

## Evasión de la respuesta inmune: una lección del *mycobacterium tuberculosis*

### Evasion of the immune response: a lesson from *mycobacterium tuberculosis*

Lic. Nayady Vázquez Reyes <sup>I</sup>; Dr. George Stewart Lemes <sup>II</sup>; Dr. Mv. Lidyce Quesada Leyva <sup>I</sup>; MSc. Yadira Falcón Almeida <sup>I</sup>

I Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba.

II Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech Camagüey, Cuba.

#### RESUMEN

**Fundamento:** en los últimos años la tuberculosis ha resurgido como un problema sanitario de primera magnitud en el mundo entero, tanto en los países en vías de desarrollo, como en los desarrollados. El avance en la obtención de vacunas y de nuevas drogas más efectivas, depende en gran medida del conocimiento en relación con las características del patógeno, así como los mecanismos que utiliza el mismo para evadir la respuesta inmune y por ende el efecto de la vacuna.

**Objetivo:** argumentar la evasión de la respuesta inmune ejercida por el *mycobacterium tuberculosis*, tomando como basamento algunos mecanismos recientemente descubiertos.

**Métodos:** se emplearon los descriptores del Medical Subject Headings y Descriptores en Ciencias de la Salud donde se realizó una revisión bibliográfica de un total de 60 artículos publicados, de ellos se escogieron 30 artículos correspondientes a la última década para conformar la investigación. La disminución o ausencia de la respuesta celular adaptativa en la infección primaria por *Mycobacterium tuberculosis*, tiene produce un crecimiento incontrolado del bacilo en los pulmones y disminución de la supervivencia, existiendo diversos factores implicados en la patogénesis como en la activación del sistema inmune.

**Conclusiones:** este germen es capaz de modular las respuestas de linfocitos T cooperadores o linfocitos cluster de diferenciación 4 y 8 a través de la reducción de la síntesis y producción de diversas citoquinas así como de la inhibición o inducción de diversos procesos de la célula hospedera. La interleucina-12 juega un papel importante en la regulación de la infección por este germen.

**DeCS:** MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS/inmunología; APOPTOSIS; NECROSIS; SISTEMA INMUNOLÓGICO; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

## ABSTRACT

**Background:** in the last years, tuberculosis has re-emerged as a public health problem of paramount importance worldwide, in developed countries and in developing countries. The advances in the obtaining of vaccines and new more effective drugs depend to a great extent on the knowledge about the characteristics of the pathogen and about the mechanisms that it uses to evade the immune response and thus the effect of the vaccine.

**Objective:** to argue the evasion of the immune response caused by *mycobacterium tuberculosis*, based on some mechanisms recently discovered.

**Methods:** descriptors from the Medical Subject Headings and Health Sciences Descriptors were used to make a bibliographic review of 60 published articles. Thirty articles from the last decade were chosen to constitute the research. The decrease or absence of an adaptable cellular response in the primary infection by *mycobacterium tuberculosis* causes an uncontrollable growth of the bacillus in the lungs and a fall in the survival, being some factors involved in the pathogenesis and in the activation of the immune system.

**Conclusions:** this germ is able to modulate the responses of T helper cells or clusters of differentiation 4 and 8 through the reduction of the synthesis and creation of various types of cytokines as well as the inhibition and induction of different processes of the host cell. Interleukin 12 plays an important role in the regulation of the infection of this germ.

**DeCS:** MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS/immunology; APOPTOSIS; NECROSIS; IMMUNE SYSTEM; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

## INTRODUCCIÓN

El *mycobacterium tuberculosis* (Mtb) es el microorganismo causante de la tuberculosis pulmonar en humanos, de gran importancia clínica por la gran morbi-mortalidad que ocasiona.<sup>1, 2</sup>

La pared de las células micobacterianas puede inducir hipersensibilidad retardada y cierta resistencia a la infección. Las micobacterias son ricas en

lípidos. Incluyen ácidos micólicos, ácidos grasos de cadena larga, ceras y fosfátidos, unidos a proteínas y polisacáridos. El dipéptido muramil, procedente de peptidoglucanos, forma complejos con el ácido micólico y puede generar la formación de granulomas; los fosfolípidos inducen necrosis caseosa. Son causantes de la resistencia a ácidos y alcohol.<sup>3</sup>

Las cepas virulentas de Mtb forman cordones serpentinados microscópicos en los cuales los bacilos acidorresistentes se disponen en cadenas paralelas. La formación de cordones se relaciona con la virulencia. Un factor formador de cordones inhibe la migración de los leucocitos, es causa de granulomas crónicos y puede actuar como adyuvante inmunológico. Cada tipo de micobacteria contiene varias proteínas que inducen la reacción de la tuberculina. La proteína, puede, mediante inyección, inducir sensibilidad a la tuberculina y también la formación de varios anticuerpos. Las micobacterias contienen varios polisacáridos, su función es incierta; pueden inducir hipersensibilidad del tipo inmediato y servir como antígenos en reacciones con sueros de personas infectadas.<sup>4</sup>

En los últimos años, ha tenido lugar en el mundo un incremento de la tuberculosis (TB), que ha vuelto a surgir como problema sanitario de primera magnitud, tanto en los países en vías de desarrollo, como en los desarrollados. Varios factores, entre los que se destacan los socioeconómicos, el abandono de los programas de control, la pobreza, la creciente desigualdad, el incremento de la población mundial, el impacto de la pandemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la multirresistencia a los medicamentos, han agravado esta situación.<sup>5,6</sup>

Los campos de investigación al respecto han sido disímiles,<sup>7</sup> desde el desarrollo de biomodelos para el estudio de los mecanismos inmunopatogénicos,<sup>8-10</sup> nuevos agentes microbicidas y candidatos vacunales,<sup>11,12</sup> hasta estudios epidemiológicos y genéticos de intervención educativa.<sup>13,14</sup>

El resultado de la presente revisión pretende aportar de manera sintética un grupo de conocimientos actuales sobre las estrategias de evasión del Mtb, con el objetivo de servir como basamento para la mejor comprensión de las funciones inmunológicas y el mejor diseño de vacunas.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión que consideró artículos originales y de corte experimental publicados en la década 2003-2013, en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de la página de Infomed.

Se emplearon los descriptores del MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud). La estrategia de búsqueda combinó diferentes palabras claves y los operadores lógicos.

Los resultados se comentan en tres bloques, en dependencia de la acción del *Mycobacterium tuberculosis* sobre el sistema inmune que fuera descrita en los artículos: modulación de la respuesta de citocinas de la inmunidad innata, alteraciones en la activación del linfocito T y trastornos de los procesos de apoptosis de los macrófagos.

## DESARROLLO

### Modulación de la producción de citocinas por células del sistema inmune innato:

Debido a que las células fagocíticas reconocen los microbios antes de desencadenarse la inmunidad adaptativa, la respuesta de macrófagos a una infección es crítica para la contención inicial y el desarrollo subsecuente de los mecanismos específicos. El perfil de citocinas producidas por los macrófagos, y otras células presentadoras de antígeno, dentro de los primeros días posteriores a la infección, define el tipo de inmunidad inducida por el hospedero y determina, por lo tanto, el éxito en el control de la infección microbiana.<sup>15</sup>

La interleucina-12 (IL-12) es una importante citocina que regula la infección por el Mtb. Se ha demostrado que es requerida para la producción del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) por los linfocitos T cooperadores o linfocitos CD4+(T CD4+) de la sub-

población células T colaboradoras de tipo 1 (Th1) y, por consiguiente, para el control del crecimiento del bacilo y la prevención del daño al tejido pulmonar.<sup>16</sup> Los principales miembros de la familia de la interleucina-12 (IL-12) incluyen IL-12p80, IL-12p70 y al IL-23. Ellos juegan un rol decisivo en la resistencia al *Mtb*, como parte de los mecanismos innatos tempranos como en la correspondiente respuesta inmune específica.<sup>15</sup>

Recientemente, grandes esfuerzos se han dedicado a la caracterización de los factores lipídicos implicados en la patogénesis como en la activación del sistema inmune, ya que el 60% del peso seco del *Mtb* está constituido por lípidos, fundamentalmente asociados a la pared celular, dentro de los cuales se destaca el glicolípido fenólico (PGL-tb).<sup>16</sup>

El PGL-tb fue originalmente identificado en el *Mycobacterium canettii*. Su producción por algunas cepas del *Mtb* ha sido asociada con un incremento de la virulencia del bacilo en modelos animales. Sin embargo, la mayoría de las cepas clínicas y las de laboratorio (H37Rv y Erdman) no producen dicho glicolípido, debido a que presentan una delección de siete pares de bases en el gen *pkv1-15* (del inglés, *polyketide synthase*) que afecta a la enzima responsable de su síntesis. Las cepas miembros de la familia W-Beijing tienen inusualmente este gen intacto.<sup>16</sup>

Estudios realizados en dichas cepas por Sinsimer, et al, muestran que la producción del PGL-tb resulta en la reducción de la síntesis de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y de la (IL-12) por los monocitos infectados, aunque señala que el grado de modulación de la respuesta de estas citocinas es altamente dependiente del genotipo de la cepa. Esto provee un enlace entre la hipervirulencia de algunas cepas W-Beijing en modelos experimentales y su asociación con una respuesta en las (Th1) subóptima durante la infección. Aunque los mecanismos no están dilucidados se supone que el PGL-tb actúe de manera sinérgica con otros factores proteicos o lipídicos en otras cepas.<sup>16</sup>

También Dao, et al,<sup>15</sup> descubrieron una mutación en el gen *mmaA4*, que controla la modificación química en un complejo de lípidos del *Mtb* denominado ácidos micólicos y causa un bloqueo en la producción de IL-12 por los macrófagos infectados. Además, los ácidos micólicos incorporados en una molécula bacteriana soluble llamada dimicolato trealosa (TDM). El (TDM) es secretado en el citosol de los macrófagos y suprime la secreción de IL-12 de manera adicional.

Dao, et al,<sup>15</sup> sugiere que el mecanismo en sí, implica el bloqueo de la producción de la IL-12p40, que es una unidad constituyente y común al resto de la familia de la IL-12. Al inicio de la infección los macrófagos deben liberar IL12p80, que es un homodímero de la IL-12p40 y permite el reclutamiento de más macrófagos al foco inflamatorio. La IL-12p70, un heterodímero de las subunidades p35 y p40, potencia la actividad microbicida y la proliferación de los macrófagos, así como la actividad citolítica y la producción de IFN- $\gamma$  y por las células NK. Durante la respuesta adaptativa la IL-12p70 y también la IL-12p80- producida por los macrófagos y las células dendríticas participan en la polarización de las células T *helper* tipo I (Th1). Finalmente, el mantenimiento y la reactivación de la respuesta de memoria inmunológica requiere tanto de la IL-12p70 como de la IL-23 (un heterodímero de la p40 y la p19).

Otras de las citocinas que se producen ante el reconocimiento de moléculas derivadas del *Mycobacterium tuberculosis* son los interferones de tipo I (IFN- $\alpha/\beta$ ), los cuales promueven el *priming* de las respuestas de T CD8+. No obstante, los interferones de tipo I tienen roles beneficiosos y deletéreos para el hospedero, según lo plantean varios autores, tal vez asociado a la capacidad de inducir distintos efectos biológicos sobre células diferentes.<sup>17</sup>

Simmons, et al,<sup>17</sup> plantea que las micobacterias inducen la producción de IFN- $\alpha/\beta$  a través de la señalización por el TLR9, pero que al mismo

tiempo unión del TLR2 a sus agonistas interfiere con esta función del TLR9. Los nucleótidos CpG no metilados son reconocidos por el TLR9 con la consiguiente producción de IFN- $\alpha/\beta$ , quien a su vez induce la presentación cruzada en las células dendríticas, potencia el *crosspriming*, la maduración fenotípica y la actividad citotóxica de los T CD8+ *in vivo*. Al mismo tiempo, las lipoproteínas del *Mtb* son agonistas del TLR2, un receptor que por lo general no induce IFN- $\alpha/\beta$ .<sup>17</sup>

Sin embargo, se ha visto que los ratones deficientes para uno de estos dos receptores sobreviven menos que los que poseen ambos receptores durante la infección con *Mtb*, lo cual subraya el papel no redundante del TLR2 y TLR9 en la defensa contra esta bacteria.

Un ejemplo lo constituye la vacuna BCG, que utiliza un organismo que activa la respuesta inmune pero que inhibe la producción de IFN- $\alpha/\beta$  y por consiguiente la respuesta específica contra esta micobacteria. De manera que futuros diseños de esta vacuna pudieran incluir antagonistas del TLR9 para potenciar las respuestas de T CD4+ y T CD8+.

<sup>17</sup>

### **Alteraciones de la activación de los linfocitos T causadas por el *Micobacterium tuberculosis*:**

Las células T CD4+ tienen un rol fundamental en la defensa contra el *Mtb* durante la infección aguda y latente.<sup>18</sup> Los estudios en modelos animales muestran que la depleción o ausencia de dichas células en la infección primaria resulta en crecimiento incontrolado del bacilo en los pulmones y disminución de la supervivencia.<sup>18, 19</sup> En los humanos, la pérdida progresiva de las células T CD4+ es responsable de la tuberculosis entre las personas afectas por el VIH.<sup>18-20</sup>

Sin embargo, aunque mucho se sabe sobre la forma en que el *Mtb* manipula a los macrófagos a su favor, los mecanismos que utiliza para interferir con la inmunidad celular adaptativa no son totalmente comprendidos.<sup>20-21</sup> Estudios realizados

Mahon, et al, y por Rojas, et al, demuestran que este bacilo modula la función de las células T CD4+ directa e indirectamente: inhibe los genes regulados por el IFN- $\beta$  que dirigen el procesamiento y la presentación de antígenos a los linfocitos T CD4+ efectores y de memoria; también altera los patrones de asentamiento de dichos linfocitos al aumentar la adherencia de la fibronectina a las integrinas  $\alpha 5\beta 1$  linfocitarias.<sup>18, 22-24</sup>

Mahon, et al, en su estudio demuestra que ciertos glicolípidos bacterianos inhiben la activación de los linfocitos T CD4+ al interferir los eventos proximales en la señalización tales como la fosforilación de la ZAP-70 y la proteína adaptadora LAT. Destaca que las moléculas responsables de la modulación de la activación de los linfocitos T CD4+ residen en la pared celular de *m. tuberculosis* e incluyen: las lipoproteínas LpqH, LprG y LprA; el glicolípido fosfatidilinositol manósido (PIM, del inglés *phosphatidylinositol mannoside*), varios lípidos complejos, tales como el dimicoserosato tiocerol y sulfolípidos.<sup>18</sup>

El mecanismo propuesto por el autor para explicar la localización intracelular del *Mtb* y la interferencia con los eventos tempranos de la señalización por el TCR supone que en las células infectadas, compuestas por lípidos y otras estructuras micobacterianas pueden traficar desde los fagosomas hacia el medio extracelular en forma de exosomas, que posteriormente se fusionan con las membranas plasmáticas de las células circundantes, incluyendo a los T CD4+.<sup>18</sup>

### **Apoptosis y necrosis de macrófagos: implicaciones en la supervivencia del *Mtb*:**

La muerte celular programada o apoptosis, juega un importante papel en la respuesta innata local contra los patógenos y constituye una estrategia de defensa evolucionariamente conservada que se extiende incluso a las plantas. Por lo tanto, resulta

esencial para los parásitos intracelulares contar con mecanismos anti-apoptóticos.<sup>25-26</sup>

Luego de la infección, el Mtb virulento bloquea la maduración del fagosoma al interrumpir la fusión de los lisosomas y la acidificación, lo cual crea un nicho protegido dentro de las células hospedera para la replicación bacteriana. Al final, los macrófagos infectados mueren por necrosis, un proceso caracterizado por ruptura de la membrana plasmática y escape de las micobacterias a los tejidos circundantes para iniciar un nuevo ciclo de infección. En contraste, las cepas virulentas inducen apoptosis, un proceso que conlleva a la secuestro y muerte de los bacilos intracelulares y que también actúa como un enlace entre la respuesta innata y la adaptativa.

Varios estudios han encontrado que los mecanismos anti-apoptóticos ejercidos por el Mtb se asocian con mayor virulencia.<sup>25-27</sup> Al parecer, el Mtb virulento puede inhibir inducción de la apoptosis de las células hospederas a través de múltiples vías, probablemente codifica proteínas que interfieren con las vías intrínseca y extrínseca para la iniciación del programa de muerte celular.<sup>8, 28</sup>

La inhibición de la apoptosis de los macrófagos le confiere numerosas ventajas a las micobacterias en su lucha por resistir los mecanismos efectores de la inmunidad, tales como la preservación de un ambiente intracelular favorable para el crecimiento y la persistencia; la evasión de los efectos bactericidas asociados a la apoptosis; así como la inhibición del *priming* de los linfocitos T CD8+ a través de ciertas vías de presentación cruzada que se benefician de la apoptosis.<sup>8, 29</sup>

Este último punto es de especial importancia para el perfeccionamiento de las vacunas contra la tuberculosis, ya que las cepas de micobacterias atenuadas que inducen mayor nivel de apoptosis estimularían una inmunidad celular más robusta, como lo sugiere un estudio reciente que emplea

una vacuna de BCG del *M. bovis* que expresa listerolisina.<sup>8, 22</sup> Por lo tanto, la identificación de los genes micobacterianos requeridos para la prevención de la apoptosis puede permitir diseñar vacunas más eficaces de BCG contra la micobacteria.

Blomgran, Ludovic, Volker y Joel recientemente identificaron el gen *nuoG* como gen de virulencia y que inhibe la apoptosis en las células hospederas infectadas. Este gen codifica una subunidad del complejo nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) deshidrogenasa tipo I (NDH-I) que participa en el metabolismo de la micobacteria. Aunque el mecanismo por el cual la NDH-I modula la apoptosis no está bien dilucidado, se supone que la capacidad de esta enzima de enviar protones a través de la membrana del bacilo, conjuntamente con la actividad de las superóxido dismutasas SodA y SodC pueden neutralizar al aniones superóxido generados dentro del fagosoma, los cuales son activadores de la apoptosis en varios sistemas biológicos.<sup>8</sup>

También se ha propuesto por Divangahi, et al,<sup>30</sup> un mecanismo a través del cual el *mycobacterium tuberculosis* causa necrosis de los macrófagos infectados al producir microdisrupciones de la membrana plasmática e inhibir la reparación de la misma.

El *mycobacterium tuberculosis* cuenta con un sistema de secreción tipo VII, denominado ESX-1 que juega un papel fundamental en la formación de los poros a través de la membrana. Aunque las microdisrupciones pueden ser reparadas en las cepas atenuadas por mecanismos que involucran el reclutamiento de membranas derivadas del Golgi y de los lisosomas, por mecanismos dependientes de Prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>) en el caso de los lisosomas así como del sensor de calcio Syt-7, mientras que en el caso del complejo de Golgi es independiente del PGE<sub>2</sub> y requiere de un sensor de calcio diferente, la proteína NES-1.<sup>30, 31</sup> En el caso de las cepas patógenas de Mtb, se induce la

producción de lipoxina A4 (LX-A4) que tiene la capacidad de bloquear la síntesis de PGE2 y, por consiguiente, los mecanismos de reparación de las membranas plasmáticas, así como la estabilización de la membrana de las mitocondrias, mediada por la PKA dependiente de PGE2. <sup>28, 30, 31</sup>

## CONCLUSIONES

La depleción o ausencia de las células T CD4+ en la infección primaria por *Mycobacterium tuberculosis* resulta en un crecimiento incontrolado del bacilo en los pulmones y disminución de la supervivencia. La IL-12 juega un papel importante en la regulación de la infección por el *Mycobacterium tuberculosis*, por su intervención en la producción del IFN- $\gamma$  y a partir de la subpoblación Th1.

La unión de las lipoproteínas de *Mycobacterium tuberculosis* al TLR2, la producción de glicolípido fenólico (PGL-tb) y la mutación en el gen *mmaA4*, son factores implicados tanto en la patogénesis como en la activación del sistema inmune. El *M. tuberculosis* modula las respuestas de T CD4+ y T CD8+ a través de la reducción de la síntesis de TNF $\alpha$  y de la inhibición de la producción de IFN $\alpha/\beta$  y de la IL-12.

La inhibición de la inducción de la apoptosis y el estímulo de la necrosis de las células hospederas por el Mtb son elementos que le otorgan numerosas ventajas a las micobacterias en la resistencia a los mecanismos efectores de la inmunidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Okada M, Kita Y. Anti-tuberculosis immunity by cytotoxic T cells \* granulysin and the development of novel vaccines (HSP-65 DNA+IL-12 DNA). *Kekkaku*. 2010 Jun;85(6):531-8.

2. Chan SL, Reggiardo Z, Daniel TM, Girling DJ, Mitchison DA. Serodiagnosis of tuberculosis using an ELISA with antigen 5 and a hemagglutination assay with glycolipid antigens. Results in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis ranging in extent of disease from minimal to extensive. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Aug;142(2):385-9.

3. Baer HH. The structure of an antigenic glycolipid (SL-IV) from *Mycobacterium tuberculosis*. *Carbohydr Res*. 1993 Feb 24;240:1-22.

4. Kumazawa Y, Shibusawa A, Suzuki T, Mizunoe K. Separation of an adjuvant-active glycolipid lacking peptide moiety from wax D preparation of *Mycobacterium tuberculosis* strain aoyama B. *Immunochimistry*. 1976 Feb;13(2):173-7.

5. Stop TB Partnership: The Global Plan to Stop TB 2006-2015. Geneva: WHO 2006.

6. Saldías P Fernando, Tirapegui S Fernando, DÍAZ P Orlando. Infección pulmonar por *Mycobacterium avium* complex en el huésped inmunocompetente. *Rev chil enferm respir* [Internet]. 2013 Sep [citado 2015 Feb 23];29(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-73482013000300006&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482013000300006&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482013000300006>.

7. Behr M, Schurr E, Gros P. TB: screening for responses to a vile visitor. *Cell*. 2010 Mar 5;140(5):615-8.

8. Blomgran R, Ludovic D, Volker B Joel D. "Mycobacterium Tuberculosis Inhibits Neutrophil Apoptosis, Leading to Delayed Activation of Naive CD4 T Cells." *Cell host & microbe* 11.1 (2012): 81-90.

9. Butler RE, Brodin P, Jang J, Jang MS, Robertson BD, et al. "The Balance of Apoptotic and Necrotic Cell Death in *Mycobacterium Tuberculosis* Infected Macrophages Is Not Dependent on Bacterial Viru-

lence." Ed. Volker Briken. PLoS ONE 7.10 (2012): e47573. PMC. Web. 23 Feb. 2015.

10. Chauhan P, Jain R, Dey B, Tyagi A. Adjunctive immunotherapy with a-crystallin based DNA vaccination reduces Tuberculosis chemotherapy period in chronically infected mice. Scientific Reports [serial online]. 2013;3:1821. Available from: MEDLINE Complete, Ipswich, MA. Accessed May 5, 2015.

11. Jeon BY, Eoh H, Ha SJ, Bang H, Kim SC, Sung YC, et al. Co-immunization of plasmid DNA encoding IL-12 and IL-18 with Bacillus Calmette-Guerin vaccine against progressive tuberculosis. Yonsei Med J. 2011 Nov 1;52(6):1008-15.

12. Kari AS, Dee ND, Michael FG, Tsungda H, Manjunatha MV, et al. A recombinant *Mycobacterium smegmatis* induces potent bactericidal immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. October 2011. Nature medicine. Volumen. 17, Número 10. Disponible en:

<http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=76c86a17-4f93-44cf-9871-c5ab23e5bc79%40sessionmgr4002&vid=0&hid=4109>

13. Abebe M, Doherty TM, Wassie L, Aseffa A, Bobosha K, Demissie A, et al. Expression of apoptosis-related genes in an Ethiopian cohort study correlates with tuberculosis clinical status. Eur J Immunol. 2010 Jan;40(1):291-301.

14. Songane M, Kleinnijenhuis J, Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Parwati I, Oosting M, et al. Polymorphisms in Autophagy Genes and Susceptibility to Tuberculosis. Carvalho LH, ed. PLoS ONE 2012;7(8):e41618. doi:10.1371/journal.pone.0041618.

15. Dao DN, Sweeney K, Hsu T, Gurcha SS, Nascimento IP, Roshevsky D, et al. Mycolic acid modification by the *mmaA4* gene of *M. tuberculosis* mod-

ulates IL-12 production. PLoS Pathog. 2008 Jun;4(6):e1000081.

16. Prezzemolo T, Guggino G, La Manna MP, Di Liberto D, Dieli F, Caccamo N. Functional Signatures of Human CD4 and CD8 T Cell Responses to *Mycobacterium tuberculosis*. Frontiers in Immunology. 2014;5:180. disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4001014/>

17. Simmons D, Canaday DH, Liu Y, Li Q, Huang A. *Mycobacterium tuberculosis* and TLR2 agonists inhibit induction of type I IFN and class I MHC antigen cross processing by TLR9. J Immunol. 2010;185(4):2405-15.

18. Mahon RN, Rojas RE, Fulton SA, Franko JL, Harding CV, Boom WH. *Mycobacterium tuberculosis* cell wall glycolipids directly inhibit CD4+ T-cell activation by interfering with proximal T-cell-receptor signaling. Infect Immun. 2009 Oct;77(10):4574-83.

19. Scott MC, Walusimbi M, Denise FJ, Christina L, Edwin Ch, Joyce B, et al. Tuberculosis Treatment in HIV Infected Ugandans with CD4 Counts .350 Cells/mm<sup>3</sup> Reduces Immune Activation with No Effect on HIV Load or CD4 Count. PLoS ONE . February 2010 ,Volume 5 . Issue 2 .e9138

20. Christina LL, Scott MC, Denise FJ, Walusimbi M, Chervenak KA, Sophie N, et al. Effects of Antiretroviral Therapy on Immune Function of HIV-infected Adults with Pulmonary Tuberculosis and CD4 + > 350 Cells/mm<sup>3</sup>. The Journal of Infectious Diseases 2011;203:992-1001. disponible en : <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=750750ab-d900-4616-b3de-0c67933b0757%40sessionmgr4004&vid=0&hid=4109>

21. Varsha S, Mohit V, Shashank G, Rupak S, Nee-ta S, Dighamber B, et al. Suppressors of cytokine signaling inhibit effector T cell responses during *Mycobacterium tuberculosis* Infection. Immunology and Cell Biology. 2011. 89, 786-791.



Varsha Srivastava , Mohit Vashishta, Shashank Gupta, Rupak Singla, Neeta Singla, Dighamber Behera and Krishnamurthy Nataraja

22. Rojas R, Wu M, Toossi Z, Kalsdorf B, Aung H, Hirsch CS, et al. Induction of serine protease inhibitor 9 by Mycobacterium tuberculosis inhibits apoptosis and promotes survival of infected macrophages. *J Infect Dis.* 2012 Jan;205(1):144-51.

23. Frank C, Jim H, Louise K, Juan F, Marco L, Viviana P, et al. Phage display of functional ab single-chain T-cell receptor molecules specific for CD1b:Ac2SGL complexes from Mycobacterium tuberculosis infected cells. Camacho et al. *BMC Immunology* 2013, 14(Suppl 1):S2 disponible: <http://www.biomedcentral.com/1471-2172/14/S1/S2>

24. Lancioni CL, Li Q, Thomas JJ, Ding X, Thiel B, Drage MG, et al. Mycobacterium tuberculosis lipoproteins directly regulate human memory CD4(+) T cell activation via Toll-like receptors 1 and 2. *Infect Immun.* 2011 Feb;79(2):663-73.

25. Lim YJ, Choi JA, Choi HH, Cho SN, Kim HJ, Jo EK, et al. Endoplasmic reticulum stress pathway-mediated apoptosis in macrophages contributes to the survival of Mycobacterium tuberculosis. *PLoS One.* 2011;6(12):e28531.

26. Behar SM, Martin CJ, Nunes-Alves C, Divangahi M, Remold HG. Lipids, apoptosis, and cross-presentation: links in the chain of host defense against Mycobacterium tuberculosis. *Microbes Infect.* 2011 Aug;13(8-9):749-56.

27. Di Carlo P, Casuccio A, Romano A, Spicola D, Titone L, Caccamo N, et al. Lymphocyte apoptosis in children with central nervous system tuberculosis: a case control study. *BMC Pediatr.* 2011;11:108.

28. Behar SM, Martin CJ, Booty MG, Nishimura T, Zhao X, Gan HX, et al. Apoptosis is an innate defense function of macrophages against Mycobacte-

rium tuberculosis. *Mucosal Immunol.* 2011 May;4(3):279-87.

29. Behar SM , Martin C J, Booty MG, Nishimura T, Zhao X, Gan H , Divangahi M, Remold HG. Apoptosis is an innate defense function of macrophages against Mycobacterium tuberculosis. *MAY 2011. Mucosal Immunology . VOLUME 4 .NUMBER 3* | <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=8792720a-1ebe-4fe9-a0bf-dc2bdbfb66c9%40sessionmgr4002&vid=0&hid=4109>

30. Divangahi M, Chen M, Gan H, Dejardins D, Hickman T, Lee D. Mycobacterium tuberculosis evades macrophage defenses by inhibiting plasma membrane repair. *Nat Immunol.* 2009;10(8):899-906.

31. Qing LM ,Fei L , Xing YY, Xiao ML ,Xia Z ,Chun Z , et al. Identification of latent tuberculosis infection-related microRNAs in human U937 macrophages expressing Mycobacterium tuberculosis Hsp16.3. *BMC Microbiology* 2014, 14:37 doi:10.1186/1471-2180-14-37. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/14/37>

Recibido: 23 de febrero de 2015

Aprobado: 29 de mayo de 2015

*Lic. Nayady Vázquez Reyes.* Especialista B en Investigación, Innovación y Desarrollo. Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba. Email: [nreyes@iscmc.cmw.sld.cu](mailto:nreyes@iscmc.cmw.sld.cu)