presentados a los linfocitos CD8+ y dobles negativos (CD4·CD8)¹⁵. El proceso de presentación de antígenos constituye un paso importante en la transición de la respuesta inmune innata a la respuesta inmune adaptativa, que se basa

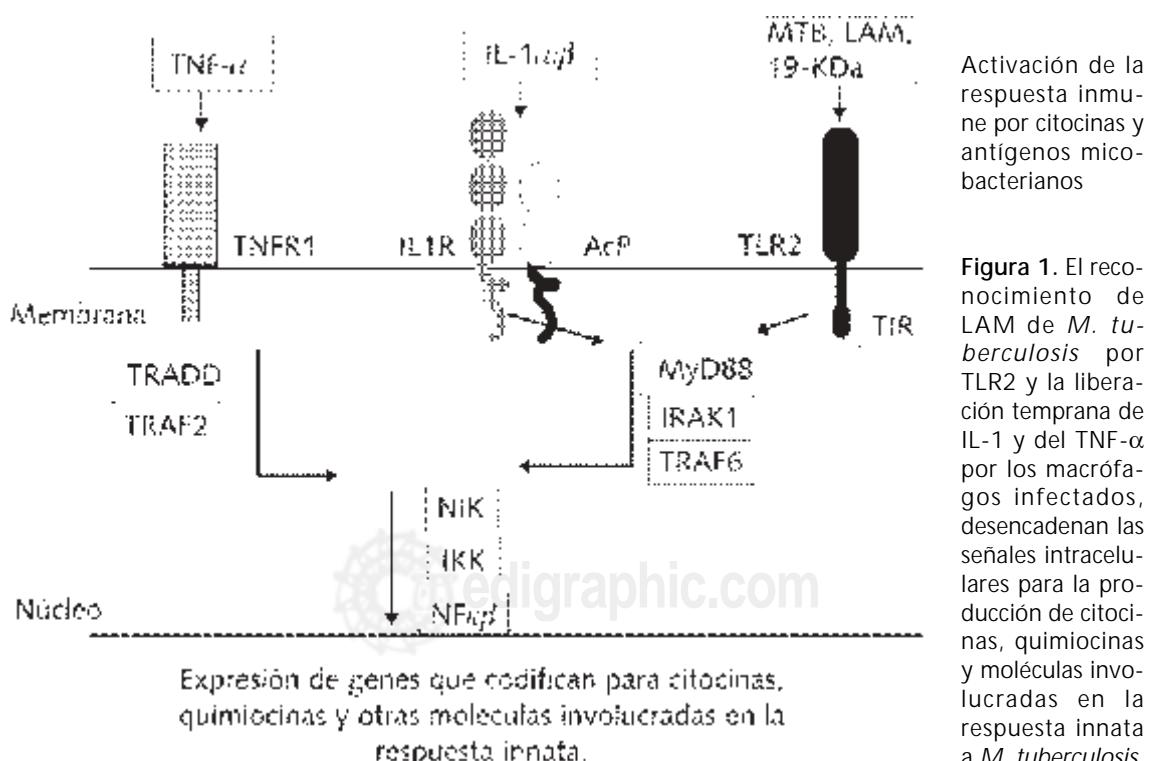
en el reconocimiento específico de antígenos por los diferentes tipos celulares que se activan y producen factores solubles como citocinas y quimiocinas.

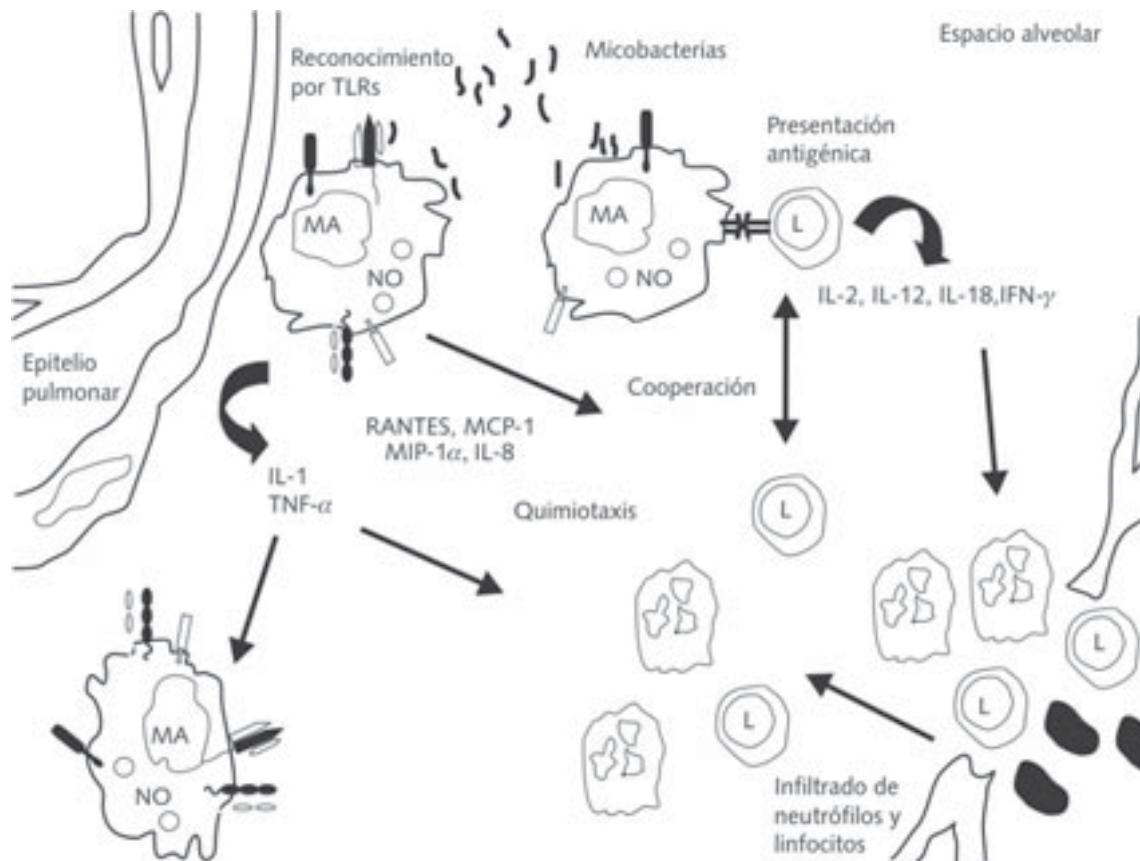
El control inmunológico de la infección con *M. tuberculosis* está basado en una respuesta inmune de tipo celular caracterizada por la producción de citocinas y quimiocinas como: IL-2, IFN- γ , IL-12, IL-18, TNF- α , RANTES, MCP-1, MIP-1 α e IL-8¹⁶. La respuesta no protectora en T β se caracteriza por la producción de citocinas como: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 y TGF- β que antagonizan la respuesta inmune celular y, como consecuencia, no hay control de la infección y se desarrolla la enfermedad. Las diferentes poblaciones celulares y mediadores solubles en su conjunto forman una compleja red de señales que participa en el control de esta enfermedad (Figura 2).

INTERLEUCINA 12 (IL-12)

La IL-12 es una citocina temprana producida principalmente por los monocitos, macrófagos, células

329





Respuesta inmune celular en la tuberculosis pulmonar humana

Figura 2. La fagocitosis y el reconocimiento de antígenos micobacterianos por TLR induce la producción, tanto de metabolitos como el NO que intervienen en la muerte de *M. tuberculosis* como de citocinas y quimiocinas importantes en el reclutamiento celular al sitio de lesión. El procesamiento y presentación de antígenos micobacterianos por los macrófagos alveolares con los linfocitos constituyen la fase inicial para la generación de la respuesta adquirida específica. MA = macrófagos alveolares, L = linfocitos, N = neutrófilos.

dendríticas y neutrófilos. Una de las principales características de esta citocina es constituir un potente inductor de la producción de IFN- γ por linfocitos T y las células NK mediante la interacción con su receptor (IL-12R) que se expresa en la superficie de estas células. Se han descrito las siguientes funciones de la IL-12, 1) inducir la producción de IFN- γ , 2) incrementar la proliferación de linfocitos T CD4 $^{+}$, 3) favorecer la expansión clonal de los linfocitos Th1 y 4) aumentar la citotoxicidad de los linfocitos T CD8 $^{+}$ y las células NK¹⁷⁻²⁰.

Dentro de los mecanismos que regulan la producción de IL-12 están las citocinas como IFN- γ ,

TNF- α , GM-CSF y la interacción CD40-CD40L (célula presentadora-linfocito T) que tienen un efecto inductor, mientras que las citocinas como: IL-10, IL-11, IL-13, TGF- β , IFN- α , e IFN- β inhiben su producción. Existe controversia respecto al papel de la IL-4, ya que mientras algunos autores apoyan su efecto inhibitorio, otros sugieren una función inductora²¹⁻²⁵.

En enfermos con Tb se ha demostrado que existe un elevado número de monocitos que producen IL-12 al ser estimulados con *M. tuberculosis*. En la Tb pleural se ha demostrado la presencia de IL-12 en el sitio de infección^{26,27}, mien-

tras que en células bronquioloalveolares existe un aumento del RNA mensajero de la subunidad $\beta 1$ y subunidad $\beta 2$ del receptor para IL-12 en linfocitos T CD4 $^{+}$ y en CD8 $^{+}$ ²⁸.

Estos hallazgos apoyan la importancia de la IL-12 en la Tb humana, sugiriendo que durante el proceso infeccioso existe una migración importante de linfocitos T al sitio de infección donde son activados y expresan IL-12R, que interaccionan con la IL-12; de esta manera, constituyen una fuente importante de IFN- γ en el sitio de la infección.

Estudios relacionados con el síndrome de susceptibilidad mendeliana a enfermedades micobacterianas, que agrupa una serie de alteraciones genéticas en la interacción IL-12/IFN- γ , indican una producción de bajos niveles de IFN- γ dependiente de IL-12. Entre los genes alterados está el gen IL-12B que codifica la subunidad p40 de la IL-12 y el gen IL-12 $\beta 1$ que codifica la cadena IL-12R $\beta 1$ del receptor de IL-12; pacientes con mutaciones de IL-12B mostraron mayor susceptibilidad a infecciones causadas por *M. tuberculosis*, *M. bovis*BCG y micobacterias atípicas como: *M. avium*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, así como *Salmonella* (*S. dublin*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*)²⁹⁻³². Esto muestra la importancia del mecanismo de producción de IFN- γ dependiente de IL-12 y su participación en el control de patógenos intracelulares.

INTERFERÓN GAMMA (IFN- γ)

El IFN- γ es una citocina muy importante en el control de infecciones causadas por bacterias intracelulares como *M. tuberculosis*. Las principales fuentes de IFN- γ son los linfocitos T y las células NK, aunque en el modelo de ratón se ha demostrado que los macrófagos pueden constituir otra fuente importante de IFN- γ en la eliminación de tumores³³.

La interacción del IFN- γ con su receptor (IFNR) activa a los MA al inducir la expresión de más de 200 genes que codifican para proteínas involucradas en la respuesta inmune tales como: MHC I, MHC II, iNOS, p48, TAP 1, LAMP-2, etcétera.

El IFN- γ induce la producción de intermediarios de oxígeno (ROI), intermediarios de nitrógeno (RNI), acidificación del fagosoma y fusión fagoso-

ma-lisosoma, la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) para la producción NO a partir de L-arginina como sustrato, la producción de α y β defensinas, la disminución del receptor de transferrina para reducir el hierro (Fe) intracelular y de esta manera limitar el desarrollo de la micobacteria, aumento en las moléculas MHC I y MHC II involucradas en la presentación de antígenos proteicos y aumento en la capacidad para fagocitar e inducir la producción de IL-12^{34,35}.

En la Tb pulmonar humana se ha descrito que existe una relación entre la producción de IFN- γ y las manifestaciones clínicas de la enfermedad; mientras más severa es la enfermedad, las células mononucleares de sangre periférica producen niveles más bajos de IFN- γ ³⁶. Por otro lado, se ha utilizado IFN- γ en aerosol con fines terapéuticos en pacientes con Tb pulmonar, los cuales tuvieron baciloscopías negativas, disminución de carga micobacteriana, disminución de cavidades pulmonares y aumento de peso posteriores al tratamiento³⁷.

Estudios realizados por nuestro grupo en enfermos con Tb pulmonar mostraron que la expresión del gen IFN- γ se encuentra disminuida; sin embargo, se observó un incremento de la expresión de este gen después del tratamiento antituberculosis, hecho que sugiere que la presencia de *M. tuberculosis* causa alteraciones importantes en el sistema inmune, reversibles al disminuir la carga bacteriana³⁸.

Aunado a lo anterior, se han descrito alteraciones genéticas del IFN- γ R en estudios *in vitro* con células mononucleares humanas, tales como mutaciones puntuales, delecciones y sustituciones en los genes que codifican las subunidades α (IFN- γ R1) y β (IFN- γ R2) del receptor para IFN- γ (IFN- γ R) que generan proteínas no funcionales. Estas mutaciones son responsables de la susceptibilidad de estos individuos al desarrollo de infecciones micobacterianas diseminadas causadas por *M. bovis*, *M. avium*, *M. abscessus* y otras micobacterias atípicas. En estos pacientes la infección se disemina por la falta de formación del granuloma debido a alteraciones en la producción TNF- α y quimiocinas involucradas en el proceso de quimiotaxis de diferentes tipos celulares para limitar el área de infección. La terapia basada en la administración de IFN- γ exógeno en estos pa-

cientes no restablece al sistema inmune ya que el IFN- γ R alterado no es capaz de traducir la señal para activar los monocitos y macrófagos infectados; por tanto, la micobacteria puede sobrevivir y multiplicarse dentro de estas células³⁹. Este tipo de alteraciones genéticas son letales y el pronóstico es severo para estos enfermos, quienes mueren a temprana edad^{40,41}.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- α)

El TNF- α es producido principalmente por los monocitos, MA y linfocitos T activados y participa en múltiples mecanismos de la respuesta inmune. Asimismo, actúa en forma sinérgica con el IFN- γ para inducir la expresión de la enzima iNOS, involucrada en la producción de NO que participa en la destrucción de *M. tuberculosis* junto con los intermediarios de oxígeno. A pesar de que el papel de NO es controversial en humanos, los altos niveles de iNOS observados en MA de pacientes con Tb pulmonar, en comparación con sujetos sanos, sugieren la importancia de esta enzima y su participación en el control de la infección⁴².

Uno de los mecanismos de eliminación y defensa del sistema inmune es la apoptosis que puede ser mediada por receptores, como Fas (CD95 o Apo 1) y TNFR1 (p55 o CD120a) siendo sus ligandos CD95L y TNF- α , respectivamente.

Los MA humanos infectados con *M. tuberculosis* H37Ra y H37Rv producen altos niveles de TNF- α y se ha demostrado que la cepa virulenta H37Rv induce menor grado de apoptosis en comparación con la cepa no virulenta H37Ra⁴³. Estudios posteriores revelaron que esta diferencia en la apoptosis se debe a que H37Rv induce la producción de altos niveles de IL-10, favoreciendo la producción del receptor soluble TNFR2 (sTNFR2) que se une al TNF- α y lo neutraliza; al mismo tiempo, la IL-10 causa disminución en la producción de IFN- γ , TNF- α y la expresión de TNFR1⁴⁴.

Recientemente se observó que la terapia anti-TNF- α , utilizada en el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedad de Crohn, causa el desarrollo de Tb diseminada como consecuencia de la reactivación de una tuberculosis latente, debido

a una alteración en la formación de los granulomas existentes. Esto, indirectamente, demuestra la importancia del TNF- α en la formación del granuloma, que es un mecanismo de defensa para evitar la propagación de la infección y su participación en el control de la TB^{45,46}.

QUIMIOCINAS

Sustancias solubles de bajo peso molecular son producidas por diferentes tipos celulares, cuya función es atraer células del sistema inmune hacia el sitio de infección.

Los monocitos y MA de pacientes con Tb infectados con *M. tuberculosis* H37Ra producen quimiocinas, tales como: RANTES, MCP-1, MIP-1 α e IL-8, las cuales se pueden encontrar en los fluidos de los lavados bronquioloalveolares (LBA)⁴⁷.

Las células del epitelio pulmonar también pueden producir quimiocinas y tomar parte en los mecanismos inmunológicos desencadenados durante la infección por *M. tuberculosis*. Ensayos de adherencia e invasión utilizando la línea celular A549 (células del epitelio alveolar humano tipo II) han probado que *M. tuberculosis* H37Rv invade las células epiteliales y se replica dentro de ellas de manera eficiente. Este proceso se inicia con la unión de la micobacteria a las β 1 integrinas localizadas en la superficie de las células con la posterior entrada a la célula por un mecanismo dependiente de microfilamentos y microtúbulos⁴⁸. La infección de las células A549 con *M. tuberculosis* H37Ra y H37Rv induce la producción de quimiocinas como IL-8 y MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos) a través de un mecanismo dependiente de IL-1 β y NF- κ B^{49,50}. Las quimiocinas producidas por las células del epitelio alveolar son necesarias para el reclutamiento de neutrófilos, linfocitos y monocitos al sitio de infección.

LINFOCITOS T CD4 $^{+}$

La inmunidad celular en la Tb es generada cuando los linfocitos T CD4 $^{+}$ (TcR $\alpha\beta$) reconocen antígenos proteicos de *M. tuberculosis* presentados por los MA o por células dendríticas en el contexto de MHC II. Estos antígenos provienen del

fagosoma, el microambiente de la micobacteria y tienen fácil acceso a la vía de las moléculas MHC II, de manera que son acoplados y presentados a los linfocitos T CD4⁺. Los linfocitos T CD4⁺ son activados y producen IFN- γ que a su vez activa a los MA induciendo los mecanismos bactericidas para eliminar la micobacteria. Los MA producen IL-1 e IL-2, citocinas que promueven la expansión clonal de los linfocitos T CD4⁺ y su activación, que resultará en una mayor producción de IFN- γ ⁵¹. Algunas evidencias experimentales sugieren que las células T CD4⁺ tienen, además, una función citolítica, particularmente en la respuesta inmune en el pulmón⁵².

LINFOCITOS T CD8⁺

Durante mucho tiempo se consideró a los linfocitos CD4⁺ como la fuente principal de IFN- γ . Ahora se sabe que otra fuente importante la constituyen los linfocitos T CD8⁺ (TCR $\alpha\beta$) que reconocen antígenos proteicos o glicolípidos micobacterianos en el contexto de MHC I o CD1 y, además, tienen funciones citotóxicas para matar a las células infectadas a través de un mecanismo dependiente de gránulos. Este mecanismo específico implica un reconocimiento entre las células presentadoras de antígenos (CPA) y los linfocitos CD8⁺, el cual induce la activación del linfocito con la subsiguiente producción de IFN- γ y al mismo tiempo se induce la síntesis y producción de gránulos cuyo contenido se secreta al espacio intercelular y posteriormente entra en la célula infectada para ejercer su acción bactericida.

Dentro de los gránulos de las células citotóxicas se encuentran proteínas importantes como la perforina, que forma trímeros y se inserta en la membrana para formar un poro que facilita la entrada de las granzimas y granulisina; a ésta, se la ha señalado como la responsable directa de la muerte de *M. tuberculosis* al actuar sobre los lípidos en la pared de la micobacteria^{53,54}.

LINFOCITOS T $\gamma\delta$

Otra población importante de linfocitos, las células $\gamma\delta$, desempeñan un papel importante en la Tb ya que son de las primeras células reclutadas hacia el sitio de la lesión y secretan citocinas y qui-

miocinas. Específicamente, la subpoblación V γ 9⁺/V δ 2⁺ de linfocitos T $\gamma\delta$ se involucra en la respuesta inmune protectora hacia *M. tuberculosis*. Estas células, además de producir citocinas, tienen la capacidad de matar a MA infectados con *M. tuberculosis* mediante un mecanismo de citotoxicidad dependiente de gránulos similar al de los linfocitos T CD8⁺⁵⁵.

Estudios realizados en sangre y LBA de pacientes con Tb han demostrado que ocurre una disminución de los linfocitos T V γ 9⁺/V δ 2⁺ reactivos a antígenos de *M. tuberculosis* debida a la apoptosis inducida por la vía de Fas/Fas ligando, posterior a la infección con este patógeno. Este mecanismo de apoptosis ha sido explotado por *M. tuberculosis* para evadir la respuesta inmune del hospedero⁵⁶⁻⁵⁸, no obstante, el NO producido por MA infectados protege a los linfocitos T $\gamma\delta$ de la apoptosis inducida por *M. tuberculosis*, bloquea la acumulación intracelular de las ceramidas e inhibe la activación de caspasas sin afectar la expresión de CD95 y CD95L⁵⁹.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

333

Hasta aquí se han descrito las citocinas, quimicinas y células del sistema inmune del hospedero que participan en el control de la infección causada por *M. tuberculosis*; sin embargo, la regulación y balance de la inmunidad se ven particularmente afectados por mecanismos diversos que, a lo largo de la evolución, este patógeno ha adquirido para poder escapar de la respuesta inmune y sobrevivir en las células del hospedero. Tales mecanismos incluyen, 1) prevenir la apoptosis de los MA para poder persistir dentro de su nicho⁶, 2) inducir la apoptosis de linfocitos T $\gamma\delta$ ^{57,58}, 3) inhibir la fusión y maduración fagolisosomal^{60,61}, 4) captar hierro intracelular para favorecer que el fagosoma permanezca en la vía de reciclaje endosomal⁶² y 5) inducir una disminución de las MHC II para prevenir la presentación de antígenos y activación de células del sistema inmune⁶³.

CONCLUSIONES

A pesar del conocimiento de los diferentes mecanismos de la respuesta inmune que intervie-

nen ante la infección con *M. tuberculosis*, no ha sido posible la identificación de marcadores inmunológicos que permitan explicar la susceptibilidad de algunos individuos a desarrollar la enfermedad, por lo que es necesario contar con un conocimiento más profundo sobre la patogénesis de ésta que permita el desarrollo de nuevas estrategias para su control, así como la caracterización de factores de virulencia particulares de la micobacteria cuya identificación permita desarrollar nuevos blancos terapéuticos ya sea farmacológicos o genéticos en pro de obtener una vacuna más eficiente.

REFERENCIAS

- García GML, Giono CS, Pacheco CR, Escobar GA, Valdespino GJL. *Tuberculosis en adultos*. En: Escobar GA, editor. *Enfermedades respiratorias agudas y crónicas*. México: INDRE, Secretaría de Salud;1994.p.211-249.
- Pacheco CR, Vázquez RV, Badillo V. *Vacuna del bacilo Calmette y Guerin (BCG)*. En: Valdespino GJL, Sepúlveda AJ, editores. *Vacunas, ciencia y salud*. México: INDRE, Secretaría de Salud;1992.p.187-198.
- Global tuberculosis control*. WHO Report /HTM/TB/2004.331.
- Snider DE, Ravagliione M, Kochi A. *Global burden of tuberculosis*. In: Bloom BR, editor. *Tuberculosis. Pathogenesis, protection and control*. USA: American Society for Microbiology;1994.p.3-11.
- Collins HL, Kaufmann SH. *The many faces of host responses to tuberculosis*. Immunology 2001;103:1-9.
- Vasselon T, Detmers PA. *Toll receptors: a central element in innate immune responses*. Infect Immun 2002;70:1033-1041.
- Iwasaki A, Medzhitov R. *Toll-like receptor control of the adaptive immune responses*. Nat Immunol 2004;5:987-995.
- Knowles MR, Boucher RC. *Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways*. J Clin Invest 2002;109:571-577.
- Ganz T. *Antimicrobial polypeptides in host defense of the respiratory tract*. J Clin Invest 2002;109:693-697.
- Lopez M, Sly LM, Luu Y, Young D, Cooper H, Reiner NE. *The 19-kDa Mycobacterium tuberculosis protein induces macrophage apoptosis through toll-like receptor-2*. J Immunology 2003;170:2409-2416.
- Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. *Cytokines in innate host defense in the lung*. J Clin Invest 2002;109:699-705.
- Ferguson JS, Schlesinger LS. *Pulmonary surfactant in innate immunity and the pathogenesis of tuberculosis*. Tuber Lung Dis 2000;80:173-184.
- Ernst JD. *Macrophages receptor for Mycobacterium tuberculosis*. Infect Immun 1998;66:1277-1281.
- Aderem A, Underhill DM. *Mechanisms of phagocytosis in macrophages*. Annu Rev Immunol 1999;17:593-623.
- Schluger NW. *Recent advances in our understanding of human host responses to tuberculosis*. Respir Res 2001;2:157-163.
- Flynn JL, Chan J. *Immunology of tuberculosis*. Annu Rev Immunol 2001;19:93-129.
- Trinchieri G. *Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity*. Annu Rev Immunol 1995;13:251-276.
- Gately MK, Renzetti LM, Magram J, et al. *The interleukin -12/ interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune response*. Annu Rev Immunol 1998;16:495-521.
- Trinchieri G. *Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity*. Nat Immunol Rev 2003;3:133-146.
- Watford WT, Moriguchi M, Morinobu A, O'Shea JJ. *The biology of IL-12: coordinating innate and adaptive immune responses*. Cytokine Growth Factor Rev 2003;14:361-368.
- Fulton SA, Cross JV, Toossi ZT, Boom WH. *Regulation of interleukin-12 by interleukin-10, transforming growth factor- β , tumor necrosis factor- α , and interferon- γ in human monocytes infected with Mycobacterium tuberculosis H37Ra*. J Infect Dis 1998;178:1105-1114.
- D'Andrea A, Ma X, Aste-Amezaga M, Paganin C, Trinchieri G. *Stimulatory and inhibitory effects of interleukin (IL)-4 and IL-13 on the production of cytokines by human peripheral blood mononuclear cells: priming for IL-12 and tumor necrosis factor alpha production*. J Exp Med 1995;181:537-546.
- Takenaka H, Maruo S, Yamamoto N, et al. *Regulation of T cell-dependent and -independent IL-12 production by the three Th2-type cytokines IL-10, IL-6 and IL-4*. J Leukoc Biol 1997;61:80-87.
- Hochrein H, O'Keeffe M, Luft T, et al. *Interleukin-4 (IL-4) is a major regulatory cytokine governing biactive IL-12 production by mouse and human dendritic cells*. J Exp Med 2000;192:823-833.
- Marshall JD, Robertson SE, Trinchieri G, Chehimi J. *Priming with IL-4 and IL-13 during HIV-1 infection restores in vitro IL-12 production by mononuclear cells of HIV-infected patients*. J Immunol 1997;159:5705-5714.
- Zhang M, Gately MK, Wang E, et al. *Interleukin 12 at the site of disease in tuberculosis*. J Clin Invest 1994;93:1733-1739.
- Munk ME, Mayer P, Anding P, Feldmann K, Kaufmann SH. *Increased numbers of interleukin-12-producing cells in human tuberculosis*. Infect Immun 1996;64:1078-1080.
- Taha RA, Minshall EM, Olivenstein R, et al. *Increased expression of IL-12 receptor mRNA in active pulmonary tuberculosis and sarcoidosis*. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1119-1123.
- Altare F, Jouanguy E, Lamhamdi S, Doffinger R, Fischer A, Casanova J-L. *Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man*. Curr Opin Immunol 1998;10:413-417.
- Jouanguy E, Doffinger R, Dupuis S, Pallier A, Altare F, Casanova JL. *IL-12 and IFN- γ in host defense*

- against mycobacteria and salmonella in mice and men.* Curr Opin Immunol 1999;11:346-351.
31. Fieschi C, Casanova JL. *The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature.* Eur J Immunol 2003;33:1461-1464.
 32. Fieschi C, Dupuis S, Catherinot E, et al. *Low penetrance, broad resistance and favorable outcome of interleukin 12 receptor $\beta 1$ deficiency: medical and immunological implications.* J Exp Med 2003;197:527-535.
 33. Buhtoiarov IN, Lum H, Berke G, Paulnock DM, Sondel PM, Rakhamilevich AL. *CD40 ligation activates murine macrophages via an IFN-gamma-dependent mechanism resulting in tumor cell destruction in vitro.* J Immunol 2005;174:6013-6022.
 34. Fulton SA, Johnsen JM, Wolf SF, Sieburth DS, Boom WH. *Interleukin-12 production by human monocytes infected with Mycobacterium tuberculosis: role of phagocytosis.* Infect Immun 1996;64:2523-2531.
 35. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. *Cellular responses to interferon- γ .* Annu Rev Immunol 1997;15:749-795.
 36. Sodhi A, Gong J, Silva C, Qian D, Barnes PF. *Clinical correlates of interferon- γ production in patients with tuberculosis.* Clin Infect Dis 1997;25:617-620.
 37. Condros R, Rom WN, Schluger NW. *Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon- γ via aerosol.* Lancet 1997;349:1513-1515.
 38. Torres M, Herrera T, Villareal H, Rich EA, Sada E. *Cytokine profiles for peripheral blood lymphocytes from patients with active pulmonary tuberculosis and healthy household contacts in response to the 30-kilodalton antigen of Mycobacterium tuberculosis.* Infect Immun 1998;66:176-180.
 39. Dupuis S, Doffinger R, Picard C, et al. *Human interferon- γ -mediated immunity is a genetically controlled continuous trait that determines the outcome of mycobacterial invasion.* Immunol Rev 2000;178:129-137.
 40. Holland S, Dorman S, Kwon A, et al. *Abnormal regulation of interferon- γ , interleukin-12, and tumor necrosis factor- α in human interferon- γ receptor 1 deficiency.* J Infect Dis 1998;178:1095-1104.
 41. Dorman SE, Holland SM. *Mutation in the signal-transducing chain of the interferon- γ receptor and susceptibility to mycobacterial infection.* J Clin Inv 1998;101:2364-2369.
 42. Nicholson S, Bonecini-Almeida M da G, Lapa e Silva, et al. *Inducible nitric oxide synthase in pulmonary alveolar macrophages from patients with tuberculosis.* J Exp Med 1996;183:2293-2302.
 43. Keane J, Balcewicz-Sablinska MK, Remold HG, et al. *Infection by Mycobacterium tuberculosis promotes human alveolar macrophages apoptosis.* Infect Immun 1997;65:298-304.
 44. Balcewicz-Sablinska MK, Keane J, Kornfeld H, Remold HG. *Pathogenic Mycobacterium tuberculosis evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation TNF- α .* J Immunol 1998;161:2636-2641.
 45. Roberts L, McColl GJ. *Tumor necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis.* Intern Med J 2004;34:687-693.
 46. Dimakou K, Papaioannides D, Latsi P, Katsimboula S, Korantzopoulos P, Orphanidou D. *Disseminated tuberculosis complicating anti-TNF- α treatment.* Int J Clin Pract 2004;58:1052-1055.
 47. Sadek M, 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.
 48. Bermudez LE, Goodman J. *Mycobacterium tuberculosis invades and replicates within type II alveolar cells.* Infect Immun 1996;64:1400-1406.
 49. Lin Y, Zhang M, Barnes PE. *Chemokine production by a human alveolar epithelial cell line in response to Mycobacterium tuberculosis.* Infect Immun 1998;66:1121-1126.
 50. 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- κ B-dependent network.* J Immunol 1999;163:3936-3947.
 51. Orme IM, Cooper AM. *Cytokine/chemokine cascades in immunity to tuberculosis.* Immunol Today 1999;20:307-312.
 52. Tan JS, Canaday DH, Boom WH, Balaji KN, Schwander SK, Rich EA. *Human alveolar T lymphocyte responses to Mycobacterium tuberculosis antigens: role for CD4+ and CD8+ cytotoxic T cells and relative resistance of alveolar macrophages to lysis.* J Immunol 1997;159:290-297.
 53. Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, et al. *An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin.* Science 1998;282:121-125.
 54. Stenger S, Rosat JP, Bloom BR, Krensky AM, Modlin RL. *Granulysin: a lethal weapon of cytolytic T cells.* Immunol Today 1999;20:390-394.
 55. Dieli F, Troye-Blomberg M, Ivanyi J, et al. *V γ 9 / V δ 2 T lymphocytes reduce the viability of intracellular Mycobacterium tuberculosis.* Eur J Immunol 2000;30:1512-1519.
 56. Li B, Rossman MD, Imir T, et al. *Disease-specific changes in $\gamma\delta$ T cell repertoire and function in patients with pulmonary tuberculosis.* J Immunol 1996;157:4222-4229.
 57. Li B, Bassiri H, Rossman MD, et al. *Involvement of the Fas/Fas ligand pathway in activation-induced cell death of Mycobacteria-reactive human $\gamma\delta$ T cells: a mechanism for the loss of $\gamma\delta$ T cells in patients with pulmonary tuberculosis.* J Immunol 1998;161:1558-1567.
 58. Manfredi AA, Heltai S, Rovere P, et al. *Mycobacterium tuberculosis exploits the CD95/CD95 ligand system of $\gamma\delta$ T cells to cause apoptosis.* Eur J Immunol 1998;28:1798-1806.
 59. Sciorati C, Rovere P, Ferrarini M, et al. *Generation of nitric oxide by the inducible nitric oxide synthase protects $\gamma\delta$ T cells from Mycobacterium tuberculosis-induced apoptosis.* J Immunol 1999;163:1570-1576.
 60. 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.

61. Deretic V, Fratti RA. Mycobacterium tuberculosis phagosome. Mol Microbiol 1999;31:1603-1609.
62. Olakanmi O, Britigan BE, Schlesinger LS. Gallium disrupts iron metabolism of mycobacteria residing within human macrophages. Infect Immun 2000;68: 5619-5627.
63. Hmama Z, Gabathuler R, Jefferies WE, de 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.

Correspondencia:
M en C. María Teresa Herrera
Barrios. Departamento de
Microbiología, Unidad de
Investigación. Instituto Nacional
de Enfermedades Respiratorias.
Calzada de Tlalpan Núm. 4502,
colonia Sección XVI.
México, DF, 14080.
e-mail: therrera@iner.gob.mx,
marieteresah@yahoo.com