

# Las células dendríticas en la inmunopatología de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*

**Palabras clave:** Células dendríticas, *Mycobacterium tuberculosis*, DC-SIGN, receptores toll like.

**Key words:** Dendritic cells, *Mycobacterium tuberculosis*, DC-SIGN, toll like receptors.

Yessica Margarita González-Cantú,\* Jorge Castro-Garza,\*\* Lucio Vera-Cabrera,\*\*\* Reyes S. Tamez-Guerra,\* Cristina Rodríguez-Padilla,\* Lydia Guadalupe Rivera-Morales\*

\* Departamento de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), México.

\*\* División de Biología Celular y Molecular del Centro de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS.

\*\*\* Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "José E. González", UANL.

Correspondencia:

Dra. Lydia Guadalupe Rivera Morales  
Laboratorio de Inmunología y Virología,  
Facultad de Ciencias Biológicas, UANL, Unidad C, 3<sup>er</sup> piso.  
Pedro de Alba y Manuel L.  
Barragán s/n, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza,  
Nuevo León, 66450.  
Tel: (01-81) 8329-4000 ext. 6430.  
Fax: (01-81) 8352-4212.  
E-mail: lydiariver@gmail.com

Recibido: 25/01/2008  
Aceptado: 05/02/2008

72

## Resumen

Actualmente, la tuberculosis pulmonar representa un serio problema de salud pública a nivel mundial. Cada año se registran más de 10 millones de casos nuevos, de los cuales más de 75% corresponde a tuberculosis pulmonar. Se han realizado grandes esfuerzos por conocer la interacción de las diferentes células que participan en el control de esta enfermedad; las células dendríticas desempeñan un papel importante en el inicio y mantenimiento de la respuesta inmune, por lo que describiremos los principales eventos que ocurren una vez que entran en contacto las células dendríticas y el bacilo de la tuberculosis.

## Abstract

Pulmonary tuberculosis represents a serious health problem worldwide. Every year more than 10 million new cases are reported; more than 75% corresponds to pulmonary tuberculosis. Several studies have been made to understand the interaction of the different cells taking part on the control of this disease; dendritic cells play a very important role in the beginning and maintenance of the immune response. Herein, we describe the main events that occur as soon as the dendritic cells start to interact with the tubercule bacillus.

## Antecedentes

**E**n 1882, Roberto Koch describió al agente causal de la tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis*, que a lo largo de la historia ha ocasionado graves repercusiones en la salud pública mundial.

En la década de los 50, gracias a la administración de medicamentos, mejoras en las condiciones de salud y campañas sanitarias masivas, se logró establecer una lucha eficaz contra la tuberculosis y una disminución importante en el número de casos.

En las décadas de 1970-1980, se reportaron nuevos brotes de esta enfermedad causados principalmente por cinco factores determinantes: 1) pobreza, 2) desarrollo de droga-resistencia, 3) sistemas de diagnóstico inadecuados, 4) falta de apego o abandono al tratamiento, y 5) surgimiento de una nueva entidad clínica, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).<sup>1,3</sup> Por lo que, en 1993, la Organización Mundial de la Salud declaró la reemergencia de la tuberculosis.<sup>1</sup>

## Epidemiología

En la actualidad se estima que un tercio de la población mundial se encuentra infectada por el bacilo de la tuberculosis. Anualmente se registran más de 10 millones de casos nuevos y 2 millones de defunciones.<sup>8</sup>

En América Latina, cada año se presentan aproximadamente 650 mil casos nuevos y 50 mil defunciones. En México es la tercera causa de muerte después de las neumonías y las infecciones intestinales y ocupa el primer lugar en mortalidad causado por un solo agente infeccioso, registrándose un incremento en la incidencia en los últimos cinco años.<sup>1,3</sup> En el estado de Nuevo León, según cifras proporcionadas por la Secretaría de Salud, se registraron un total de 835 casos nuevos al mes de diciembre de 2007; de los cuales 86.5% corresponde a tuberculosis pulmonar.<sup>2</sup>

## Importancia clínica

*M. tuberculosis* es un bacilo aerobio estricto, inmóvil y de crecimiento lento: su tiempo de duplicación es de 12-24 horas y requiere de dos a seis semanas para crecer en medios sólidos.<sup>3</sup>

Se transmite de persona a persona por vía respiratoria a través de partículas o aerosoles que contiene la bacteria, pueden ser liberados por un paciente con enfermedad activa, se inspiran del aire contaminado y se depositan en las mucosas del tracto respiratorio superior para después viajar hasta los alvéolos, donde comúnmente empiezan a crecer, desarrollando tuberculosis pulmonar activa. La tuberculosis pulmonar no es la única manifestación de la enfermedad; también existen casos de tuberculosis extrapulmonar ocasionados por la migración de la micobacteria mediante el sistema linfático o torrente circulatorio.<sup>3,4</sup>

La tuberculosis pulmonar es la manifestación más común de la enfermedad (75% de los casos) y la que implica mayor riesgo de contagio. Una vez identificado un individuo como portador de la infección, se deben realizar exámenes de escrutinio en todas las personas cercanas a la persona infectada a fin de establecer la condición de cada uno de los contactos. Los signos y síntomas sugestivos de esta enfermedad suelen presentarse de manera insidiosa; caracterizándose por la presencia de tos aguda de más de dos semanas de duración, debilidad o fatiga, pérdida de peso, dolor torácico, falta de apetito, escalofríos, sudoración nocturna y presencia de esputo hemoptoico como síntomas más característicos.<sup>3-5</sup>

La mayoría de las personas que se infectan con el bacilo de la tuberculosis son capaces de contener al bacilo mediante su sistema inmunológico e inactivarlo por un largo periodo de tiempo sin causar la enfermedad; es decir, permanece en estado latente.<sup>4,5</sup>

Cuando se presenta una enfermedad o condición clínica con repercusión directa sobre el sistema inmunológico, como es el caso del SIDA, el

bacilo que se encontraba en estado latente dentro de un foco de calcificación o foco de Ghon es capaz de activarse y ocasionar enfermedad activa.

Una tuberculosis latente no suele ocasionar manifestaciones clínicas. Sin embargo, se considera que una persona la tiene cuando presenta una reacción positiva a la administración intradérmica de la proteína purificada derivada (PPD) o tuberculina. Más recientemente se ha descrito la prueba de ELISPOT, que consiste en la cuantificación de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) producido por células inmunes obtenidas de sangre periférica y expuestas a los antígenos ESAT-6 y CFP-10, específicos de *M. tuberculosis*. Esta última prueba representa un método más confiable para determinar tuberculosis latente.<sup>3,5</sup>

En algunas ocasiones los síntomas de enfermedad primaria pueden ser pocos o inespecíficos. La detección temprana y el tratamiento son importantes para prevenir el desarrollo de complicaciones.

El establecimiento de la infección y el desarrollo de la enfermedad dependen tanto de los factores de virulencia de *M. tuberculosis* (su capacidad para evadir los mecanismos inmunes y sobrevivir indefinidamente dentro de las células fagocíticas mononucleares), como de la capacidad de la respuesta inmune del hospedero para contener la infección y eliminar al bacilo.<sup>5,18</sup>

La respuesta a la infección por micobacterias es el ejemplo clásico de una respuesta inmune mediada por células a un parásito intracelular facultativo. Las micobacterias, dentro de las células fagocíticas, son capaces de evadir la respuesta humoral y mantenerse viables por largos periodos de tiempo.<sup>5,11</sup>

En la inmunidad antimicobacteriana están implicados diferentes grupos de células T incluyendo las células T CD4+, CD8+, células presentadoras de antígenos (macrófagos y dendríticas), fundamentales en el control de la tuberculosis debido a que fagocitan y destruyen a las bacterias además de que producen diversas citocinas con

capacidad de modular una respuesta inmunológica.<sup>5,11</sup> Las células T están involucradas en la activación y regulación de los macrófagos y, subsecuentemente, en el control del crecimiento micobacteriano.<sup>12</sup>

La respuesta TH1, que constituye la respuesta inmune protectora a *M. tuberculosis*, se encuentra controlada por las interleucinas IL-1 e IL-12, mediada por células T CD4+ secretando IL-2 e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Probablemente, algunas células T CD4+ se diferencien y conviertan en células T de memoria de larga vida, expresando un fenotipo de memoria.<sup>5,12,25</sup>

La combinación de la señalización celular producida por las citocinas Th1 y Th2 además del factor de necrosis tumoral (TNF) puede conducir a un daño tisular extenso.<sup>12,25</sup>

La carga antigénica es un factor importante que participa en la respuesta de Th1 o Th2. Se ha demostrado que una carga antigénica pequeña es efectiva para activar una respuesta de Th1; mientras que una elevada carga antigénica activa una respuesta Th2, lo cual ha sido demostrado en modelos experimentales.<sup>21,23</sup>

La inducción hacia Th1 o Th2 dependerá de la producción de IL-12 por parte de los macrófagos. La presencia de IL-12 dirigirá una respuesta protectora Th1 con producción de interferón gamma; en cambio, la ausencia de IL-12 generará una respuesta Th2 con producción de IL-4 e IL-10 y conducirá a una respuesta humoral inefectiva en mayor o menor medida para el control de patógenos intracelulares.<sup>12,14</sup>

## Células dendríticas (CD)

Son las células presentadoras de antígeno por excelencia, y sus funciones principales son: 1) captura de antígenos extraños (a través de macropinocitosis, pinocitosis, fagocitosis, internalización por medio de receptores de manosa, etcétera), 2) procesamiento de antígenos en péptidos para ser asociados con el complejo mayor de histo-

compatibilidad (CMH), 3) presentación de antígenos a células T y 4) activación de la respuesta inmune.<sup>8,9,20</sup>

Las células dendríticas están presentes en órganos linfoides y no linfoides, también se encuentran como células circulantes en la linfa aferente, sangre periférica y en mucosas epiteliales las cuales, en su mayoría, están expuestas al medio ambiente, con diferentes nombres según su ubicación, pero guardando características y funciones similares entre sí. En órganos linfoides, se les encuentra en las regiones T dependientes de los ganglios linfáticos (zona paracortical) y bazo (zona periarteriolar) donde se les conoce como células interdigitantes.<sup>6,9,22</sup> Mientras que en órganos no linfoides, las células de Langerhans son las células dendríticas mejor caracterizadas.<sup>6,19</sup> En sangre periférica estas células son escasas, ya que representan menos de 2% de las células mononucleares.

Las células dendríticas se originan a partir de la médula ósea mediante precursores hematopoyéticos CD34+, generándose dos poblaciones: 1) las células dendríticas plasmocitoides también

conocidas como linfoides o CD123+ o células productoras de INF alfa tipo I activas en las infecciones virales y 2) las células dendríticas mieloides (CD11+) responsables de la protección en enfermedades bacterianas; se pueden distinguir dos subpoblaciones en las células dendríticas mieloides: tipo 1 (capaces de diferenciarse en células de Langerhans) y las mieloides tipo 2,<sup>7,22</sup> como se observa en la figura 1.

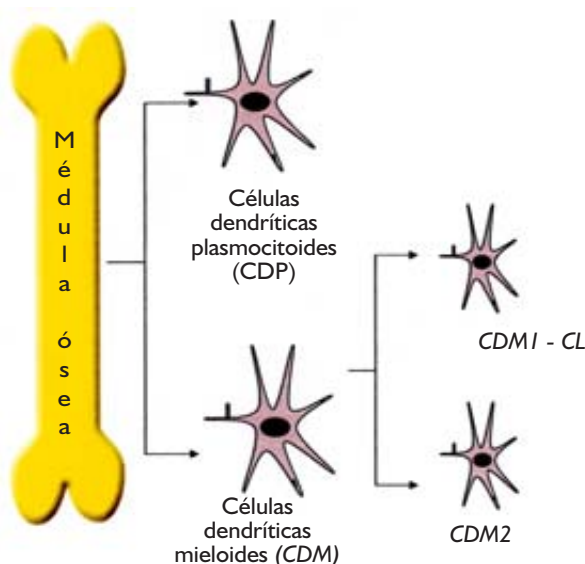
Las células dendríticas plasmocitoides y mieloides expresan un conjunto de moléculas necesarias para la estimulación de los linfocitos T vírgenes, tales como: moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I y II, CD80, CD86, CD54, CD58, CD11a/CD18, CD40,<sup>13</sup> receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRR), receptores de quimiocinas, receptor para TNF (TNFR), receptores para fragmentos del complemento, y receptores para Fc de inmunoglobulinas (RFcIg).<sup>6,9</sup> El cuadro 1 muestra los marcadores de superficie utilizados por las células dendríticas mieloides y plasmocitoides.

## Interacción células dendríticas - *Mycobacterium tuberculosis*

Las células dendríticas (CD) participan en la inducción de la respuesta inmune en respuesta a la infección con *M. tuberculosis*. Sin embargo, los mecanismos involucrados no están completamente claros.<sup>9</sup>

Una vez que *M. tuberculosis* ingresa al hospedero vía aerosol hacia los alvéolos, son fagocitados por los macrófagos alveolares.<sup>24</sup> En la actualidad se ha identificado que las células dendríticas que residen en la mucosa aérea, principalmente en la submucosa del tracto respiratorio, también interactúan directamente con *M. tuberculosis*, atrapándolos y transportándolos de los sitios primarios de infección hacia los nódulos linfáticos.<sup>3,5</sup>

Las micobacterias tienen en su superficie moléculas altamente glicosiladas tales como los peptidoglicanos unidos a través de puentes fosfodiés-



**Figura 1.** Representación esquemática del origen y subpoblaciones de las células dendríticas.

ter a la arabinogalactana (AG), un polímero de arabinosa y galactosa. Sin embargo, el principal componente de la pared celular de *M. tuberculosis* es la lipoarabinomanana (LAM) anclado a la membrana celular de la micobacteria y que se extiende a lo largo de la superficie, siendo de gran importancia, ya que se le asocia con la patogénesis de la tuberculosis.<sup>8,10</sup> Las diferentes interacciones que ocurren entre las células dendríticas y *M. tuberculosis* se muestran en la figura 2.

Existen diversos receptores en las células dendríticas 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. Éste 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. Las dos moléculas a su vez se unen a una proteína soluble análoga al CD14 llamada proteína de unión al LPS.<sup>10</sup>

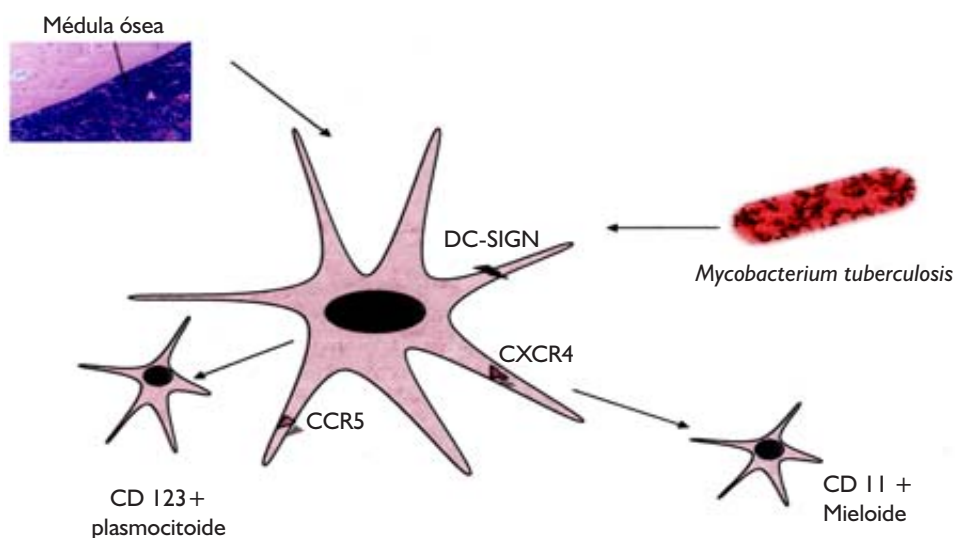
El receptor de manosa (MR) de los macrófagos y células dendríticas reconoce manosa y fucosa sobre la superficie de los patógenos y media la fagocitosis de diversos microorganismos incluyendo a las micobacterias en presencia o ausencia de opsoninas.<sup>11</sup>

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 complemento. La pared micobacteriana tiene moléculas ricas en manosa en posición terminal como la lipoarabinomanana (ManLAM), el cual es uno de los ligandos para el MR en los macrófagos y células dendríticas.<sup>11,20</sup> Cuando las células dendríticas entran en contacto con *M. tuberculosis* inician su proceso de maduración y diferenciación.<sup>9,19</sup>

Las células dendríticas presentan los antígenos micobacterianos a los linfocitos T e inducen por

**Cuadro I.** Marcadores de superficie utilizados por las células dendríticas mieloides y plasmocitoides.

Subpoblación	Marcador de superficie	Marcador antigénico
Plasmocitoides	CD123+ CD11c-	BDCA-2 BDCA-4
Mieloides Tipo 1	CD123 <sup>ALTA</sup> CD11c <sup>BAJA</sup>	BDCA-1 (CD1c)
Tipo 2	CD1c- CD11c <sup>BAJA</sup> CD123-	BDCA-3



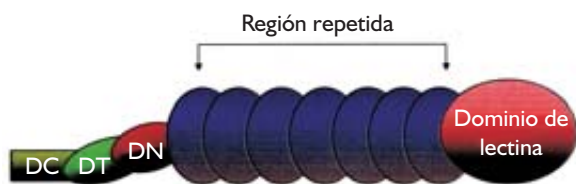
**Figura 2.** Representación esquemática de la interacción de las células dendríticas con *Mycobacterium tuberculosis*.

este medio una respuesta protectora de tipo celular. Aunque las células dendríticas no son los blancos primarios para la infección por micobacterias, su función específica en la respuesta inmune celular hace que éstas participen como moduladores inmunopatológicos.<sup>5,11</sup>

Se ha identificado que el receptor de membrana de las células dendríticas tipo lectina C conocido como ICAM-3 (molécula de adhesión intracelular) asociada a células dendríticas (DC-SIGN) interacciona con la lipoarabinomanana (LAM) recubierta con manosa (Man-LAM) de la pared celular de *M. tuberculosis*, uniéndose específicamente a través de residuos diméricos y triméricos de manosa.<sup>8,13,14</sup>

DC-SIGN es una proteína integral de membrana organizada en una estructura compuesta por cuatro dominios distintos: un dominio citoplásmico N terminal, un dominio transmembranal hidrofóbico, una región alfa helicoidal y una región carboxilo terminal como dominio de reconocimiento (figura 3).<sup>8,13</sup>

Entre las funciones de DC-SIGN están: actuar como mediador de las células T/CD a través de las moléculas de adhesión intracelular (ICAM-3) y regular la migración transendotelial por medio de ICAM-2; otro tipo de lectinas tipo C que se expresan en células dendríticas son el receptor de manosa y el DEC205 que actúan como receptores de reconocimiento de patógenos, por lo que desempeñan un papel importante en la infección por *M. tuberculosis*.<sup>13,14</sup>



**Figura 3.** Representación esquemática de la estructura del DC-SIGN en donde DC corresponde al dominio citoplásmico, DT al dominio transmembranal y DN al dominio N terminal.

Otro tipo de proteínas que reconocen patrones moleculares de asociación a patógenos, incluyendo *M. tuberculosis*, son los receptores Toll-like (TLR); una familia de 11 proteínas identificadas que hasta ahora sólo se han encontrado en mamíferos.<sup>15,16</sup> Los bacilos tuberculosos intactos interactúan con TLR2 y TLR4 y posiblemente con otros TLRs.<sup>15,16</sup>

La respuesta inmunológica a una infección hacia un patógeno en particular será determinada por el balance de las interacciones con los receptores TLR y lectinas tipo-C. El TLR2 induce la producción de IL-6 e IL-10 implicadas en la inhibición de la función de los macrófagos y células dendríticas en respuesta al interferón gamma, lo que limita la respuesta inflamatoria y, por lo tanto, ocasiona la progresión de la enfermedad, es decir, TLR2 mediante la producción de IL-10 constituye un importante mecanismo de evasión micobacteriana, lo que aumenta su virulencia.<sup>17,18</sup>

En cambio, el TLR4 en asociación con la lipo-proteína de 19 kDa de *M. tuberculosis* constituye un importante promotor de la respuesta Th1, aumentando la producción de citocinas proinflamatorias (IL-12 y TNF- $\alpha$  entre otras) y facilitando el control y eliminación del bacilo.<sup>15-17</sup>

En conclusión, la generación de una respuesta inmune protectora dependiente de las células dendríticas a la infección por *M. tuberculosis* estará dada por la combinación de señales de estimulación e inhibición generadas por la interacción del bacilo con los receptores TLR2/TLR4 y las lectinas tipo-C como DC-SIGN.<sup>15,17</sup>

Por otra parte, no debemos olvidar que en las enfermedades infecciosas las características particulares de cada uno de los individuos afectados son capaces de modificar o modular una respuesta inmune. Por ejemplo las condiciones nutricionales, las enfermedades concomitantes (VIH o el cáncer, entre otros), la edad, el estado socioeconómico y, sobre todo, el apego que se tenga al tratamiento afectarán la resolución o la progresión de la infección. Sin lugar a dudas, la combina-



ción de todos estos factores es lo que ha limitado la erradicación de algunas enfermedades, siendo la tuberculosis un claro ejemplo.

En esta revisión hemos mencionado alguno de los factores implicados en el desarrollo de la infección por *M. tuberculosis*, principalmente los que presentan una asociación importante con las células dendríticas. Sin embargo, aún falta mucho por estudiar y describir de esta enfermedad, que a lo largo de la historia ha ocasionado la muerte de millones de personas en todo el mundo.

## Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Control Mundial de la Tuberculosis 2007: resultados principales. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2007/results/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2007/results/en/index.html)
2. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. CENAVECE. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2007/sem52/pdf/cua5.pdf>
3. Guevara-Guzmán A, Juárez-Hernández A, Zenteno-Cuevas R. Tuberculosis y la importancia de incorporar nuevas metodologías diagnósticas. *MedUNAB* 2003; 6 (16): 46-51.
4. Standiford TJ, Deng JC. Immunomodulation for the prevention and treatment of lung infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25 (1): 95-108.
5. Collins HL, Kaufmann SH. Prospects for better tuberculosis vaccines. *Lancet Infect Dis* 2001; 1 (1): 21-28.
6. Satthaporn S, Eremin O. Dendritic cells (I): Biological functions. *JR Coll Surg Edinb* 2001; 46 (3): 9-19.
7. McKenna K, Beignon A, Bhardwaj N. Plasmacytoid dendritic cells: Linking and adaptive immunity. *J Virology* 2005; 79 (1): 17-27.
8. Tailleux L, Schwartz O, Herrmann JL, Pivert E, Jackson M et al. DC-SIGN is the major *Mycobacterium tuberculosis* receptor on human dendritic cells. *J Exp Med* 2003; 197 (1): 121-127.
9. Thomas R, Lipsky PE. Dendritic cells: Origin and differentiation. *Stem Cells* 1996; 14 (2): 196-206.
10. Gorocica P, Jiménez-Martínez MC, Garfías Y, Sada I, Lascuain R. Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005; 18(2): 142-153.
11. Mendelson M, Hanekom W, Kaplan G. Dendritic cells in host immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. In: Cole St, Eisenach KD, McMurray DN, Jacobs Jr WR. *Tuberculosis and the tubercle bacillus*. Washington, DC, USA: ASM Press, 2005: 451-461.
12. Miro F, Nobile C, Blanchard N, Lind M, Filipe-Santos O et al. T cell dependent activation of dendritic cells requires IL-12 and INF- $\gamma$  signaling in T cells. *J Immunology* 2006; 177 (6): 3625-3634.
13. Figdor CG, van Kooyk Y, Adema GJ. C-type lectin receptors on dendritic cells and Langerhans cells. *Nat Rev Immunol* 2002; 2 (2): 77-84.
14. Geijtenbeek TB, Van Vliet SJ, Koppel EA, Sanchez-Hernandez M, Vandenbroucke-Grauls CM et al. Mycobacteria target DC-SIGN to suppress dendritic cell function. *J Exp Med* 2003; 197 (1): 7-17.
15. Underhill DM, Ozinsky A. Toll-like receptors: Key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol* 2002; 14 (1): 103-110.
16. Underhill DM, Ozinsky A, Smith KD, Aderem A. Toll-like receptor-2 mediates mycobacteria-induced proinflammatory signaling in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (25): 14459-14463.
17. Jang S, Uematsu S, Akira S, Salgame P. IL-6 and IL-10 induction from dendritic cells in response to *Mycobacterium tuberculosis* is predominantly dependent on TLR2-mediated recognition. *J Immunol* 2004; 173 (5): 3392-3397.
18. Means TK, Wang S, Lien E, Yoshimura A, Golenbock DT et al. Human toll-like receptors mediate cellular activation by *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 1999; 163 (7): 3920-3927.
19. MacDonald KP, Munster DJ, Clark GJ, Dzionek A, Scmitz J et al. Characterization of human blood dendritic cell subsets. *Blood* 2002; 100 (13): 4512-4520.
20. Bodnar KA, Serbina NV, Flynn JL. Fate of *Mycobacterium tuberculosis* within murine dendritic cells. *Infect Immun* 2000; 69 (2): 800-809.
21. Hernández-Pando R, Orozco-EH, Aguilar-LD, López-Casillas F, Rook G. Inmunopatología de la tuberculosis pulmonar experimental. *Mensaje Bioquímico* 2004; 28: 129-153.
22. Mendelson M, Hanekom WA, Ntutela S, Vogt M, Steyn L et al. Quantitative and functional differences between peripheral blood myeloid dendritic cells from patients with pleural and parenchymal lung tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13 (12): 1299-1306.
23. García-Romo GS, Pedroza-González A, Aguilar-León D, Orozco-Estevez H, Lambrecht BN et al. Airways infection with virulent *Mycobacterium tuberculosis* delays the influx of dendritic cells and expression of costimulatory molecules in mediastinal lymph nodes. *Immunology* 2004; 112 (4): 661-668.
24. Rivas-Santiago B, Schwander SK, Sarabia C, Klein-Patel ME, Hernández-Pando R et al. Human  $\beta$ -defensin 2 is expressed and associated with *Mycobacterium tuberculosis* during infection of human alveolar epithelial cells. *Infect Immun* 2005; 73 (8): 4505-4511.
25. Mariotti S, Teloni R, Iona E, Fattorini L, Romagnoli G et al. *Mycobacterium tuberculosis* diverts  $\alpha$  interferon-induced monocyte differentiation from dendritic cells into immunoprivileged macrophage-like host cells. *Infect Immun* 2004; 72 (8): 4385-4392.
26. Fricke I, Mitchell D, Mittelstätt J, Lehan N, Heine H et al. Mycobacteria induce INF- $\gamma$  production in human dendritic cells via triggering of TLR2. *J Immunol* 2006; 176 (9): 5173-5182.