

Galindo Dorantes, Carlos Emiliano^{1,2}
 Pérez Andrade, Ángel Jacobo^{1,2}
 Hernández Sánchez, Yassiel^{1,2}
 Hernández Sanchez, Nohemi¹
 Balderas Gómez, F. L.³

Inmunorregulación por las moléculas de la pared micobacteriana en la patogenia de la tuberculosis

Mycobacterial wall molecules in the tuberculosis pathogenesis immunoregulation

Fecha de aceptación: noviembre 2023

Resumen

La compleja estructura de la pared celular de *Mycobacterium tuberculosis* está distribuida en cuatro capas constituidas principalmente por peptidoglicano, arabinogalactano, ácidos micólicos y trehalosa-6, 6'-dimicolato (factor cordón). En la membrana celular de estas bacterias surgen las moléculas de lipoarabinomannano con cabeza de manano (MANLAM), las cuales al llegar a la superficie entran en estrecho contacto con el factor cordón (FC); cuando éstas (FC y LAM) se unen a sus receptores específicos inducen una serie de eventos que impiden que el fagoso- ma temprano que envuelve a las micobacterias fagocitadas pase a su etapa tardía, donde el pH ácido (5.5-6.0) restringe su crecimiento y supervivencia. En el presente trabajo se revisa el papel que tienen dos componentes de la pared de *M. tuberculosis* en la génesis de la enfermedad, y se describen las rutas inmunológicas que éstos bloquean dentro de los macrófagos alveolares para evitar la formación del fagolisosoma, lo que permite su estado de latencia dentro del humano.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, fagocitosis, inmunología, fagosomas, factor cordón, trehalosa-dimicolato, lipoarabinomannan.

Abstract

The complex structure of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis* is distributed in four layers, consisting mainly of peptidoglycan, arabinogalactan, mycolic acids and trehalose-6, 6'-dimycolate (cord factor). In the cell membrane of these bacteria, lipoarabinomannan (LAM) molecules arise, which upon reaching the surface come into close contact with the cord factor (FC). When these molecules (FC and LAM) bind to their specific receptors, they induce a series of events that prevent the early phagosome, which engulfs the phagocytosed mycobacteria, from passing to its late stage where the acidic pH (5.5-6.0) restricts the growth and survival of mycobacteria. In the present work, the role of two components of the wall of *M. tuberculosis* in the genesis of the disease is exposed in a particular way, and the immunological pathways that they block within the alveolar macrophages to avoid the formation of the phagolysosome are described, thus which allows the state of latency of these bacteria within the human.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, phagocytosis immunology, phagosomes, cord factor, trehalose dimycolates, lipoarabinomannan.

Introducción

La tuberculosis (TB) fue y continúa siendo un desafío para la medicina. Esta enfermedad conocida como *phthisis* desde los tiempos de Hipócrates,¹ fue hasta 1882 cuando Robert Koch describió el agente etiológico y lo denominó *Bacterium tuberculosis*;² posteriormente se sustituyó por *Mycobacterium tuberculosis*.³ El término *Mycobacterium*

significa hongo-bacteria y se debe al aspecto de los cultivos, que en ciertos rasgos recuerdan a los de los hongos.⁴ Esta semejanza se debe a la composición de su pared, la cual le atribuye cualidades especiales que hacen que estas bacterias sean morfológicamente diferentes al resto de bacterias patógenas para el ser humano. Actualmente se estima que alrededor de una cuarta parte de la población mundial tiene infección de TB latente (LTBI),⁴ con el riesgo de

¹ Estudiante de la Licenciatura en Medicina, BUAP-CRS, México

² Capítulo Estudiantil Mission: Brain BUAP, México

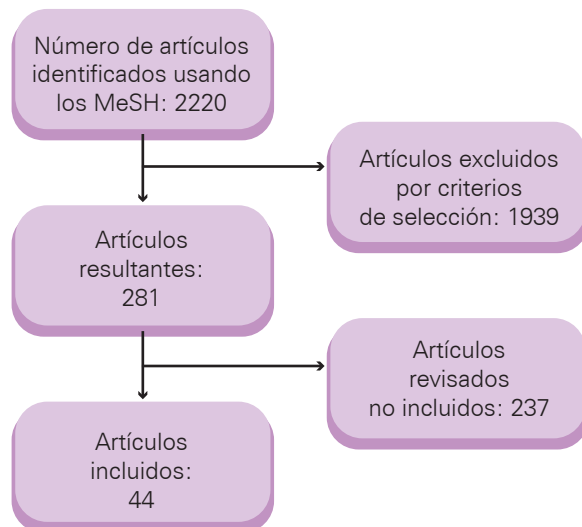
³ Profesor investigador titular B, Licenciatura en Medicina, BUAP-CRS, México

Correspondencia: Carlos Emiliano Galindo Dorantes
 Calle Hidalgo 4, Colonia Centro, C.P. 68540, Teotitlán de Flores
 Magón, Oaxaca, México.

Dirección electrónica: carlos.galindodorantes@viep.com.mx
Teléfono: (+52) 23 6113 8417

desarrollar la enfermedad activa a lo largo de su vida. A este problema se le agrega la aparición de cepas resistentes a los dos grupos principales de medicamentos antituberculosos establecidos en las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS): resistencia a la rifampicina (TB-RR), resistencia a al menos dos de los fármacos antituberculosos más potentes, la isoniazida y la rifampicina (TB-MDR) y TB-XDR (TB-MDR más resistencia a al menos un fármaco de cada una de las dos clases importantes de agentes de segunda línea).⁵ Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en su informe "Tuberculosis en las Américas", en su edición de 2021, México representaba el 7% de los casos totales de TB-RR/MDR con un total de 270 casos reportados. Además, en 2020 catorce países de la región notificaron un total de 210 casos de tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) y pre-XDR, donde México ocupó el tercer lugar.

En esta revisión bibliográfica se hace particular énfasis en dos componentes de la pared micobacteriana: lipoarabinomanano con cabeza de manano y trehalosa-6,6'-dimicolato, y se describe cómo éstos participan en la patogénesis de la enfermedad.



Objetivo

Revisar y describir el papel de las moléculas trehalosa-6,6'-dimicolato y el lipoarabinomanano en la inhibición de la respuesta inmune como un mecanismo en la patogénesis de la tuberculosis.

Metodología

Estudio de carácter observacional, descriptivo y retrospectivo. Se realizó una revisión bibliográfica en los buscadores de PubMed y Google Scholar durante el mes de marzo de 2023 usando como palabras clave los Medical Subjects Headings (MeSH) "Mycobacterium tuberculosis, phagocytosis immunology, phagosomes, cord factors, trehalose dimycolates, lipoarabinomannan", con el fin de buscar e identificar

artículos con información relevante acerca de los componentes de la pared bacteriana de *M. tuberculosis* y el papel que éstos desarrollan en su patogenia. De la búsqueda con estos MeSH se obtuvo un total de 2 220 trabajos. Posteriormente se realizó un cribado de los resultados, para esto se usaron los siguientes criterios de inclusión:

1. Cualquier fecha de publicación
2. Selección de artículos duplicados
3. Artículos que en su formato no incluyeran: casos clínicos, series de casos clínicos, ensayos aleatorios controlados, cartas al editor y reseñas
4. Artículos cuyas referencias estuvieran disponibles para consulta o que estuvieran correctamente referenciadas

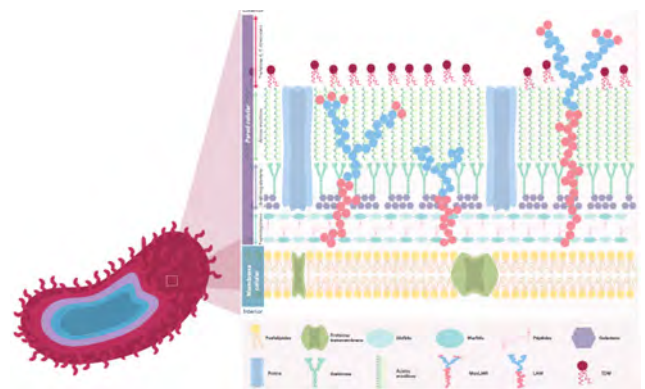
Quedó un total de 281 artículos que fueron revisados y finalmente en esta revisión se incluyó un total de 44 artículos que contenían información afín a los objetivos de este trabajo. Cabe mencionar que aunque no se discriminaron artículos por su idioma o zona geográfica, los resultados encontrados en lengua española fueron casi nulos.

Desarrollo y discusión

Estructura de las micobacterias

La envoltura de las micobacterias consiste en una membrana citoplasmática y una pared celular,⁶ lo cual es la estructura básica de las bacterias gram positivas. Sin embargo, las micobacterias poseen una pared celular compleja y rica en lípidos que representa aproximadamente el 25% del peso seco de la bacteria.⁷ De manera didáctica se pueden diferenciar cuatro capas en la pared celular (figura 1).

Figura 1.
Estructura de la pared micobacteriana



De manera didáctica se pueden diferenciar cuatro capas en la pared celular, cada una constituida predominantemente por peptidoglicano, arabinogalactano, ácidos micólicos y trehalosa-6,6'-dimicolato (factor cordón). Dentro de estas capas emergen moléculas de lipoarabinomanano manosilado, un políglicano anfipático de alto peso molecular con un papel crítico definido en la supervivencia de las micobacterias durante la infección.

Fuente: elaboración propia.

La primera capa está compuesta de peptidoglicano, el cual proporciona a la bacteria forma y rigidez.⁸ La segunda capa se encuentra constituida por arabinogalactano, un biopolímero formado por dos monosacáridos: arabinosa y galactosa.⁹ Este biopolímero está unido al peptidoglicano por enlaces fosfodiéster,¹⁰ superior al arabinogalactano están los ácidos micólicos, los cuales se esterifican con los extremos distales del arabinogalactano.¹¹ Estos ácidos grasos complejos no son exclusivos del género *Mycobacterium*, ya que bacterias de importancia médica que pertenecen al mismo suborden (*Corynebacterineae*) tienen en su pared ácidos micólicos (cuadro 1). La principal diferencia entre *M. tuberculosis* y el resto de bacterias con ácidos micólicos radica en el número de carbonos de las cadenas, aquellos con 30 carbonos (c30) se encuentran entre las corinebacterias (ácidos corinemicolénicos), los de c50 están en especies de *Nocardia* (ácidos nocárdicos) y aquellos con 90 carbonos (c90) o más constituyen los ácidos encontrados en el género *Mycobacterium*.¹²

Cuadro 1.
Taxonomía de *Mycobacterium tuberculosis*

Taxonomía y clasificación	
Reino	Bacteria
Filo	Actinobacteria
Orden	Actinomycetales
Suborden	Corynebacterineae
Familia	Corynebacteriaceae Dietziaceae Gordoniaceae Nocardiaceae Tsukumurellaceae Williamsiaceae Mycobacteriaceae
Género	<i>Mycobacterium</i>
Especie	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Se muestra la taxonomía del suborden Corynebacterineae.¹³ Podemos observar que algunas de las bacterias de las familias que pertenecen a este suborden comparten características en sus paredes celulares, principalmente la presencia de ácidos micólicos.¹²

Fuente: Elaboración propia.

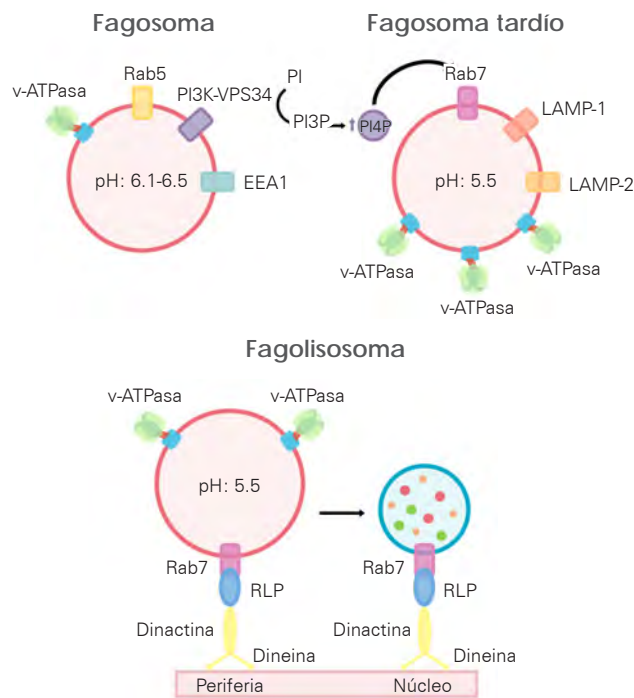
El exterior de la bacteria está formado por trehalosa-6,6'-dimicolato, también conocido como factor cordón (FC), llamado así por su asociación con la forma acordonada que adoptan las micobacterias virulentas.⁸ La estructura química de este glucolípido está conformada por dos ácidos micólicos unidos a una molécula de trehalosa.¹⁴

En la membrana plasmática se anclan otras proteínas y un glucolípido importante: el lipoarabinomanano cubierto de manosa (MANLAM), un componente importante de la pared celular que permite que la micobacteria sobreviva en el entorno de la célula huésped.¹⁵

Fagocitosis

En los organismos pluricelulares, la fagocitosis es un proceso complejo de ingestión y eliminación de patógenos.¹⁶ En los mamíferos la fagocitosis está mediada por células presentadoras de antígeno profesionales, que incluyen macrófagos, monocitos, células dendríticas y neutrófilos.¹⁷ La fagocitosis se puede dividir en varios pasos principales: 1) reconocimiento microbiano, 2) formación de fagosomas y 3) formación y maduración de fagolisosomas¹⁶ (figura 2).

Figura 2.
Formación del fagolisosoma



La génesis del fagosoma temprano es mediado por la unión de cuatro proteínas importantes: v-ATPasa, Rab5, PI3K-VPS34 y EEA1. Estas proteínas permiten que el fagosoma temprano adquiera propiedades que lo preparen para pasar al siguiente estadio: el fagosoma tardío. Este nuevo fagosoma pierde algunas proteínas y adquiere tres nuevas: Rab7, LAMP-1 y LAMP-2, además, se le unen más bombas de protones (v-ATPasa) que ayudan a acidificar más su interior, haciéndolo hostil para la supervivencia bacteriana. Por último, los fagosomas tardíos que expresan Rab7 se mueven hacia el extremo (-) del microtúbulo. El fagosoma tardío luego interactúa y se fusiona con el lisosoma, para así crear el organero bactericida final: el fagolisosoma.

Fuente: elaboración propia.

Reconocimiento microbiano

El primer paso en la fagocitosis es la detección de un microorganismo. Los patógenos son reconocidos directamente por receptores que se unen a MAMPs (microbe-associated molecular patterns) o de forma indirecta por receptores que se unen a opsoninas (anticuerpos o proteínas del complemento principalmente).¹⁸

Formación del fagosoma

Después de que los receptores de fagocitos interactúan con el microorganismo, se desencadenan eventos de señalización que remodelan la membrana y el citoesqueleto para iniciar la fagocitosis. En el punto de contacto se forma una depresión de la membrana (la copa fagocítica).¹⁸ Luego, la polimerización de actina F permite la formación de pseudópodos que rodean al microorganismo objetivo y, de este modo, las protuberancias de la membrana se fusionan en el extremo distal. El cierre posterior de la copa fagocítica conduce a la formación del fagosoma e inicia su biogénesis impulsada por eventos de fusión y fisión posteriores.¹⁹

Maduración del fagosoma

El nuevo fagosoma cambia rápidamente la composición de su membrana y su contenido al adquirir proteínas a través de una serie de eventos de fusión y fisión con orgánulos endocíticos (endosomas tempranos o de clasificación, endosomas tardíos y lisosomas)¹⁷ para convertirse en una vacuola microbicida: el fagolisosoma.

El mecanismo para transferir material endocitado de los endosomas a los fagosomas es complejo y no está completamente descrito. La maduración del fagosoma se puede dividir en tres etapas: fagosoma temprano, fagosoma tardío y fagolisosoma.¹⁹

- **Fagosoma temprano:** la maduración del fagosoma inicia después de que el fagosoma recién formado se separa de la membrana celular.¹⁷ El fagosoma temprano está marcado por la presencia de la pequeña GTPasa Rab5.^{16,20} Esta GTPasa de membrana regula los eventos de fusión entre el fagosoma y los endosomas tempranos. Rab5 recluta la proteína vps34 PI-3K de clase III que genera fosfatidilinositol 3-fosfato (PI(3)P) a partir de fosfatidilinositol (PI).^{17,21} Este producto lipídico promueve la unión del antígeno del endosoma temprano 1 (EEA1)^{17,22} que ayuda a mejorar la interacción entre los endosomas tempranos y los fagosomas tempranos, al acoplarse a la membrana de los endosomas tempranos.¹⁷ La unión de v-ATPasa a su membrana hace que el interior se vuelva un poco ácido (pH 6.1-6.5), pero no es muy destructivo.¹⁸ La función de las v-ATPasa es translocar protones (H⁺) al interior del fagosoma.^{16,23}
- **Fagosoma tardío:** para la formación del fagosoma tardío, Rab5 se pierde, y Rab7 se ancla sobre la membrana. Rab7 es un marcador de fagosomas tardíos²⁴ y media la fusión de fagosomas con endosomas tardíos.^{16,25} Los fagosomas tempranos enriquecidos con PI3P interactúan con endosomas que contienen PI4P, el cual ayuda a incorporar Rab7.²⁶ Además, la fusión de endosomas tardíos ayuda a la incorporación de las proteínas de membrana asociadas a lisosomas 1 y 2 (LAMP),²⁷ claves para la unión del fagosoma tardío con el lisosoma.¹⁷ El interior del fagosoma se torna más ácido (pH 5.5-6.0) por acción de más v-ATPasa.¹⁹
- **Fagolisosoma:** la presencia de Rab7 en la membrana del fagosoma prepara el escenario para la fusión del fagosoma tardío con el fagolisosoma.²⁸ Los fagosomas con Rab7 interactúan con dos nuevas

proteínas: RILP y ORP1L. RILP se une al complejo motor dineína-dinactina, que mueve los fagosomas tardíos hacia el extremo (-) del microtúbulo¹⁷ donde se fusionará el lisosoma. Al fusionarse los fagosomas tardíos con los lisosomas, se crea el organelo microbicida definitivo: el fagolisosoma.²⁹ Los mecanismos de eliminación de patógenos que actúan dentro de los lisosomas son los siguientes: acidez (pH 4-4.5) y activación de enzimas como glucosidasas, ADNasas, catepsinas, proteasas, lisozimas y lipasas.³⁰ Otros componentes microbicidas son la lactoferrina que ayuda a secuestrar el hierro que algunas bacterias requieren para su crecimiento, y la NADPH oxidasa, la cual genera especies reactivas de oxígeno (ROS): anión superóxido, peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo.¹⁷

Componentes implicados en la patogénesis

Varios receptores se coexpresan en un solo fagocito y cooperan para reconocer y digerir patógenos microbianos.¹⁷ Las porciones glicosiladas de los antígenos microbianos son importantes en la interacción con los componentes de la respuesta inmune innata y específica del hospedero debido a que interactúan con los diferentes receptores.³¹

Factor cordón

- **Estructura:** una molécula del factor cordón se compone de una molécula de trehalosa, la cual es un disacárido formado por un enlace 1,1-glicosídico entre dos unidades α -glucosa.^{32,33} que a su vez se esterifica a dos residuos de ácido micólico. Por lo anterior, el nombre científico de la molécula es trehalosa-6,6'-dimicolato,³³ y coloquialmente se denomina factor cordón (cord factor) debido a que estas moléculas permiten que *M. tuberculosis* crezca en forma de cordones serpentinos in vitro.³⁴
- **Función:** en la superficie de las células de *M. tuberculosis*, el factor cordón impide la fusión entre las vesículas fagosomales que contienen las células de *M. tuberculosis* y los lisosomas que las destruirían por mecanismos que no se comprenden completamente. Los primeros estudios señalan que la detención de la fusión fagosoma-lisosoma mediada por TB es por inhibición del ion Ca⁺², el cual es crucial en la maduración del fagosoma.³⁵ Recientemente se describió que el receptor lectina de tipo c inducible por monocitos (Mincle) es específico para DMT.^{36,37} Cuando DMT se une a su receptor Mincle activa la inositol polifosfato 5'fosfatasa (SHP-1) que contiene el dominio SH2, el cual interfiere con la maduración del fagosoma.¹⁶

Lipoarabinomano cubierto de manosa

- **Estructura:** el LAM consiste en tres dominios estructurales.³⁸ El primer dominio lo forma el fosfatidilinositol, el cual ancla la molécula a la membrana celular. El segundo está constituido por residuos de manosa, que forman el esqueleto de la molécula. El tercer dominio se compone de moléculas de arabi-

nosa.³⁹ Las moléculas de LAM manosilados (manLAM) se caracterizan por la presencia de tapas de manosilo en la parte terminal, donde se encuentra la arabinosa⁴⁰ (figura 2). Estos tipos de LAM están presentes en todos los miembros del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y en otras *Mycobacterium* spp. patógenas.⁴¹

- Función: los receptores de manosa de los fagocitos se unen directamente a los residuos de manosa que se encuentran en manLAM. Esta unión detiene la maduración del fagosoma en una etapa entre la expresión de Rab5 y Rab7.¹⁶ EEA1 se recluta en la membrana fagosómica a través de Rab5 y fosfatidilinositol 3-fosfatasa (PI3P), que es sintetizada por la PI-3K VPS34.⁴² Se ha demostrado que manLAM bloquea la señalización PI-3K (fosfatidil-inositol-3-quinasa), con lo que inhibe la adquisición de EEA1 y esto detiene la maduración del fagosoma.

Patogénesis

La fagocitosis se divide en tres etapas: formación del fagosoma temprano, fagosoma tardío y la unión de este último con los lisosomas para formar el fagolisosoma. Hay dos características fundamentales que diferencian a cada fagosoma entre sí y de los fagolisosomas: las proteínas que se anclan a la periferia y el pH en su interior. En la génesis de la tuberculosis es importante hablar de la constitución del fagosoma temprano que cuenta, a grandes rasgos, con cuatro proteínas en su periferia: la v-ATPasa, una bomba de hidrogeniones que ayuda a disminuir el pH del interior del fagosoma (aproximadamente, el fagosoma temprano cuenta con un pH de 6.1-6.5); una enzima GTPasa llamada Rab5 que ayuda a unir la membrana a una enzima cinasa y la PI3K-VPS34, la cual transforma fosfatidilinositol (PI) en fosfatidilinositol 3 fosfato (PI3P). Este último producto ayuda a incorporar la proteína EEA1, la cual es clave para la formación del fagosoma tardío, ya que recluta endosomas que contienen proteínas que ayudan a acidificar más el pH del fagosoma temprano, y así este último pase a su etapa tardía.

M. tuberculosis requiere un pH neutro para su crecimiento, puede sobrevivir a medios ácidos (~6.2)⁴³ como el que presenta el interior del fagosoma temprano (6.1-6.5), no así el pH de 5.5 que tiene el fagosoma tardío, por lo que la micobacteria debe evitar la evolución del fagosoma temprano a tardío. La clave para evitar este paso de la fagocitosis se encuentra en la pared micobacteriana. La pared micobacteriana tiene múltiples componentes, pero diversos estudios muestran que el manLAM y el FC están relacionados con la supervivencia de la micobacteria dentro del macrófago, manLAM nace en la membrana celular bacteriana y al crecer muestra dos variaciones: puede expresarse en la superficie de los ácidos micólicos o quedar oculto dentro de ellos; en tanto que el FC siempre se expresa en la periferia de las micobacterias.

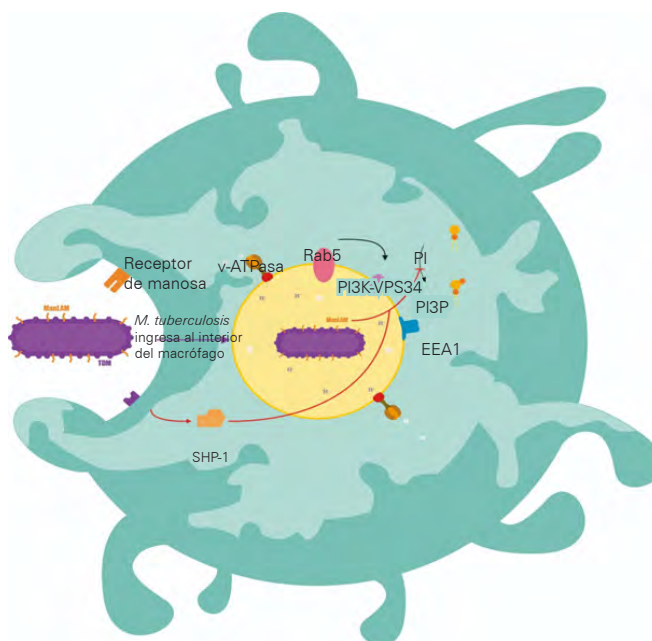
El macrófago alveolar tiene dos receptores específicos para cada componente antes mencionado: el receptor de manosa y el receptor tipo Mincle.

El receptor de manosa (RM) actúa en los dos estadios del manLAM: si el manLAM se encuentra dentro de los ácidos micólicos, el RM se une a los antes mencionados y promueve la formación del fagosoma temprano, el cual se

convertirá en fagolisosoma. Si el manLAM se expresa en la periferia, al unirse al RM bloquea el aumento Ca^{+2} citosólico de macrófagos, y por lo tanto, inhibe la interacción de PI3K-VPS34 con la calmodulina, un paso necesario para la producción de PI3-P involucrado en el reclutamiento del antígeno endosomal temprano 1 (EEA1).⁴⁴ Ante este proceso, no se formará el fagosoma tardío, por lo tanto, la bacteria no se somete al estado hostil del fagosoma tardío y queda de forma latente dentro del macrófago.

Por el otro lado, cuando el FC se une al receptor tipo Mincle induce la activación de la proteína SHP 1,^{36,45} la cual tiene la misma actividad que manLAM: inhibir la actividad de VPS34, por consiguiente, no habrá incorporación de EEA1 para la formación del fagosoma tardío (figura 3).

Figura 3.
Vías inmunológicas bloqueadas en la génesis de la tuberculosis



La supervivencia de *Mycobacterium tuberculosis* dentro de los macrófagos alveolares depende del bloqueo de vías intracelulares que permiten que el fagosoma temprano pase a su etapa tardía. La unión de manLAM y TDM a sus respectivos receptores permiten que se activen ligandos que tienen como objetivo bloquear la función de PI3K-VPS34. De esta manera, al no haber producción de PI3P, el antígeno del endosoma temprano 1 (EEA1) no se unirá a la membrana del fagosoma y la interacción entre los endosomas tempranos y los fagosomas tempranos se verá afectada.

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

Debido a la emergente tasa de resistencia a fármacos antituberculosos por parte de *M. tuberculosis* en México, resulta de suma importancia conocer los mecanismos inmunorreguladores que ejercen los componentes de la pared micobacteriana, principalmente la trehalosa-6,6'-dimicolato y el lipoarabinomano con cabeza de manano dentro de los

macrófagos alveolares, los cuales permiten la supervivencia de las micobacterias que posteriormente establecen un estado de latencia. Por lo anterior, es de vital importancia la investigación continua de esta bacteria, tanto para conocer los mecanismos de supervivencia que emplea para así crear

fármacos efectivos que eviten en gran escala la latencia de *M. tuberculosis* en el humano, como para aportar información relevante para lograr los objetivos de la Estrategia Fin de la TB establecidos para 2030 y 2035 por la OMS.

Referencias

- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, "Historia del Día Mundial de la TB", 15 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/tb/esp/worldtbdays/history_es.htm#print.
- Dorransoro, I. y Torroba, L., "Microbiología de la tuberculosis", *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 2007, 30 (Supl. 2): 67-85.
- Lehmann, K.B. y Neumann, R., *Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologischen Diagnostik*, Munich, J. F. Lehmann, 1896.
- Boom, W.H., Schaible, U.E. y Achkar, J.M., "The knowns and unknowns of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection", *The Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131 (3): e136222.
- Seung, K.J., Keshavjee, S. y Rich, M.L., "Multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis", *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2015, 5 (9): a017863.
- Gorocica, P., Jiménez-Martínez, M., Garfias, Y., Sada, I. y Lascurain, R., "Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis" *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 2005, 18 (2): 142-153.
- De la Parte-Pérez, M., Hurtado, M. y Rivera, M., "Tuberculosis en el nuevo milenio", *Revista de la Facultad de Medicina*, 2001, 24 (2): 104-119.
- Ramírez, N., Cocotle, B., Méndez, A. y Arenas, J., "*Mycobacterium tuberculosis*: su pared celular y la utilidad diagnóstica de las proteínas 16 y 38 kDa", *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, 2002, 2 (2): 39-43.
- Jankute, M., Cox, J.A., Harrison, J. y Besra, G.S., "Assembly of the mycobacterial cell wall", *Annual Review of Microbiology*, 2015, 69, 405-423.
- Alderwick, L.J., Harrison, J., Lloyd, G.S. y Birch, H.L. "The mycobacterial cell wall: peptidoglycan and arabinogalactan", *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2015, 5 (8): a021113.
- Abrahams, K.A. y Besra, G.S., "Mycobacterial cell wall biosynthesis: a multifaceted antibiotic target", *Parasitology*, 2018, 145 (2), 116-133.
- Koneman, E., Allen, S., Janda, W., Schreckenberger, P. y Winn, W., *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*, 6ª ed., Lippincott, 2006, p. 182.
- Koch, A. y Mizrahi, V., "*Mycobacterium tuberculosis*", *Tendencias en Microbiología*, 2018, 26 (6): 555-556.
- Li, C., Du, Q., Deng, W. y Xie, J., "La biología del factor del cordón de *Mycobacterium* y las funciones en la interacción patógeno-huésped", *Revisión Crítica en la Expresión Génica Eucariota*, 2012, 22 (4), 289-297.
- Rajni Rao, N. y Meena, L.S., "Biosynthesis and virulent behavior of lipids produced by mycobacterium tuberculosis: LAM and cord factor: an overview", *Biotechnology Research International*, 2011, 274: 693.
- Uribe-Querol, E. y Rosales, C., "Control of phagocytosis by microbial pathogens", *Frontiers in Immunology*, 2017, 8.
- Lee, H.-J., Woo, Y., Hahn, T.-W., Jung, Y. M. y Jung, Y.-J., "Formation and maturation of the phagosome: a key mechanism in innate immunity against intracellular bacterial infection", *Microorganisms*, 2020, 8 (9): 1298.
- Rosales, C. y Uribe-Querol, E., *Phagocytosis: a fundamental process in immunity*, BioMed Research International, 2017.
- Weiss, G. y Schaible, U.E., "Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria", *Immunological reviews*, 2015, 264 (1): 182-203.
- Gutiérrez, M.G., "Functional role(s) of phagosomal Rab GTPases", *Small GTPases*, 2013, 4 (3), 148-158.
- Vieira, O.V., Botelho, R.J., Rameh, L., Brachmann, S.M., Matsuo, T., Davidson, H.W., Schreiber, A., Backer, J.M., Cantley L.C. y Grinstein, S., "Distinct roles of class I and class III phosphatidylinositol 3-kinases in phagosome formation and maturation", *The Journal of Cell Biology*, 2001, 155 (1), 19-25.
- Christoforidis, S., McBride, H.M., Burgoyne, R.D. y Zerial, M., "The Rab5 effector EEA1 is a core component of endosome docking", *Nature*, 1999, 397 (6720): 621-625.
- Kinchen, J.M. y Ravichandran, K.S., "Phagosome maturation: going through the acid test. Nature reviews", *Molecular Cell Biology*, 2008, 9 (10): 781-795.
- Bohdanowicz, M. y Grinstein, S., "Vesicular traffic: a Rab sandwich", *Current Biology*, 2010, 20 (7), R311-R314.
- Rink, J., Ghigo, E., Kalaidzidis, Y. y Zerial, M., "Rab conversion as a mechanism of progression from early to late endosomes", *Cell*, 2005, 122 (5), 735-749.
- Jeschke, A. y Haas, A., "Deciphering the roles of phosphoinositide lipids in phagolysosome biogenesis", *Communicative & Integrative Biology*, 2016, 9 (3): e1174798.
- Fairn, G.D. y Grinstein, S., "How nascent phagosomes mature to become phagolysosomes", *Trends in Immunology*, 2012, 33 (8): 397-405.
- Nguyen, J.A. y Yates, R.M., "Better together: current insights into phagosome-lysosome fusion", *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 636078.
- Levin, R., Grinstein, S. y Canton, J., "The life cycle of phagosomes: formation, maturation, and resolution", *Immunological Reviews*, 2016, 273 (1): 156-179.
- Pauwels, A.M., Trost, M., Beyaert, R. y Hoffmann, E., "Patterns, receptors, and signals: regulation of phagosome maturation", *Trends in Immunology*, 2017, 38 (6): 407-422.
- Gorocica, P., Jiménez-Martínez, M.C., Garfias, Y., Sada, I. y Lascurain, R., "Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis", *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 2005, 18 (2): 142-153.
- Elbein, A.D., Pan, Y.T., Pastuszak, I. y Carroll, D., "New insights on trehalose: a multifunctional molecule", *Glycobiology*, 2003, 13 (4): 17R-27R.
- Noll, H., Bloch, H., Asselineau, J. y Lederer, E., "The chemical structure of the cord factor of *Mycobacterium*

- tuberculosis*", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1956, 20 (2): 299-309.
34. Saita, N., Fujiwara, N., Yano, I., Soejima, K. y Kobayashi, K., "Trehalose 6,6'-dimycolate (cord factor) of *Mycobacterium tuberculosis* induces corneal angiogenesis in rats", *Infection and immunity*, 2000, 68 (10), 5991-5997.
 35. Spargo, B.J., Crowe, L.M., Ionedá, T., Beaman, B.L. y Crowe, J.H., "Cord factor (alpha,alpha-trehalose 6,6'-dimycolate) inhibits fusion between phospholipid vesicles", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88 (3), 1991: 737-740.
 36. Patin, E.C., Geffken, A.C., Willcocks, S., Leszczyc, C., Haas, A., Nimmerjahn, F. y Schaible, U.E., "Trehalose dimycolate interferes with FcγR-mediated phagosome maturation through Mincle, SHP-1 and FcγRIIB signalling", *PLoS One*, 2017, 12 (4).
 37. Schoenen, H., Bodendorfer, B., Hitchens, K., Manzanero, S., Werninghaus, K., Nimmerjahn, F., Agger, E.M., Stenger, S., Andersen, P., Ruland, J., Brown, G.D., Wells, C. y Lang, R., "Cutting edge: Mincle is essential for recognition and adjuvanticity of the mycobacterial cord factor and its synthetic analog trehalose-dibehenate", *Journal of Immunology* (Baltimore), 2010, 184 (6): 2756-2760.
 38. Amin, P., Flores, A.G., Simpson, D.A., Dobos, K. y Chatterjee, D., "Structural implications of lipoarabinomannan glycans from global clinical isolates in diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection", *The Journal of Biological Chemistry*, 2021, 297 (5): 101265.
 39. Guerardel, Y., Maes, E., Ellass, E., Leroy, Y., Timmerman, P., Besra, G.S., Lochter, C., Strecker, G. y Kremer, L., "Structural study of lipomannan and lipoarabinomannan from *Mycobacterium chelonae*. Presence of unusual components with alpha 1,3-mannopyranose side chains", *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277 (34), 30635-30648.
 40. Driessen, N.N., Stoop, E.J.M., Ummels, R., Gurcha, S.S., Mishra, A.K., Larrouy-Maumus, G., Nigou, J., Gilleron, M., Puzo, G., Maaskant, J.J., Sparrius, M., Besra, G.S., Bitter, W., Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E. y Appelmelk, B.J., "*Mycobacterium marinum* M_{MMAR}_2380, a predicted transmembrane acyltransferase, is essential for the presence of the mannose cap on lipoarabinomannan", *Microbiology* (Inglaterra), 2010, 156 (Pt 11), 3492-3502.
 41. Turner, J. y Torrelles, J.B., "Mannose-capped lipoarabinomannan in *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis", *Pathogens and Disease*, 2018, 76 (4): fty026. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/femspd/fty026>.
 42. Vergne, I., Gilleron, M. y Nigou, J., "Manipulation of the endocytic pathway and phagocyte functions by *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan", *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2015, 4: 187.
 43. Vandal, O.H., Nathan, C.F. y Ehrt, S., "Acid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*", *Journal of Bacteriology*, 2009, 191 (15): 4714-4721.
 44. Kang, P.B., Azad, A.K., Torrelles, J.B., Kaufman, T.M., Beharka, A., Tibesar, E., DesJardin, L.E. y Schlesinger, L.S., "The human macrophage mannose receptor directs *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan-mediated phagosome biogenesis", *The Journal of Experimental Medicine*, 2005, 202 (7): 987-999.
 45. Ishikawa, E., Ishikawa, T., Morita, Y.S., Toyonaga, K., Yamada, H., Takeuchi, O., Kinoshita, T., Akira, S., Yoshikai, Y. y Yamasaki, S., "Direct recognition of the mycobacterial glycolipid, trehalose dimycolate, by c-type lectin Mincle", *The Journal of Experimental Medicine*, 2009, 206 (13): 2879-2888.
 46. Boom, W.H., Schaible, U.E. y Achkar, J.M., "The knowns and unknowns of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection", *The Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131 (3): e136222.