



Tuberculosis: mecanismos de defensa, inmunopatogénesis y biomarcadores de susceptibilidad y resistencia

ALMA YOLANDA ARCE MENDOZA*, ADRIÁN GIOVANNI ROSAS TARACO**, PILAR DEL CARMEN MORALES SAN CLAUDIO*, JUAN MANUEL SOLÍS SOTO*

La tuberculosis (TB) es una enfermedad multifactorial considerada como un problema de salud mundial debido a su alta prevalencia e índices de morbi-mortalidad. En los años sesenta, la TB se creía controlada; sin embargo, desde entonces se ha observado una reemergencia de la enfermedad, debido a diversos factores como la aparición y expansión de cepas multidrogo-resistentes (MDR) y del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), entre otros. De acuerdo a los resultados de los últimos estudios, reportados en 2005 por la Organización Mundial de la Salud, 1.58 millones de personas murieron de TB en 2005; además, existe una incidencia de 8.81 millones de casos y una prevalencia de 14.05 millones de casos. Los datos acerca de la mortalidad, incidencia y prevalencia en diferentes regiones del mundo se muestran en la tabla I.¹

La infección inicia con la entrada del bacilo de la TB en el cuerpo, el cual ingresa a través del tracto respiratorio al inhalar gotas de saliva que contienen micobacterias, las cuales alcanzan un tamaño entre 1-2 mm o menos. La enfermedad depende del establecimiento y de la proliferación de bacilos virulentos y de la propia respuesta del huésped. Una vez que la bacteria se encuentra en el

pulmón, pueden desencadenarse cuatro escenarios: 1) una respuesta inmune inicial del hospedero que permite matar a todos los bacilos de manera efectiva y, por lo tanto, la persona no desarrolla TB; 2) el microorganismo comienza a multiplicarse inmediatamente después de la infección, la respuesta inmune tarda en activarse y causa una TB primaria; 3) el bacilo llega y se establece, pero no causa enfermedad, alcanzando un «equilibrio» con el huésped; por lo que tales pacientes tienen una enfermedad latente; 4) estos microorganismos latentes pueden eventualmente multiplicarse, diseminarse y causar la TB activa nuevamente, cuando se rompe este equilibrio.²

Los individuos con una TB activa pueden contagiar con mayor probabilidad a las personas con las que conviven habitualmente (familiares cercanos, amigos y compañeros de trabajo), por lo que se recomienda que, una vez identificado un individuo como portador de una TB activa, todas las personas cercanas a él se realicen las pruebas pertinentes para establecer su condición infecciosa.³ Un paciente portador puede infectar a 30% de las personas que mantienen contacto cercano con

*Departamento de Inmunología, FM-UANL.

**Department of Microbiology, Immunology and Pathology, College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Colorado State University USA.

Tabla I. Se muestra la mortalidad, incidencia y prevalencia estimada de TB en 2005, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud.¹

Región	Incidencia ^a				Prevalencia ^a		Mortalidad	
	Todas las formas		Frotis positivos ^b		Número (en miles)	Por cada 100 000 habitantes	Número (en miles)	Por cada 100 000 habitantes
	Número (en miles)	Por cada 100 000 habitantes	Número (en miles)	Por cada 100 000 habitantes				
	(% del total global)							
África	2 529 (29)	343	1 088	147	3 773	511	544	74
América	352 (4)	39	157	18	448	50	49	5.5
Este del Mediterráneo	565 (6)	104	253	47	881	163	112	21
Europa	445 (5)	50	199	23	525	60	66	7.4
Sureste de Asia	2 993 (34)	181	1 339	81	4 809	290	512	31
Oeste del Pacífico	1 927 (22)	110	866	49	3 616	206	295	17
Global	8 811 (100)	136	3 902	60	14 052	217	1 577	24

a) Incidencia: Casos nuevos originados en un periodo dado. Prevalencia: El número de casos que existen en una población en un momento dado.

b) Casos de frotis positivos: Son aquellos confirmados en el microscopio, son los más infecciosos.

él, de los cuales sólo entre 5% y 15% de los infectados desarrollará una TB activa que, sin tratamiento, puede seguir su curso, prolongarse y causar la muerte en 2 ó 3 años.^{4,5}

Mecanismos de defensa local y mecanismo de entrada del bacilo a su célula huésped

El moco de las vías aéreas superiores es la primera línea de defensa con la que se enfrenta la micobacteria, ya que éste contiene diversos efectores solubles como la lisozima, la lactoferrina, las defensinas y catelicidinas. Estudios *in vitro* han demostrado que la lisozima digiere rápidamente la micobacteria.⁶ La lactoferrina secuestra el hierro del microambiente extracelular e intracelular necesario para favorecer la multiplicación del bacilo dentro de los macrófagos.^{7,8} Las alfa defensinas tienen actividad micobactericida *in vitro*.⁹ Los efectores solubles surfactantes en las vías respiratorias bajas con los que se puede encontrar la micobacteria son principalmente las proteínas surfactantes A (SP-A) y D (SP-D) que opsonizan al

bacilo. La opsonización de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) por SP-A induce a la fagocitosis por macrófagos, mientras que SP-D la reduce. SP-A induce la expresión de CD206 (receptor de manosa) en macrófagos, pero regula negativamente la producción de intermediarios reactivos de nitrógeno (IRNs), con un beneficio para el patógeno.¹⁰⁻¹² Los anticuerpos específicos pueden ser producidos contra Mtb por células B tipo 1 y 2, respectivamente. Los anticuerpos presentes en el moco opsonizan al bacilo e incrementan su fagocitosis por macrófagos vía receptores Fc. El componente C3b de complemento es liberado por las células alveolares tipo II, así como por los macrófagos alveolares, los cuales contribuyen a la opsonización y a la fagocitosis de la micobacteria.¹³⁻¹⁴

Una vez que la micobacteria pasa a vías respiratorias bajas, ya sea opsonizada o no, se encuentra con las células epiteliales y los macrófagos alveolares. El reconocimiento del bacilo se da a través de receptores que reconocen patrones moleculares (RRPM) del bacilo, tales como receptores de desecho, receptores de manosa, CD14, CD44, DC-SIGN y receptores para opsoninas (re-

ceptores para proteínas surfactantes, receptores Fc y receptores de complemento).¹⁵⁻¹⁸ El reconocimiento de lipoarabinoamano (LAM) y la lipoproteína secretoria de 19 kDa de *Mtb* es mediada por receptores parecidos a Toll (TLR) tipo 2 y 6 (TLR2 y TLR6) expresados en la membrana de macrófagos alveolares. Otros componentes del sobrenadante del cultivo de *Mtb* son reconocidos por TLR4, mientras que el ADN micobacteriano se reconoce por TLR9.¹⁹⁻²¹

Inmunopatología de la tuberculosis pulmonar

El estado inmunológico del huésped, fundamental en la interacción huésped-parásito, determina el futuro de ambos. La micobacteria, al igual que otras bacterias intracelulares facultativas, tiene la capacidad de utilizar las células fagocíticas para multiplicarse. La interacción de las micobacterias con el macrófago inicia con la unión de la bacteria (o de sus componentes: los RRPM), lo cual se traduce en la entrada de la micobacteria a la célula huésped, así como en la activación de factores de transcripción, como el factor nuclear NFK-beta, que conllevan a la producción de citocinas. Las citocinas proinflamatorias como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-a) se producen en las etapas iniciales de la infección; atraen a los neutrófilos, linfocitos y macrófagos para que fagociten los bacilos extracelulares, y generan, además, un foco inflamatorio. Posteriormente, los linfocitos T CD4 específicos se transforman en linfocitos Th1, bajo la influencia de IL-12 secretada por los macrófagos. Estos linfocitos, tras su activación, secretan otras citocinas, principalmente interferón-gamma (IFN-g), el cual activará a los macrófagos infectados, induciendo la producción de intermediarios reactivos de nitrógeno y favorecerá la eliminación de la bacteria. Sin embargo, mientras se desencadena esta respuesta inmune innata y adquirida, los bacilos se van diseminando hacia los nódulos linfáticos regionales y los vasos san-

guíneos. Se ha atribuido un papel importante en la resolución de la infección a las citocinas de Th1, mientras que las de células T cooperadoras tipo 2 (Th2) como la interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10) no se han asociado con la resolución de la infección, pero sí en el control del proceso inflamatorio que podría afectar al hospedero, e incluso causar la muerte.²²⁻²⁴

La orientación a una respuesta inmune tipo Th1 o Th2 parece estar relacionada con la naturaleza del ligando bacteriano o por la vía del receptor de entrada a la célula fagocítica. Investigaciones realizadas en el laboratorio, estimulando células mononucleares (CMN) de individuos PPD (-) con dosis bajas y altas de *Mtb* H37Rv y sus fracciones, demostraron que las proteínas intracelulares son excelentes inductoras de TNF-a, IL-2 e IFN-g, mientras que los polisacáridos inducen una respuesta de Th2, representada por IL-10.²⁵ También se han encontrado altos niveles de IL-8 en lavado broncoalveolar, lo cual se relaciona con la presencia de células polimorfonucleares en pacientes con TB pulmonar activa.²⁶

Al parecer, los cambios en el proceso inflamatorio de agudo a crónico, el equilibrio entre el balance de las citocinas proinflamatorias, Th1 y T2, y la activación de los macrófagos infectados, son eventos necesarios para que el sistema inmune controle la infección, y con el tratamiento antituberculoso adecuado se resuelva la enfermedad.

Biomarcadores de susceptibilidad

La genética y el medio ambiente juegan un papel importante en la resistencia o susceptibilidad a una gran variedad de enfermedades bacterianas, virales, parasitarias o fúngicas. En la TB, similar a lo que ha aplicado en otras enfermedades, se han llevado a cabo estudios para conocer la existencia de moléculas o mutaciones genéticas asociadas con el desarrollo o resistencia de la enfermedad, para buscar nuevos blancos terapéuticos. Diferentes genes del hospedero son candidatos para ser asociados con la susceptibilidad a desarrollar TB, como

ejemplo tenemos aquellos encontrados en HLA-DQB1, HLA-DR2, el receptor de la vitamina D, proteína 1 de macrófago asociada con la resistencia natural (NRAMP1), TNF- α , proteínas de unión a manosa, receptor de interferón- γ , interleucina 10, interleucina 1a y 1b, receptor de complemento 1, ICAM 1, fucosiltransferasa 2, óxido nítrico sintasa inducible, receptores de quimiocinas, interleucina 4, interleucina 6, entre otros.²⁷⁻²⁸ En la actualidad, se sabe que existen genes en el huésped, los cuales codifican para la resistencia al tratamiento con rifampicina, genes que producen acetiladores rápidos de la isoniacida y Pirazinamida,²⁷ y poco se ha estudiado a otros antifímicos como el etambutol. Se requiere de más investigación al respecto, para entender mejor la interacción huésped-parásito de esta enfermedad y su respuesta al tratamiento que persiste desde tiempos ancestrales, y continúa siendo un problema de salud mundial.

Resumen

La TB, una enfermedad infectocontagiosa, continúa siendo un problema de salud mundial. Los mecanismos de defensa del huésped contra esta bacteria se encuentran sobre todo en las vías respiratorias altas y bajas. Sus principales componentes son la lisozima, la lactoferrina, las defensinas, las catelicidinas y las proteínas surfactantes. La interacción de *Mtb*, con receptores en los macrófagos que reconocen patrones moleculares, favorece la internalización de la micobacteria y la producción de citocinas. Las citocinas proinflamatorias, como IL-1, TNF- α e IL-6 y la quimiocina IL-8, juegan un papel importante en el proceso inflamatorio inicial en la infección. IL-12 y citocinas de origen Th1, como IFN- γ y el FAM (factor activador de macrófagos), son importantes en la activación de linfocitos y del macrófago durante el proceso de resolución de la infección. La regulación del proceso inflamatorio por citocinas, como IL-10, TGF β e IL-4, es im-

portante para la sobrevivencia intracelular del microorganismo, pero ésta debe darse en un balance para evitar la supresión del sistema inmune contra *Mtb*. La búsqueda de biomarcadores de susceptibilidad y resistencia se ha ampliado en la TB pulmonar, principalmente enfocados a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y a los receptores de componentes bacterianos que permiten su internalización. Es importante revisar estos aspectos, para entender mejor la inmunopatogenia de la TB y porqué todavía en nuestros tiempos sigue siendo una enfermedad difícil de erradicar.

Palabras clave: Tuberculosis, Citocinas, Biomarcadores.

Abstract

Tuberculosis, caused by *Mycobacterium tuberculosis*, is a contagious infectious disease which still forms a world-wide health problem. The first line of defence in the respiratory tract consists of a battery of non-specific defence mechanisms formed by proteins such as lysozyme, lactoferrins, defensins, cathelicidins and surfactant proteins that play an important role in the control of the infection. The interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with macrophage receptors that recognize molecular patterns favours the internalization of the mycobacterium and the production of cytokines. The pro-inflammatory cytokines IL-1, TNF- α and IL-6, and the chemokine IL-8 initiate the inflammatory process. Th1 cytokines, like IFN- γ and factor activator of macrophages (FAM), and IL-12 are important players in the activation of lymphocytes and macrophages during the resolution of the infection. Regulatory cytokines like IL-10, TGF β and IL-4 balance the immune response in an attempt to avoid tissue damage and might be targets of *Mycobacterium tuberculosis* for intracellular survival. An ample search for biomarkers of susceptibility and/or resistance in

pulmonary tuberculosis has mainly focused on molecules of the major histocompatibility complex and receptors of bacterial components that allow their internalization. A better understanding of these aspects in the immunopathology of tuberculosis may clarify why it is so hard to eradicate.

Keywords: Tuberculosis, Cytokines, Biomarkers.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/>
2. Schluger N.W., Rom W.N. 1998. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 157:679-691.
3. Guevara A., Juárez A., Centeno R. 2003. Tuberculosis y la importancia de incorporar nuevas tecnologías diagnósticas. *MEDUNAB.* 6(16): 46-51.
4. Lennette E.H., Balows A., Hasuler W.J., Truant J.P. 1983. *Microbiología clínica.* México: Editorial Interamericana. 3a edición.
5. Comstock G.W. 1982. Epidemiology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 125(3 Pt 2):8-15.
6. Ernst J.D. 1998. Macrophage receptors for *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.* 66 (4): 1277 - 1281.
7. Tailleux L., Schwartz O., Herrmann J.L., Pivert E., Jackson M., Amara A., Legres L., Dreher D., Nicod L.P., Gluckman J.C., Lagrange P.H., Gicquel B., Neyrolles O. 2003. DC-SIGN is the major *Mycobacterium tuberculosis* receptor on human dendritic cells. *J Exp Med.* 197(1):121-127.
8. Schorey J.S., Carroll MC, Brown E. J. 1997. A Macrophage invasion mechanism of pathogenic mycobacteria. *Science.* 277:1091-1093.
9. Abel B., Thieblemont N., Quesniaux V.J., Brown N., Mpagi J., Miyake K., Bihl F., Ryffel B. 2002. Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J Immunol.* 169(6):3155-3162.
10. Reiling N., Holscher C., Fehrenbach A., Kroger S., Kirschning C.J., Goyert S., Ehlers S. 2002. Toll-like receptor (TLR) 2- and TLR4-mediated pathogen recognition in resistance to airborne infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunol.* 169(7):3480-3484.
11. Janssens S., Beyaert R. 2003. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin Microbiol Rev.* 16(4):637-646.
12. Zaffran Y., Zhang L., Ellner J.J. 1998. Role of CR4 in *Mycobacterium tuberculosis*-Human macrophages binding and signal transduction in the absence of serum. *Infect Immun.* 66(9):4541-4544.
13. Rosas-Taraco A.G., Arce-Mendoza A.Y., Caballero-Olín G., Salinas-Carmona M.C. 2006. *Mycobacterium tuberculosis* up-regulate coreceptors CCR5 and CXCR4 while HIV modulate CD14 favoring concurrent infection. *AIDS Research and Human Retroviruses.* 22(1): 45-51.
14. Arce-Mendoza A., Rosas-Taraco A. G., Salinas-Carmona M.C., Orozco-Salas C. 2004. Modulación de la expresión de receptores empleados por micobacterias en leucocitos por *Mycobacterium tuberculosis* y sus fracciones. *RESPyN.* (en prensa).
15. Peterson P., Gekker G., Hu S., Sheng W., Anderson W., Ulevitch R., Tobias P., Gustafson K., Molitor T., Chao C. 1995. CD14 receptor-mediated uptake of nonopsonized *Mycobacterium tuberculosis* by human microglia. *Infect Immun.* 63(4): 1598-1602.
16. Roach T.I., Barton C.H., Chatterjee D., Blackwell J.M. 1993. Macrophage activation: lipoarabinomannan from avirulent and virulent strains of *Mycobacterium tuberculosis* differentially induces the early genes *c-fos*, *KC*, *JE*, and tumor necrosis factor- α . *J Immunol.* 150(5):1886-1896.

17. Schlesinger L.S., Hull S., Kaufman T. 1994. Binding of Terminal Mannosyl Units of Lipoarabinomannan from a Virulent Strain of *Mycobacterium tuberculosis* to Human Macrophages. *J Immunol.* 152: 4070-4079.
18. Bernardo J., Billingslea A., Blumenthal R., Seetoo K., Simons E., Fenton M. 1998. Differential responses of human mononuclear phagocytes to mycobacterial lipoarabinomannans: role of CD14 and the mannose receptor. *Infect Immun.* 66(1): 28-35.
19. Medvedev A.E., Flo T., Ingalls R.R., Golenbock D.T., Teti G., Vogel S.N., Espevik T. 1998. Involvement of CD14 and Complement receptors CR3 and CR4 in Nuclear Factor- κ B activation and TNF production induced by lipopolysaccharide and group B Streptococcal cell walls. *J Immunol.* 160:4535-4542.
20. Pacheco E., Fonseca C., Montes C., Zabaleta J., García L.F., Arias M.A. 2004. CD14 gene promoter polymorphism in different clinical forms of tuberculosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 40:207-213.
21. Takeda K., Akira S. 2001. Roles Toll-like receptors in innate immune response. *Genes Cells.* 6(9):733-742.
22. Aderem A., Underhill D.M. 1999. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol.* 17: 593-623.
23. Murray P.J. 1999. Defining the requirements for immunological control of mycobacterial infections. *Trends in Microbiol.* 7(9):366-372.
24. Condos R., Rom W.N., Liu Y.M., Schluger N.W. 1998. Local Immune responses correlate with presentation and outcome in tuberculosis. *Am J. Respir Crit Care Med.* 157: 729-735.
25. Arce Mendoza A.Y., Rosas Taraco A.G., Salinas Carmona M.C., Solís Soto J.M. 2008. Extractos de *Mycobacterium tuberculosis* inducen la producción selectiva de citocinas inflamatorias y de receptores de membrana. *Medicina Universitaria* (en prensa).
26. Arce-Mendoza A., Arellano-Rangel G., Revol A., Rendón A., Salinas-Carmona M., Rosas-Taraco A.G. 2004. Citocinas en lavado broncoalveolar de pacientes con tuberculosis. *Medicina Universitaria.* 6:88-95.
27. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* Ed. McGraw Hill. 1996. 9ª edición. 1227-1234.

Recibido: 17 de enero de 2008

Aceptado: 07 de marzo de 2008