



ARTÍCULO DE REVISIÓN

EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNE POR EL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS: MECANISMOS MOLECULARES

EVASION OF THE IMMUNE SYSTEM BY MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS: MOLECULAR MECHANISMS

Autores: Gilberto Soler Noda,¹ Mariela Forrellat Barrios,² Yisenia Romero Díaz³

Lic. en Tecnología de la Salud, Especialidad Medicina Transfusional. Máster en Bioquímica en la Mención de Inmunología. Profesor Asistente. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba. Correo electrónico: gsolern@infomed.sld.cu

Lic. en Bioquímica. Máster en Bioquímica de la Nutrición. Profesor Asistente. Investigador Auxiliar. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba. Correo electrónico: mforrellat@infomed.sld.cu

Lic. en Bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba. Correo electrónico: yisi2801@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis es una de las enfermedades más alarmantes que enfrenta el mundo contemporáneo, y se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial se encuentre infectada por el Mycobacterium tuberculosis. Esta bacteria ha comenzado a mostrar amplia resistencia a un gran número de drogas antituberculosis, convirtiéndose en uno de los mayores desafíos para la salud pública mundial. *Objetivos:* describir los diferentes mecanismos moleculares por los cuales el Mycobacterium tuberculosis es capaz de evadir la respuesta inmune del hospedero y establecer la infección latente. *Métodos:* se realizó una revisión de la literatura, en inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados en los últimos 10 años. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada. *Desarrollo:* el Mycobacterium tuberculosis logra evadir la respuesta inmune del hospedero por tres mecanismos fundamentales: arresto o detención de la fusión fagosoma-lisosoma; resistencia contra los metabolitos reactivos del nitrógeno y óxido nítrico; y la interferencia con la presentación antigénica a moléculas MHC de clase II. *Conclusiones:* los macrófagos constituyen el principal nicho celular para el crecimiento intracelular de la bacteria en todas las fases de la infección; sin embargo, el bacilo es capaz de evadir la respuesta inmune por diferentes mecanismos y el conocimiento de estos permitirá la creación de nuevas estrategias terapéuticas para el control y erradicación de la enfermedad.

Palabras claves: Mycobacterium tuberculosis, respuesta inmune, evasión inmune, macrófagos alveolares, granuloma

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is one of the most alarming diseases facing the contemporary world, and it is estimated that approximately one third of the world population is infected with Mycobacterium tuberculosis. This bacterium has begun to show broad resistance to a large number of anti-tuberculosis drugs, becoming one of the greatest challenges for public health worldwide. *Objectives:* to describe the different molecular mechanisms by which Mycobacterium tuberculosis is able to evade the immune response of the host and establish latent infection.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Methods: a review of the literature was conducted, in English and Spanish, through the PubMed website and the Google academic search engine of articles published in the last 10 years. An analysis and summary of the reviewed bibliography was made. **Development:** Mycobacterium tuberculosis manages to evade the immune response of the host through three fundamental mechanisms: arrest or arrest of the phagosome-lysosome fusion; resistance against the reactive metabolites of nitrogen and nitric oxide; and the interference with antigen presentation to MHC class II molecules. **Conclusions:** macrophages constitute the main cellular niche for the intracellular growth of the bacteria in all phases of the infection; however, the bacillus is able to evade the immune response by different mechanisms and the knowledge of these will allow the creation of new therapeutic strategies for the control and eradication of the disease.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*; immune response; immune evasion; alveolar macroscopes; granuloma

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más alarmantes que enfrenta el mundo contemporáneo. Se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial se encuentre infectada por el *Mycobacterium tuberculosis* (Mt), agente causal de dicha enfermedad, de difícil diagnóstico en la etapa de latencia donde los pacientes se encuentran asintomáticos. En individuos inmunocomprometidos existe un significativo riesgo de reactivación, tal es al caso de los pacientes VIH/SIDA para quienes la TB se ha convertido en una de las principales causas de muerte.^{1,2} La bacteria ha comenzado a mostrar amplia resistencia a un gran número de drogas anti-TB, convirtiéndose en uno de los mayores desafíos para la salud pública mundial.³

El Bacillus Calmette-Guérin (BCG), la vacuna más común con acción protectora en niños, generalmente es inefectiva contra la TB pulmonar del adulto, donde se presentan las mayores tasas de prevalencia.⁴ Los individuos con infección latente constituyen el mayor reservorio y potencial transmisor del patógeno, donde se produce una transición del estado de control de la infección aguda a la presencia persistente de la bacteria en el organismo; aquí el principal factor es la habilidad del patógeno de evadir su completa eliminación por el sistema inmune.⁵ Este trabajo tiene el objetivo de describir los principales mecanismos que emplea el Mt para evadir la respuesta inmune del hospedero y lograr sobrevivir en este por largos períodos de tiempo.

MÉTODO

Se realizó una revisión de la literatura, en inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados en los últimos 10 años. Se utilizaron como términos de búsqueda: *Mycobacterium tuberculosis*, mecanismo de infección, respuesta inmune, evasión inmune, macrófagos alveolares. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada. Fueron utilizadas 61 referencias que respondían a estos términos, de ellas el 70% corresponde a los últimos 5 años.

ANÁLISIS E INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Entrada, reconocimiento y fagocitosis

En la infección pulmonar, el Mt es inhalado por la vía oral o nasal pasa por las vías aéreas y alcanza el espacio alveolar en el pulmón. Aquí la bacteria interactúa con las células dendríticas (CD), los macrófagos alveolares y las células del epitelio pulmonar con capacidad infectiva para estos tres tipos celulares, pero con predilección por los macrófagos y otros fagocitos mononucleares.⁶

El Mt consigue su entrada en los macrófagos por los receptores de fagocitosis, una característica normal del sistema inmune innato. Existen dos rutas principales por las cuales estas células reconocen a la bacteria: una mediante moléculas de la superficie bacteriana o proteínas secretadas que pueden activar las proteínas del sistema del complemento presentes en el



ARTÍCULO DE REVISIÓN

espacio alveolar y ser reconocidas por los receptores de complemento (CR) sobre los macrófagos. En la otra ruta los macrófagos alveolares pueden reconocer los residuos de manosa (particularmente lipoarabinomanano, LAM) directamente por su unión a los receptores de manosa (MR).⁷

Actualmente la mayoría de los estudios indican que la fagocitosis vía CR es la ruta más adecuada por la mínima producción de superóxidos. Sin embargo, la fagocitosis mediada por MR puede ser la ruta más importante en los estadios tempranos de la infección primaria, porque los macrófagos exhiben alta actividad MR y las opsoninas séricas están disminuidas o ausentes en el microambiente alveolar.^{8,9}

Por otra parte, la infección de las DC ocurre a través de receptores tipo lectina. Estos receptores se unen a las estructuras manosa-LAM (ManLAM) y proteínas ligandos como DnaK, Cpn60.1, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y la lipoproteína IprG.¹⁰⁻¹² Los macrófagos alveolares constituyen una diana atractiva para el Mt porque su habilidad para producir químicos antimicrobianos, tales como óxido nítrico (NO) e intermediarios reactivos del oxígeno (ROI) es lenta y disminuida.¹³

Evasión del sistema inmune

En la mayoría de los casos, la bacteria es capaz de evadir el ataque del sistema inmune y establecer un estado de infección latente. Los mecanismos mejor descritos y documentados en la literatura son: el arresto o detención de la fusión fagosoma-lisosoma; la resistencia contra los metabolitos reactivos del nitrógeno y óxido nítrico y la interferencia con la presentación antigénica a moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) de clase II.¹⁴

Arresto o detención de la fusión fagosoma-lisosoma

Una vez fagocitada, la bacteria queda encerrada dentro de una vesícula llamada fagosoma cuya maduración ocurre por disminución del pH, acción de las hidrolasas degradativas y la adquisición de metabolitos intermediarios de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, seguido de la fusión con el lisosoma para formar el complejo fagolisosoma. Esta exposición de la bacteria a la acción de enzimas hidrolíticas como hidrolasas, proteasas, superóxido dismutasa y lisozimas secretadas por el lisosoma son las responsables de la destrucción de la bacteria. Este es el principal mecanismo por el cual los fagocitos eliminan a los microbios ingeridos.¹⁵

La maduración y fusión es un proceso complejo, pero se han comenzado a esclarecer muchos detalles de este proceso. Posterior a la rápida fagocitosis del microbio, el fagosoma adquiere otra enzima GTPasa llamada Rab5 que recluta a la proteína VPS34 (del inglés, *vacuolar protein sorting*). En la fase citosólica del fagosoma, se genera PI (3)P (del inglés, *phosphatidylinositol 3 phosphate*) que actúa como ligando para EEA1 (del inglés, *early endosome antigen 1*) y se asocia también al complejo con Rab5 para fusionarse con el endosoma.¹⁶ El EEA1 es también importante en el reclutamiento de otra GTPasa, la Rab7 que facilita la fusión tardía con el lisosoma. Esta fusión temprana y tardía con el endosoma es facilitada por proteínas de unión de superenrollado a la membrana llamadas SNAREs (factor sensible a N- etilmaleimida).¹⁷

El Mt evade la muerte por detención de la maduración del fagosoma previniendo así su fusión con el lisosoma. Un gran número de teorías han tratado de explicar este hecho. Inicialmente se pensó que la bacteria producía iones amonio utilizados en la producción de ureasa para bloquear el proceso de maduración. Sin embargo, en el *M bovis* BCG, en el que el gen de la ureasa se ha bloqueado continúa la inhibición de la fusión fagosoma-lisosoma. Evidencias recientes sugieren que Mt retenido en los fagosomas retienen por un tiempo más prolongado a Rab5, lo que permite que falle el reclutamiento de Rab7 y previene la fusión con el lisosoma.¹⁸ Parece ser que el fagosoma retiene marcadores derivados de la membrana celular que permite la adquisición de nutrientes como el hierro para el Mt.¹⁹

La modulación micobacteriana de la maduración del fagosoma parece estar mediada por componentes de la pared celular. Existen considerables evidencias que plantean que la



ARTÍCULO DE REVISIÓN

lipoarabinomanosa-manosilada (ManLAM) inhibe VPS34 y la adquisición de EEA1.²⁰ Se ha encontrado que los fagosomas con revestimientos de ManLAM presentan defectos en el reclutamiento de la proteína sintaxina 6 (SNARE) y menos eficiencia en la acumulación de catepsina D, una hidrolasa lisosomal de la cadena trans-Golgi (TGN). Esto sugiere que ManLAM interfiere con la asociación de la bacteria contenida en el fagosoma con los productos TGN. También se ha demostrado que ManLAM bloquea la señalización PI-3K (fosfatidil-inositol-3-quinasa), con lo que inhibe la adquisición de EEA1. Parece ser que la ManLAM es incorporada a la membrana lipídica del macrófago posterior al anclaje del glucosil-fosfatidil-inositol de la pared celular de la bacteria.^{21,22} (Figura 1)

Otros estudios señalan que Man LAM inhibe PI-3P y el reclutamiento de EEA1 por inhibición de la señalización por los iones Ca^{2+} .²³

Resistencia contra los metabolitos reactivos del nitrógeno y óxido nítrico

La micobacteria no es capaz de sobrevivir en macrófagos activados por $IFN\gamma$ producido por las células T.²⁴ La producción de intermediarios reactivos del nitrógeno (RNI) vía óxido nítrico-sintetasa 2 (NOS2) es una vía activada por el $IFN\gamma$ que constituye otro mecanismo de los macrófagos para eliminar a la micobacteria, que resulta esencial en el control de la TB en ratones. La NOS2 se expresa en granulomas murinos de fase aguda y de latencia. La inhibición de esta enzima conduce a la reactivación de la enfermedad. La utilidad del RNI en el control de la TB en humanos todavía está pendiente a demostración. Sin embargo, se ha visto que los macrófagos alveolares humanos infestados con TB producen óxido nítrico (NO), pero en niveles que correlacionan negativamente con el crecimiento bacteriano.²⁵

Las citocinas $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ e $IFN\gamma$, producidas por linfocitos Th1 activan la forma inducible de la enzima NOS dentro del fagosoma. Esta enzima cataliza la producción de NO a partir de la arginina, que reacciona con aniones superóxido (O_2^-) para formar peroxinitrito ($ONOO^-$), un poderoso oxidante. Estos productos (NO y los relacionados con RNI) pueden atacar el ADN bacterial, lípidos y proteínas, causando disfunción enzimática sobre proteínas accesorias directamente sobre los grupos sulfuros, hemo y amidas.²⁶

En el genoma de Mt se encuentra el gen *ahpC* que codifica la subunidad C de la alquilhidroperoxidasa reductasa (AHPC). Esta enzima protege a la *Salmonella typhimurium* y a células de mamíferos de la toxicidad por RNI. La AHPC cataliza el rompimiento del $ONOO^-$ por la formación de un complejo antioxidante con actividad reductasa contra peroxidasa y peroxinitritos, en conjunción con dihidroipoamida deshidrogenasa (Lpd), dihidroipoamida succinil transferasa y tiorredoxina. Otro gen, *msrA* codifica para la metionina sulfóxido reductasa, que convierte la metionina sulfóxido, producto de la reacción entre $ONOO^-$ y residuos de metionina de las proteínas a metionina. Se postula que esta es la base enzimática de la resistencia de Mt a la acción tóxica de los RNI.^{22,27,28} (Figura 2)

Interferencia con la presentación antigénica a moléculas MHC II

La presentación antigénica es crucial en la activación de los mecanismos de muerte, tanto para la inmunidad innata como adaptativa. Existen tres rutas conocidas de presentación. Una es cuando los antígenos (Ag) peptídicos de Mt son procesados y presentados a moléculas MHC de clase II por Células Presentadoras de Antígenos (APC) a linfocitos T $CD4^+$, los cuales inducen la muerte de células infectadas o la secreción de $IFN\gamma$ y $TNF\alpha$.²⁹ La segunda es la observada cuando los Ag peptídicos son procesados y presentados a moléculas MHC de clase I a linfocitos T $CD8^+$ (citotóxicos), los cuales inducen la muerte por la secreción de gránulos tóxicos.³⁰ La tercera es cuando Ag lipídicos o glucolípidos (particularmente ácido micólico y ManLAM) son reconocidos sobre moléculas CD1 por células T $CD8^+$ y NK e induciendo muerte por la liberación de gránulos citotóxicos.³¹

El Mt es capaz de sobrevivir al ataque citotóxico en la infección latente inhibiendo la presentación antigénica y por supuesto, evadiendo el mecanismo de muerte. Se ha observado en modelos murinos y en macrófagos humanos que; (a) la infección con Mt reduce la expresión de moléculas



ARTÍCULO DE REVISIÓN

MHC de clase II sobre células APC, disminuyendo la presentación a linfocitos T; (b) la bacteria inhibe la sobre expresión de moléculas MHC de clase II sobre células APC inducidas por $IFN\gamma$.³² El procesamiento antigénico y las vías de presentación son diferentes para moléculas MHC de clase I y clase II. Para clase I los Ag fagocitados son entregados independientes del retículo endoplásmico (ER), pero dependiente de cathepsina S; proceso denominado presentación cruzada.³³

Para la presentación de clase II, los Ag fagocitados deben ser degradados dentro del fagosoma o fagolisosoma en fragmentos peptídicos, los que son secretados junto a moléculas HLA-DM en la vesícula endosomal. Al mismo tiempo, en el ER son sintetizadas moléculas MHC de clase II que cargan la proteína CLIP (del inglés, *class II-associated invariant chain peptides*) que permite la unión del péptido a la fisura de clase II y estabiliza la molécula. Esta molécula es translocada a la membrana celular en una vesícula exocítica que se fusiona con la vesícula endosomal que contiene el péptido procesado. HLA-DM remueve la CLIP y el péptido queda cargado en la molécula; si esto ocurre, el péptido queda estabilizado y puede ser liberado en la membrana celular; de lo contrario, es degradado por proteasas en el endosoma.^{22,34,35} (Figura 3)

Claramente Mt interfiere con la presentación antigénica a moléculas MHC de clase II. Primero, la inhibición de la fusión fagosoma-lisosoma también daña el procesamiento antigénico. Segundo, inhibe la expresión de moléculas MHC de clase II por subregulación de la expresión de CIITA (del inglés, *class II transactivator*). Tercero, interfiere con el procesamiento intracelular en la colocación de moléculas MHC clase II y Ag peptídicos durante la carga del péptido.³⁶

Los mecanismos descritos anteriormente fallan en dos niveles: los que tienen efecto inmediato (entre 1 y 10 horas postinfección) y los que actúan 10 horas posteriores. El primero incluye disrupción en la presentación antigénica a moléculas MHC y también involucra el procesamiento antigénico, la colocación de moléculas MHC de clase II en el endosoma o la carga del péptido. El segundo incluye los procesos requeridos para el suministro continuo de nuevas moléculas MHC de clase II y más importante aún, es la regulación de genes para la síntesis y expresión de moléculas MHC. Estos mecanismos son útiles a la bacteria para mantener varias vías de evasión del sistema inmune y el establecimiento del estado de infección latente.³⁶

Los factores micobacterianos implicados en la interferencia con la presentación antigénica son:

- ManLAM que atenúa la expresión de moléculas MHC de clase II inducida por $IFN\gamma$, media la inhibición de la fusión fagosoma-lisosoma e interfiere con la presentación del Ag a los linfocitos.³⁷
- La glucoproteína micobacteriana de 25 kDa implicada en la supresión de moléculas MHC de clase II.³⁸
- La lipoproteína micobacteriana 19 kDa que inhibe la presentación de moléculas MHC de clase II inducido por $IFN\gamma$ en la vía dependiente de TLR2. También induce maduración de DC después de la infección primaria; pero en el estado de latencia es responsable de la subregulación de la expresión de moléculas MHC y la preparación de las células T.³⁹

Células T CD8⁺, NK y complejo de ataque a la membrana

Mt evade las funciones efectoras de los macrófagos y de los linfocitos T CD4⁺. La interacción de estos dos tipos celulares es la principal vía de respuesta inmune contra Mt. Sin embargo, la intervención de las células T CD8⁺, NK y el sistema de complemento en las defensas anti-TB resultan interesantes e importantes. Las células T CD8⁺ y NK son reclutadas en respuesta a la infección por Mt. La presentación antigénica a moléculas MHC de clase I o moléculas CD1 sobre macrófagos no es inhibida por la bacteria por lo que estas células matan a la bacteria. Por otra parte, existen evidencias de que el Mt es capaz de activar las tres vías de activación del sistema de complemento y que la opsonina C3b se une a la bacteria conduciendo a su citólisis vía formación del complejo de ataque a la membrana (CAM).^{40,41}

A pesar que las células T CD8⁺ y NK eliminan el Mt, la tasa de eliminación es inferior al ritmo de replicación de la bacteria. Por otra parte la opsonización de la bacteria con el complemento es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

muy efectiva en la inducción de fagocitosis por los macrófagos y la bacteria nunca está expuesta a los pasos finales de activación del complemento. Alternativamente, la bacteria tiene la habilidad de unirse al factor H y este ser el responsable en la disminución de la generación del complejo lítico del complemento.⁴²

Formación del granuloma

Uno de los eventos más efectivos que contribuyen a limitar el crecimiento del Mt es la diferenciación de los macrófagos en varios tipos celulares especializados, incluyendo células gigantes multinucleadas, macrófagos espumosos y epiteliales que forman el granuloma en respuestas a citocinas inflamatorias e IFN- γ .⁴³ Asimismo, la formación del granuloma inhibe el crecimiento bacteriano al suprimir el suministro de nutrientes y oxígeno, a la vez que le aporta ROI y RNI. Sin embargo, el Mt persiste enclaustrado en estos granulomas por años a pesar de la respuesta inmune para eliminar la infección.⁴⁴ En este contexto, es importante la contribución de las células T en la producción de IFN- γ restringido para moléculas MHC de clase II Ag específico, donde se observa que los individuos con alteraciones en la producción de IFN- γ o mutaciones en los genes para IFN- γ o p40, son susceptibles a la infección por Mt.^{45,46}

El granuloma está compuesto primariamente por linfocitos T CD4+ y CD8+, y otros linfocitos T incluidos los linfocitos T $\gamma\delta$, NKT y las células T $\alpha\beta$ CD1 restricto. Aunque la mayor importancia la presentan las células T CD4+ MHC de clase II restringidas, los linfocitos T CD8+ MHC de clase I restricto contribuyen a la protección del hospedero en las etapas tardías de la infección.^{30,47} Por otro lado, las células T $\gamma\delta$ y las CD1 restringidas con especificidad contra Ag no proteicos son también estimuladas y sirven para modelar el desarrollo de una respuesta inmune T_H1 dominante.^{30,47} Además, las células T polifuncionales IFN- γ +IL-2+TNF- α +CD4+ han sido asociadas con protección e igualmente con el desarrollo de la enfermedad.⁴⁸

La expresión temprana de IL-17 es esencial como mediador del reclutamiento celular, principalmente de neutrófilos, vía CXCL8 y CXCR5+; y células T vía CXCL-13 para formar folículos linfoides pulmonares y propiciar una óptima activación de los macrófagos y el control de la infección primaria por Mt. La expansión de células T $\gamma\delta$ productoras de IL-17, también ocurre vía IL-23.⁴⁹

Las células T productoras de IL-17 inducen la diferenciación de células T de memoria por la secreción de la quimosina CXCL capaz de reclutar células T de memoria productoras de IFN γ que expresen CXCR3, las cuales activan a los fagocitos infectados y limitan el crecimiento bacteriano.⁵⁰ La producción de IL-17 en los estadios tempranos de la infección permite la defensa del hospedero contra el Mt por la formación de granulomas maduros. Durante la infección crónica latente la hiperactividad de las células T_H17 puede ser perjudicial por el incremento de la actividad de los neutrófilos vía IL-17- CXCL2 que provoca destrucción de los tejidos más que contención de la infección.^{51,52}

Los linfocitos T CD8+ citotóxicos también contribuyen a la defensa óptima contra el Mt. La activación y diferenciación de estas células depende de la presentación de Ag Mt por las DC en el contexto MHC de clase I, al igual que por procesamiento citosólico clásico o procesamiento alternativo de estos Ag vía fagosoma. La apoptosis y la autofagia también son fuentes de Ag para la presentación cruzada hacia moléculas MHC-clase I y clase II.^{53,54}

En contraste con las células T CD4+, las células T CD8+ reconocen las células no fagocíticas infectadas con Mt, como por ejemplo las células epiteliales y son capaces de reconocer los péptidos derivados del patógeno en el compartimento citoplasmático de las células infectadas por las vías de procesamiento/presentación de varios Ag.⁵⁵ Una vez activados, los linfocitos T CD8+ son capaces de eliminar el Mt por la secreción de moléculas como perforinas, granzimas, y granulinas, o inducir apoptosis mediada por Fas u otros receptores de muerte de la familia del TNF-R. Diferentes vías efectoras coexisten en simples clones multifuncionales de células T con liberación de IFN- γ , TNF- α , y en muchos casos también IL-2.⁵⁶



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Por otro lado, las células T reguladoras (Treg), cuyo desarrollo depende de TGF- β y de la expresión del factor de transcripción FoxP3, son importantes contribuyentes a la inmunidad del hospedero para el control de la inflamación y se ha visto que estas células son más activas en pacientes con TB activa que con infección latente. Diferentes subtipos han sido identificados por estudios en humanos afectados de TB como por ejemplo: células Treg reactivas CD4+CD25+FoxP3+, Treg CD4+ inducidas por Ag específicos y las células Treg CD8+.⁵⁷

Durante la infección, la expansión de células T_H17 y Treg así como la conversión de células Treg productoras de IL-17 son dependientes de la expresión de ROR γ t y FoxP3, cuyos niveles relativos son controlados por TGF- β , IL-23 e IL-6.⁵⁸ Estas células Treg tienen múltiples efectos inhibitorios como son: las supresiones directas de las células T_H CD4+ por secreción de IL-10 o expresión de TGF- β unido a la membrana; desactivación de las APC y restricción del flujo de células T CD4+ a los linfonodos.^{59,60,61} Su presencia en los órganos infectados es importante porque limita las respuestas celulares contra la bacteria; pero, su excesiva activación puede mediar el establecimiento de la infección persistente y la reactivación de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Los macrófagos son las células responsables de la activación de la respuesta inmune contra la infección por Mt; sin embargo, constituyen el principal nicho celular para el crecimiento intracelular de la bacteria en todas las fases de la infección, desde la infección primaria con diseminación bacilar, hacia la latencia con persistencia bacteriana dentro de los granulomas, hasta la reactivación de la enfermedad. El bacilo es capaz de evadir la respuesta inmune por diferentes mecanismos y el conocimiento de estos permitirá la creación de nuevas estrategias terapéuticas para el control y erradicación de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. WHO: Geneva, Switzerland, 2016. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Accessed October 4, 2017.
2. Edge CL, King E J, Dolan K, and McKee M. Prisoners co-infected with tuberculosis and HIV: a systematic review. *Journal of the International AIDS Society*. 2016; 19: n/a, 20960. DOI:10.7448/IAS.19.1.20960
3. Lawn SD, Mwaba P, Bates M, Piatek A, Alexander H, Marais BJ. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 349-61. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70008-2
4. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 470-80. DOI: 10.1093/cid/cit790
5. Orme IM. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberculosis*. 2014; 94:8-14. DOI: 10.1016/j.tube.2013.07.004
6. Gupta A, Pant G, Mitra K, Madan J, Chourasia MK, Misra A. Inhalable particles containing rapamycin for induction of autophagy in macrophages infected with Mycobacterium tuberculosis. *Mol Pharm*. 2014; 11(4):1201-7. DOI: 10.1021/mp4006563
7. Azad AK, Rajaram MV, Schlesinger LS. Exploitation of the macrophage mannose receptor (CD206) in infectious disease diagnostics and therapeutics. *J Cytol Mol Biol*. 2014; *J Cytol Mol Biol*. 2014; 10: 1(1): 1000003. DOI: [10.13188/2325-4653.1000003](https://doi.org/10.13188/2325-4653.1000003)
8. Yonekawa A, Saijo S, Hoshino Y, Miyake Y, Ishikawa E, Suzukawa M, et al. Dectin-2 is a direct receptor for mannose-capped lipoarabinomannan of mycobacteria. *Immunity*. 2014; 41(3):402-413. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.08.005
9. Goyal S, Klassert TE, Slevogt H. C-type lectin receptors in tuberculosis: what we know. *Med Microbiol Immunol* 2016; 205: 513–535. DOI: [10.1007/s00430-016-0470-1](https://doi.org/10.1007/s00430-016-0470-1)

ARTÍCULO DE REVISIÓN

10. Etna MP, Giacomini E, Severa M, Pardini M, Aguilo N, Martin C, et al. A human dendritic cell-based in vitro model to assess Mycobacterium tuberculosis SO2 vaccine immunogenicity. *Altex*. 2014; 31(4): 397-406. DOI: 10.14573/altex.1311041
11. Carroll MV, Sim RB, Bigi F, Jäkel A, Antrobus R, Mitchell DA. Identification of four novel DC-SIGN ligands on Mycobacterium bovis BCG. *Protein Cell*. 2010; 1(9): 859-70. DOI: 10.1007/s13238-010-0101-3
12. Appelmek BJ, den Dunnen J, Driessen NN, Ummels R, Pak M, Nigou J, et al. The mannose cap of mycobacterial lipoarabinomannan does not dominate the Mycobacterium–host interaction. *Cell Microbiol*. 2008; 10(4):930-44. DOI:[10.1111/j.1462-5822.2007.01097.x](https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.01097.x)
13. Xu G, Wang J, Gao GF, Liu CH. Insights into battles between Mycobacterium tuberculosis and macrophages. *Protein Cell*. 2014; 5(10):728-36. DOI: 10.1007/s13238-014-0077-5
14. Goldberg M, Saini N, Porcelli S. Evasion of Innate and Adaptive Immunity by Mycobacterium tuberculosis. In Hatfull G, Jacobs W (ed), *Molecular Genetics of Mycobacteria*, 2nd Ed. Washington:ASM Press; 2014. P. 747-72. DOI: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0005-2013
15. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 Paradigm of Macrophage Activation: Time for Reassessment. *F1000Prime Reports*. 2014; 6; 13. DOI: [10.12703/P6-13](https://doi.org/10.12703/P6-13)
16. Prashar A, Schnettger L, Bernard EM, Gutierrez MG. Rab GTPases in immunity and inflammation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 435. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00435
17. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdts S, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014; 41: 14-20. DOI:10.1016/j.immuni.2014.06.008
18. Rao RN, Shrivastava R, Pradhan G, Singh P, Mukhopadhyay S. Phagosome-lysosome Fusion Hijack - An Art of Intracellular Pathogens. *Proc Indian Natn Sci Acad*. 2017; 83(3): 533-48. DOI: 10.16943/ptinsa/2017/48971
19. Prados-Rosales R, Weinrick BC, Piqué DG, Jacobs Jr WR, Casadevall A, and Rodriguez GM. Role for Mycobacterium tuberculosis membrane vesicles in iron acquisition. *J Bacteriol*. 2014; 19(6): 1250-6. DOI: 10.1128/JB.01090-13
20. Shukla S, Richardson ET, Athman JJ, [Wearsch PA](#), [McDonald D](#), [Banaei N](#), et al. Mycobacterium tuberculosis Lipoprotein LprG Binds Lipoarabinomannan and Determines Its Cell Envelope Localization to Control Phagolysosomal Fusion. *PLOS Pathog*. 2014; 10(10): e1004471. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004471
21. Jackson M. The Mycobacterial Cell Envelope—Lipids. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Oct; 4(10): a021105. doi: 10.1101/cshperspect.a021105
22. Gupta A, Kaul A, Tsolaki AG, Kishore U, Bhakta S. Mycobacterium tuberculosis: Immune evasion, latency and reactivation. *Immunobiol*. 2012; 217: 363-74.
23. Malik ZA, Thompson CR, Hashimi S, Porter B, Iyer SS, Kusner DJ. Cutting edge: Mycobacterium tuberculosis blocks Ca²⁺ signaling and phagosome maturation in human macrophages via specific inhibition of sphingosine kinase. *J Immunol*. 2003; 170(6): 2811-5.
24. Hmama Z, Pena-Diaz S, Joseph S, Av-Gay Y. Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by Mycobacterium tuberculosis. *Immunol Rev* 2015; 264: 220–232. DOI: 10.1111/imr.12268
25. Jung JY, Madan-Lala R, Georgieva M, Rengarajan J, Sohaskey CD, Bange FC, et al. The intracellular environment of human macrophages that produce nitric oxide promotes growth of mycobacteria. *Infection and immunity*. 2013; 81(9): 3198-3209. DOI: 10.1128/IAI.00611-13
26. Awuh JA, Flo TH. Molecular basis of mycobacterial survival in macrophages. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74, 1625-48. DOI: 10.1007/s00018-016-2422-8
27. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in M. tuberculosis: an update. *Arch Toxicol*. 2016; 90(7):1585-1604. DOI: 10.1007/s00204-016-1727-6
28. Bilham K, Boyd AC, Preston SG, Buesching CD, Newman C, Macdonald DW, et al. Badger macrophages fail to produce nitric oxide, a key anti-mycobacterial effector molecule. *Sci Rep*. 2017; 7:45470. DOI: 10.1038/srep45470
29. Lindestam Arlehamn CS, Lewinsohn D, Sette A, Lewinsohn D. Antigens for CD4 and CD8 T cells in tuberculosis. *Cold Spring Harbor Persp Med*. 2014; 4:a018465. DOI: 10.1101/cshperspect.a018465
30. Urdahla KB. Understanding and overcoming the barriers to T cell-mediated immunity against tuberculosis. *Sem Immunol*. 2014; 26:578-87. DOI: 10.1016/j.smim.2014.10.003



ARTÍCULO DE REVISIÓN

31. Van Rhijn I, Moody DB. CD1 and mycobacterial lipids activate human T cells. *Immunol Rev.* 2015; 264: 138-53. DOI: 10.1111/imr.12253
32. Myllymaki H, Niskanen M, Oksanen KE, Ramet M. Animal models in tuberculosis research—where is the beef? *Exp Opin Drug Disc.* 2015; 10(8): 871-83. DOI: 10.1517/17460441.2015.1049529
33. Nair-Gupta P, Baccharini A, Tung N, Seyffer F, Florey O, Huang Y, et al. TLR signals induce phagosomal MHC-I delivery from the endosomal recycling compartment to allow cross-presentation. *Cell.* 2014; 158: 506-21. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.054
34. Nelson RW, McLachlan JB, Kurtz JR, Jenkins MK. CD4+ T cell persistence and function after infection are maintained by low-level peptide: MHC class II presentation. *J Immunol* 2013; 190: 2828-34. DOI: 10.4049/jimmunol.1202183
35. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 9th ed. San London:Elsevier; 2017.
36. Chang ST, Linderman JJ, Kirschner DE. Multiple mechanisms allow Mycobacterium tuberculosis to continuously inhibit MHC class II-mediated antigen presentation by macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 4530. DOI: 10.1073/pnas.0500362102
37. Chan J, Fan XD, Hunter SW, Brennan PJ, Bloom BR. Lipoarabinomannan, a possible virulence factor involved in persistence of Mycobacterium tuberculosis within macrophages. *Infect Immunol.* 1991; 59: 1755.
38. Wadee AA, Kuschke RH, Doooms TG. The inhibitory effects of Mycobacterium tuberculosis on MHC class II expression by monocytes activated with riminophenazines and phagocyte stimulants. *Clin Exp Immunol.* 1995; 100: 434. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb03718.x
39. Sanchez A, Espinosa P, Garcia T, Mancilla R. The 19 kDa Mycobacterium tuberculosis lipoprotein (LpqH) induces macrophage apoptosis through extrinsic and intrinsic pathways: a role for the mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 950503. DOI:10.1155/2012/950503
40. Allen M, Bailey C, Cahatol I, Dodge L, Yim J, Kassissa C, et al. Mechanisms of control of Mycobacterium tuberculosis by NK cells: role of glutathione. *Front Immunol.* 2015; 6: 508. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00508
41. Ling Lin P, Flynn JAL. CD8 T cells and Mycobacterium tuberculosis infection. *Semin Immunopathol.* 2015; 37(3): 239-49. DOI: 10.1007/s00281-015-0490-8
42. Carroll MV, Lack N, Sim E, Krarup A, Sim RB. Multiple routes of complement activation by Mycobacterium bovis BCG. *Mol Immunol.* 2009; 46: 3367-78. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.07.015
43. Parasa VR, Rahman MJ, Ngyuen Hoang AT, Svensson M, Brighenti S, Lerm M. Modeling Mycobacterium tuberculosis early granuloma formation in experimental human lung tissue. *Dis Model Mech.* 2014;7:281-8 DOI: 10.1242/dmm.013854
44. Orme IM, Basaraba RJ. The formation of the granuloma in tuberculosis infection. *Sem Immunol.* 2014; 26: 601-9. DOI: 10.1016/j.smim.2014.09.009
45. Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122:1043-51 quiz 1052-43. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.10.037
46. Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *J Exp Med* 1993;178:2249-54
47. De Libero G, Mori L. The T-cell response to lipid antigens of Mycobacterium tuberculosis. *Front Immunol* 2014; 5: 219. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00219
48. Caccamo N, Guggino G, Joosten SA, Gelsomino G, Di Carlo P, Titone L, et al. Multifunctional CD4(+) T cells correlate with active Mycobacterium tuberculosis infection. *Eur J Immunol* 2010; 40: 2211-20. DOI: 10.1002/eji.201040455
49. McAleer JP, Kolls JK. Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense. *Immunol Rev.* 2014; 260: 129-44. DOI: 10.1111/imr.12183



ARTÍCULO DE REVISIÓN

50. Monin L, Khader S. Chemokines in tuberculosis: The good, the bad and the ugly. *Semin Immunol.* 2014; 26: 552-8. DOI: 10.1016/j.smim.2014.09.004
51. Gopal R, Monin L, Slight S, Uche U, Blanchard E, Fallert Junecko BA, et al. Unexpected role for IL-17 in protective immunity against hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* HN878 infection. *PLoS Pathog* 2014; 10:e1004099. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004099
52. Etna MP, Giacomini E, Severa M, Coccia EM. Pro- and anti-inflammatory cytokines in tuberculosis: A two-edged sword in TB pathogenesis. *Semin Immunol.* 2014; 26: 543-51. DOI: 10.1016/j.smim.2014.09.011
53. Moraco AH, Kornfeld H. Cell death and autophagy in tuberculosis. *Semin Immunol.* 2014; 26: 497-511. DOI: 10.1016/j.smim.2014.10.001
54. Antonioli M, Di Rienzo M, Piacentini M, Fimia GM. Emerging mechanisms in initiating and terminating autophagy. *Trends Biochem Sci.* 2016; 42: 28-41 DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.008
55. Harriff MJ, Cansler ME, Toren KG, Canfield ET, Kwak S, Gold MC, et al. Human lung epithelial cells contain *Mycobacterium tuberculosis* in a late endosomal vacuole and are efficiently recognized by CD8(+) T cells. *PLOS ONE.* 2014; 9: e97515. DOI: 10.1371/journal.pone.0097515
56. Dorhoi A, Kaufmann SH. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection. *Semin Immunol.* 2014; 26: 203-9. DOI: 10.1016/j.smim.2014.04.003
57. Joosten SA, Ottenhoff TH. Human CD4 and CD8 regulatory T cells in infectious diseases and vaccination. *Hum Immunol* 2008; 69: 760-70. DOI: 10.1016/j.humimm.2008.07.017
58. Afzali B, Mitchell P, Lechler RI, John S, Lombardi G. Translational mini-review series on Th17 cells: induction of interleukin-17 production by regulatory T cells. *Clin Exp Immunol.* 2010; 159: 120-30. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04038.x
59. Bai W, Liu H, Ji Q, Zhou Y, Liang L, Zheng R, et al. TLR3 regulates mycobacterial RNA-induced IL-10 production through the PI3K/AKT signaling pathway. *Cell Signal.* 2014; 26: 942-50. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.01.015
60. Kim H, Kwon KW, Kim WS, and Shin SJ. Virulence-dependent induction of interleukin-10-producing-tolerogenic dendritic cells by *Mycobacterium tuberculosis* impedes optimal T helper type 1 proliferation. *Immunology.* 2017; 151 (2): 177-90. DOI: 10.1111/imm.12721
61. Kaufmann SH. Tuberculosis vaccines: time to think about the next generation. *Semin Immunol.* 2013; 25: 172-81. DOI: 10.1016/j.smim.2013.04.006

ANEXO

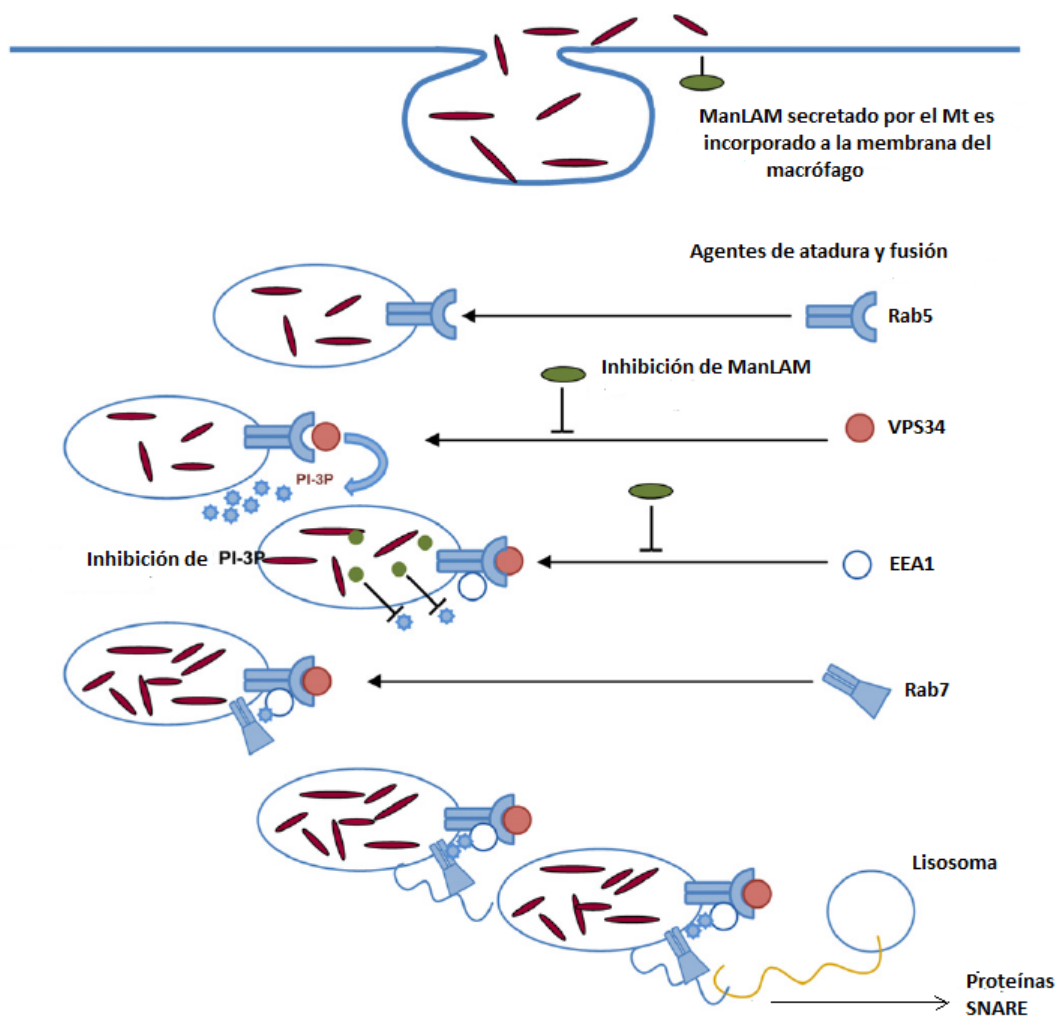


Figura 1. Detención de la fusión fagosoma-lisosoma por *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) (Tomado y modificado de Gupta A et al. 2012.)²²

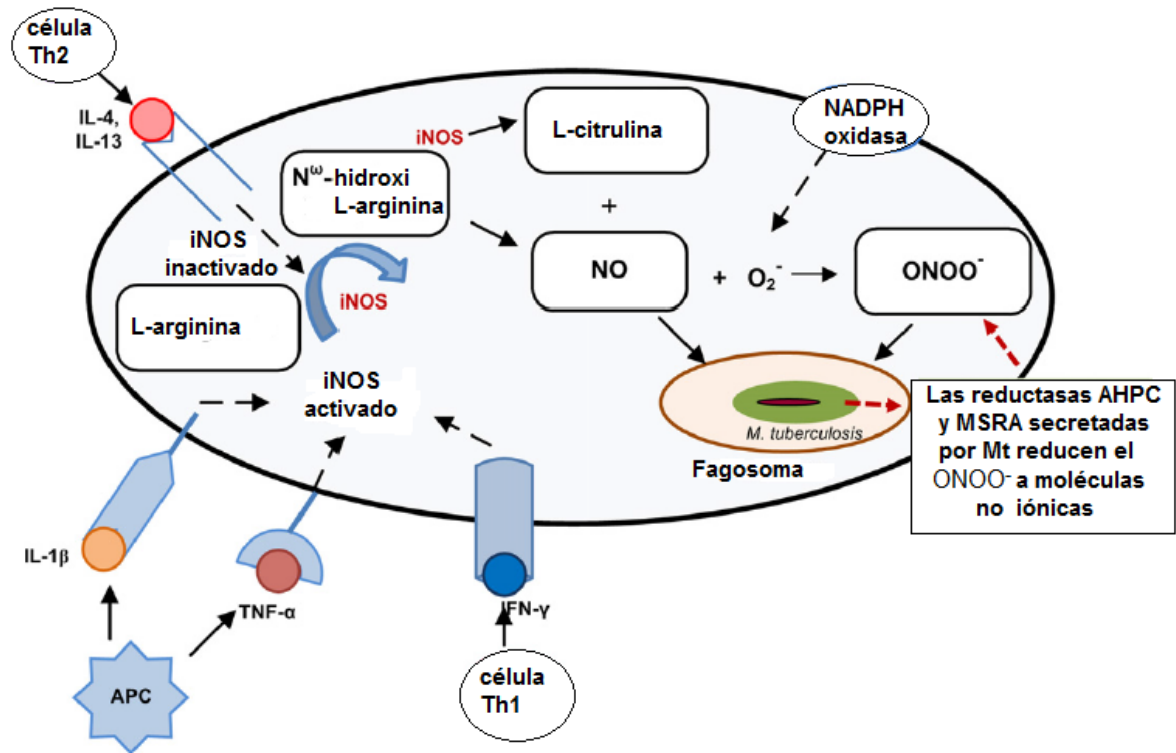


Figura 2. Síntesis, regulación y acción antimicrobiana del óxido nítrico (NO) y su evasión por el *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) (tomado y modificado de Gupta A, et al. 2012.)²²

ARTÍCULO DE REVISIÓN

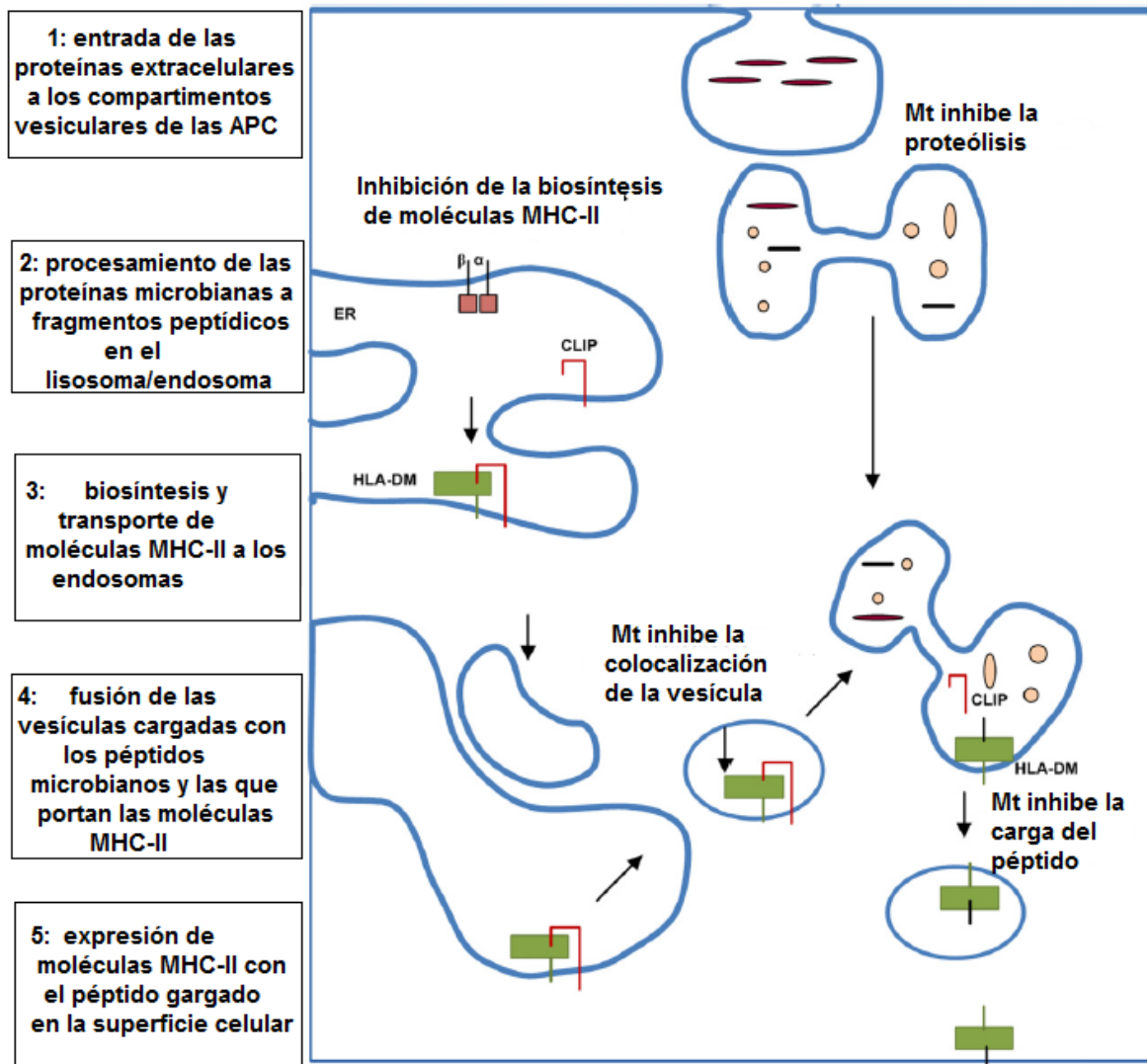



Figura 3. Expresión de fragmentos de péptidos microbianos en moléculas MHC de clase II. (tomado y modificado de Gupta A, et al. 2012)²²



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Contribución como autoría	Nombre de los Autores
Contribuciones sustanciales para la concepción o el diseño del trabajo.	Gilberto Soler Noda
Adquisición, análisis o interpretación de datos.	Todos los autores
Creación de nuevo software utilizado en el trabajo.	
Ha redactado el trabajo o ha realizado una revisión sustancial.	Gilberto Soler Noda
Aprobó el envío de la versión presentada (y cualquier versión sustancialmente modificada que implica la contribución del autor para el estudio).	Todos los autores
Otras contribuciones (Cuál)	
Están de acuerdo con ser personalmente responsable de las propias contribuciones y las de los autores y garantizar que las cuestiones relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo, incluso en las cuales el autor no estuvo personalmente involucrado, fueron adecuadamente investigadas, resueltas y la resolución fue documentada en la literatura.	Todos los autores
Están de acuerdo con la versión final de la publicación.	Todos los autores
Garantizan el cumplimiento de los aspectos éticos de la investigación y publicación científica y de la bioética.	Todos los autores
Existe conflicto de interés entre los autores: Si <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>	
<p>Novedad científica, aporte a la ciencia, que se hace con esta publicación: Demostrar mediante la revisión de la bibliografía actualizada, que los macrófagos son las células responsables de la activación de la respuesta inmune contra la infección por Mycobacterium Tuberculosis y concentrar evidencia científica sobre los mecanismos moleculares por los cuales el Mycobacterium tuberculosis es capaz de evadir la respuesta inmune del hospedero y establecer la infección latente.</p>	
<p>Fecha de recibido: 11 de enero de 2018 Fecha de aprobado: 11 de junio de 2018</p>	
 <p>Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.</p>	