

Papel de los anticuerpos en la protección contra *Micobacterium tuberculosis*

Nesty Olivares¹, Ailín Vila¹, Aniel Moya¹, María Elena Sarmientos¹, Armando Acosta¹, Norazmi Mohd²

¹. Instituto Finlay. Centro de Investigación – Producción de Vacunas. Ave.27 No. 19805. La Lisa. A.P. 16017, C.P. 11600, Ciudad de La Habana. Cuba. E-mail: nolivares@finlay.edu.cu

². School of Health Sciences, Universiti Sains Malaysia, 16150 Kubang Kerian, Malaysia.

Convencionalmente se asume que la defensa del hospedero contra *Mycobacterium tuberculosis* se basa en los mecanismos de inmunidad celular exclusivamente y se descarta el papel de los anticuerpos en la protección. En este trabajo se analizan evidencias recientes que retan este dogma y sugieren la importancia de considerar la manipulación de la respuesta inmune humoral como una alternativa en la investigación de vacunas contra la tuberculosis.

Palabras clave: Tuberculosis, anticuerpos, vacunas.

Introducción

En el estudio de la inmunidad frente a los patógenos extracelulares, se consideran importantes tanto el papel de los mecanismos de la inmunidad mediada por células (IMC), como los elementos de la inmunidad humoral, donde se destacan los anticuerpos (Acs) como elementos efectores.

Micobacterium tuberculosis es una bacteria de vida intracelular facultativa y la idea de que los anticuerpos puedan tener un papel protector es generalmente rechazada. Se cree que cuando el bacilo se encuentra dentro de la célula, al no ocurrir el contacto físico de éste y los Acs, estos últimos no pueden ejercer su acción y por lo tanto su impacto en el establecimiento de la inmunidad protectora es poco o nulo. Igualmente es rechazado el hecho de considerar que los anticuerpos puedan evitar o modificar a favor del hospedero la infección por *M. tuberculosis* a nivel de mucosa. Este paradigma inmunobiológico que relaciona a los mecanismos de defensa del hospedero contra patógenos intracelulares, exclusivamente con los de la IMC, rige el pensamiento científico global en las investigaciones relacionadas con la tuberculosis y hoy se considera que la perpetuación de la infección por *M. tuberculosis* está determinada por el balance entre el pequeño número de bacterias viables que sobreviven en el sitio de infección y los linfocitos T con actividad cooperadora o citotóxica (1, 2). Consecuentemente la mayoría de las vacunas experimentales que se desarrollan contra la TB, intentan conferir protección por estimulación de la IMC, con el objetivo de controlar la proliferación bacilar una vez que ha ocurrido la infección (3). Esta estrategia difiere de la empleada en la mayoría de las vacunas antimicrobianas de uso actual en humanos, que median la protección por estimulación de una respuesta de anticuerpos protectores, la que además es utilizada como medida de la inmunogenicidad de las vacunas.

La reevaluación de los aspectos relacionados con la protección mediada por los anticuerpos frente a la infección por *M. tuberculosis* y la búsqueda de nuevas alternativas parece sumamente interesante teniendo en cuenta las nuevas evidencias del papel protector de los anticuerpos frente a otros microorganismos intracelulares y la reemergencia de la tuberculosis como un problema de salud, que constituye la primera causa de muerte asociada a enfermedades infecciosas en el mundo y para la que aún no existe un método de control efectivo.

Protección mediada por los anticuerpos frente a patógenos intracelulares no micobacterianos

El estudio de los patógenos intracelulares, hongos, virus y bacterias no micobacterianas ha proporcionado ejemplos que evidencian el papel protector de los anticuerpos en las patologías causadas por ellos. Lee y colaboradores en 1997 mostraron que en la infección causada por la bacteria intracelular obligada *Ehrlichia chaffensis*, los Acs específicos podrían mediar la protección contra el patógeno, bloqueando la entrada a las células o promoviendo la expresión de citocinas proinflamatorias (4,5). Un ejemplo interesante reciente es la vacuna de subunidades de polisacáridos de *Salmonella typhi* donde la protección hacia este patógeno intracelular facultativo es mediada por anticuerpos (6).

El papel de la inmunidad mediada por anticuerpos (IMA) contra los hongos igualmente estuvo incierto durante muchas décadas y no fue hasta 1987 cuando se presentó el primer reporte de evaluación del carácter protector de Acs monoclonales frente a la infección por *Cryptococcus neoformans* (7); posteriormente se logró la identificación de idiotipos protectores y no protectores (8). *C. neoformans* y *M. tuberculosis* comparten características como: ambos son

organismos intracelulares con superficies ricas en polisacáridos, provocan reacción tisular granulomatosa, su modo de infección es por inhalación, la respuesta protectora está asociada a citocinas Th1 y tienen un patrón de diseminación extracelular y estado de latencia (9). En la sepsis por *Cándida albicans* también se identificaron Acs protectores, no protectores y aquellos que hacen a los hospederos más susceptible a la infección (10).

Frente a los parásitos intracelulares la inmunidad humoral también era considerada ineficaz, sin embargo, se ha reportado la inhibición de la replicación intracelular del protozooario *Toxoplasma gondii* mediada por un anticuerpo monoclonal (11).

Es conocido el papel de los anticuerpos neutralizando los viriones liberados cuando se destruyen las células dianas y de ahí su uso en el tratamiento de numerosas enfermedades virales (12); pero recientemente se ha utilizado como alternativa profiláctica, la administración de anticuerpos por vía de mucosa en enfermedades respiratorias virales y se ha comprobado la neutralización de las partículas antes de que se inicie la infección (13). Por otra parte también se ha constatado la interferencia de la inmunoglobulina A (IgA) con la replicación viral dentro de las células epiteliales infectadas (14).

Teniendo en cuenta este conjunto de evidencias que muestran una influencia benéfica de los anticuerpos en favor del hospedero, frente a una variada gama de patógenos intracelulares no micobacterianos; ya sea, bloqueando la entrada a la célula, promoviendo la expresión de un patrón de citocinas protector o ejerciendo su acción dentro de la propia célula infectada, es tentativo especular que estos fenómenos podrían extrapolarse al proceso infeccioso causado por *M. tuberculosis* y de ahí la necesidad de profundizar los estudios en esta dirección.

Protección mediada por anticuerpos en la tuberculosis

A finales del siglo XIX, cuando aún no existían los antibióticos, los reportes de seroterapias exitosas en infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y enfermedades mediadas por toxinas, estimularon a los investigadores para identificar una seroterapia efectiva contra la TB (15). Inicialmente se realizaron ensayos de seroterapia no específica en conejos y humanos, utilizando sueros de perros, basados en la observación de la resistencia natural que tienen estos animales a la enfermedad. Posteriormente se obtuvieron sueros hiperinmunes, inmunizando a animales con micobacterias y/o sus derivados. El uso de estos se extendió a ensayos en animales y en humanos e incluso algunos sueros se llegaron a comercializar. En esta etapa se reportaron porcentajes

similares de respuestas diferentes a la seroterapia: mejoría clínica, no mejoría y empeoramiento de la enfermedad (3). En general la terapia sérica decepcionó porque los resultados no eran consistentes, además, Calmett, uno de los fundadores de la seroterapia, descubridor del Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y con fuertes influencias sobre la comunidad científica demostró que los distintos sueros empleados eran muy variables en el contenido de Acs. Por esta época los reportes de estudios en esta área fueron cada vez más raros y consecuentemente la línea de trabajo se abandonó (16). Posteriormente las noticias de experimentos relacionados con la evaluación del papel protector de los Acs en la infección por *M. tuberculosis* eran aisladas y mostraban resultados inconsistentes. Por un lado algunos eran alentadores como el de Vandermeier, que reportó en ratones deficitarios de Acs e infectados con *M. tuberculosis*, un número mayor de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) en sus bazos con respecto a los controles no deficitarios de Acs (17); mientras que otros experimentos no revelaban protección mediada por los Acs (18, 19, 20).

Consideramos que en esta etapa, el acontecer de dos descubrimientos científicos determinó lógicamente la dirección que hoy tienen las investigaciones en tuberculosis. El primero fue la obtención en 1921 del BCG, única vacuna licenciada para el control de la tuberculosis en humanos, lo que brindó una perspectiva enorme con relación al control de la enfermedad, e hizo suponer que ya era un enemigo vencido. Por otro lado el descubrimiento en 1940 de la primera droga específica para la tuberculosis, revolucionó el tratamiento y la disminución de las muertes por esta causa fue evidente.

Actualmente, enfrentamos una situación contraria a lo esperado para esta época por los investigadores que trataron estos temas en un inicio. La tuberculosis es una enfermedad reemergente, la incidencia y el número de defunciones por esta causa aumentan y se agrava el cuadro epidemiológico por la coinfección de *M. tuberculosis* y el virus de inmunodeficiencia humana, la existencia de cepas multidrogaresistentes y el hecho de que aún no contamos con una vacuna eficaz. La posibilidad de que la IMA juegue un papel en la defensa frente a *M. tuberculosis* es una hipótesis de trabajo muy poco explorada, cuyos resultados positivos serían aplicables en la profilaxis y en la terapia de la TB. Quizás, hasta hoy, en las investigaciones de tuberculosis sólo hemos considerado una arista del problema, la inmunidad mediada por células.

La obtención de los anticuerpos monoclonales resultó una ventaja tecnológica para el estudio de la inmunidad humoral. En 1998 se presentó el primer trabajo de evaluación de un Ac monoclonal hacia el Lipoarabinomannan (LAM) en ratones

infectados con *M. tuberculosis*, los resultados sugirieron un efecto protector y estimulación de la respuesta Inmune Celular (21). Glatman-Freeman y Casadeval en una revisión sobre el papel de la IMA frente a *M. tuberculosis* consideraron que las dificultades históricas encontradas para definirlo eran consecuencia de la complejidad de la respuesta hacia los antígenos de micobacterias y supusieron que existían Acs protectores, no protectores y exacerbadores de la enfermedad (3).

Coincidimos con la suposición de la existencia de estos tres grupos de Acs, basados en la relación que observamos con los resultados obtenidos en los ensayos de seroterapia para la tuberculosis realizados en el siglo pasado, donde se reportaron similares porcentajes de individuos con mejoría clínica, no mejoría y agravamiento de la enfermedad, lo que podría coincidir con la presencia predominante de Acs protectores, no protectores y exacerbadores de la enfermedad en los diferentes sueros administrados. Ahora, sería interesante identificar los anticuerpos protectores en las formulaciones policlonales protectoras, ya que estaríamos seleccionando los que se producen naturalmente en el organismo con isotipo, afinidad, especificidad y concentración suficiente para producir su efecto. Por otro lado, un anticuerpo monoclonal identificado como protector no sería necesariamente una opción terapéutica o profiláctica, ya que, por lo compleja y dinámica de la respuesta inmune frente a *M. tuberculosis* creemos que estarían implicados en la protección varios clones de células B.

A pesar de todo, la mayoría de los ensayos en humanos relacionados con el estudio de la inmunidad humoral en tuberculosis se han limitado a medir el título de Acs específicos hacia antígenos de *M. tuberculosis* por técnicas inmunológicas como Hemaglutinación, Doble inmunodifusión y ELISA, y a tratar de usar los resultados en el diagnóstico de la enfermedad, pero todavía ninguno es considerado una alternativa de los métodos convencionales de análisis (21,23). No obstante, algunos estudios han demostrado una correlación entre el título de Acs y los beneficios en la evolución de la infección causada por micobacterias. Se destacan entre los ejemplos el trabajo realizado por Castello y colaboradores, donde se mostró que niños con bajos niveles de Acs hacia proteínas obtenidos a partir del lisado de *M. tuberculosis* y hacia LAM tenían predisposición para la diseminación de la enfermedad (1); así como el reporte de Ramaprasad acerca de que en los individuos que tenían contacto con pacientes leproso y que en su saliva tenían títulos de IgA específica hacia *M. leprae*, poseían resistencia a la enfermedad (25).

Los estudios in vitro, intentan dilucidar los mecanismos potenciales mediante los cuales los Acs podrían ejercer su

efecto protector contra *M. tuberculosis* y uno de los hallazgos experimentales más conocido es el de Armstrong, que sugiere el efecto de los Acs incrementando la fusión fagosomalisosoma durante la fagocitosis de la micobacteria (26).

A partir del año 2000 se han multiplicado las investigaciones sobre el papel de los Acs en la patogénesis y en la profilaxis de la tuberculosis (27) Ivanyi y colaboradores han investigado acerca de las potencialidades de la IgA en la protección frente al bacilo tuberculoso. Ellos reportaron resultados experimentales sobre la cinética de distribución de anticuerpos monoclonales de clase IgA administrados por diferentes vías en ratones Balb/c (28) y posteriormente evaluaron estos Acs en modelos murinos de infección con *M. tuberculosis*, donde se observó un efecto protector de corta duración (nueve días) (29). Más recientemente exploraron si este efecto protector podría incrementarse en duración mediante la administración conjunta de IFN γ 3, y sus resultados mostraron reducción en la infección pulmonar a las cuatro semanas de realizado el reto y poco infiltrado granulomatoso en los pulmones de los ratones tratados (30, 31). Estos datos podrían interpretarse como muestra de un sinergismo entre el anticuerpo monoclonal IgA y el IFN γ 3, lo que habla a favor de la interrelación entre la IMA y la IMC con límites difusos en su dicotomía.

Hamasur y colaboradores evaluaron un monoclonal IgG1 y su región F(ab)₂ específica para el LAM en un modelo animal experimental de infección con *M. tuberculosis* y observaron reducción de las UFC en bazo y pulmones de los animales tratados con ambos productos, así como disminución en la pérdida de peso y aumento de la sobrevivencia de los ratones (32). Chambers y colaboradores preincubaron *M. bovis* y un Ac monoclonal contra el antígeno superficial MPB83 de *M. bovis*. El efecto protector de este anticuerpo se evidenció en el grupo de animales tratados por el aumento de la sobrevivencia y la presencia en los pulmones de granulomas más pequeños y modulados en su organización, así como mayor área de parénquima pulmonar normal (33).

El papel de los anticuerpos en la patogenia de la TB también se ha explorado recientemente. Sánchez-Rodríguez reportó que la presencia de anticuerpos IgG contra el antígeno de 85 kDa de *M. tuberculosis* en suero de indias enfermas de TB está asociado con la buena evolución de la enfermedad (34). Gladman-Fretman describió la farmacocinética y distribución tisular del LAM administrado exógenamente mediante ELISA y estudios inmunohistoquímicos, demostrando que el aclaramiento de LAM, del suero y su depósito en los órganos, se afecta por la presencia de Acs específicos hacia esta molécula (35). Otros resultados sugieren un efecto de los anticuerpos sobre la diseminación de *M. tuberculosis* ya que

se ha observado que la administración de anticuerpos específicos hacia la adhesina, hemaglutinina de unión a la heparina, evita la diseminación de la infección (36).

En el 2005 se reportaron dos experimentos donde se utilizaron formulaciones policlonales de anticuerpos específicos humanos, el primero realizado por Valliere donde se observó in vitro que los Acs aumentaban la internalización de BCG por las células fagocíticas y que, además, estimulaban las células CD4⁺ y CD8⁺ (37). El segundo reporte corresponde al grupo de Stephen Jolles, en este estudio se le administran a los ratones varias dosis de gammaglobulina humana después de la infección con *M. tuberculosis* y se constató disminución de las UFC en pulmones y bazo, así como un ligero incremento de las células CD8⁺ en los animales tratados. Finalmente, sugirieron el uso de la terapia con inmunoglobulinas como una alternativa para combinarla con el tratamiento farmacológico en la TB (38).

Nuestro grupo de investigación, pionero en el planteamiento y estudio de la hipótesis sobre el papel protector de los anticuerpos en la TB, liderado por Acosta y radicado en la división de Biología Molecular del Instituto Finlay, ha comprobado el carácter protector de una formulación nacional de gammaglobulina humana en un modelo murino de infección pulmonar con BCG (39, 40) y hemos considerado este resultado en el diseño de nuevos candidatos vacunales que estimulen la IMA.

Consideramos que la importancia que cobrarían los diferentes mecanismos efectores de los anticuerpos protectores en la defensa frente a *M. tuberculosis* variarían en dependencia de la etapa en particular en que se encuentre el proceso infeccioso. Inicialmente cuando la micobacteria llega a la superficie de mucosa, los Acs actuarían como elementos efectores singulares, cobrando importancia los clásicos mecanismo de neutralización y opsonización, lo que conllevaría a la activación eficiente de la célula fagocítica y probablemente a la eliminación de la bacteria. Suponiendo que la infección lograra establecerse, los anticuerpos podrían también jugar su papel si tenemos en cuenta los nuevos conceptos de sus funciones: su efecto regulador sobre la IMC, su interacción con este sistema y la habilidad de ellos para regular la respuesta de Acs y generar Acs antiidiotipos.

La internalización del Ac a través del receptor Fc es esencial para el desarrollo de la inmunidad celular. La opsonización, además de aumentar la capacidad de presentación celular, la actividad lisosomal y la degradación intracelular del patógeno, también induce una rápida y elevada producción de IL-12, que estimula una respuesta inmune rápida y preferencial hacia Th1. En la consolidación de esta respuesta también está implicada la inducción de los factores de transcripción STAT

2 y STAT 4, asociados con el desarrollo y la activación de los linfocitos Th1. La eficacia de los Acs depende en algunos casos de una IMC intacta, pero la interdependencia y la redundancia entre estos sistemas es un hecho, por lo que los Acs podrían potenciar la respuesta Inmune Celular que induce el mantenimiento de niveles serológicos de células T de memoria en individuos infectados por *M. tuberculosis*. Finalmente como consecuencia de la autorregulación de la respuesta de Acs, se producen los antiidiotipos que podrían ejercer su acción directa debido al mimetismo de la imagen interna con los antígenos micobacterianos.

En resumen, para establecer el valor del papel que juega la IMA en la defensa frente a *M. tuberculosis*, se consideran aspectos experimentales generales in vivo e in vitro, pero el hecho de que algunos Acs hayan modificado el curso de la infección por *M. tuberculosis* en favor del hospedero, sugiere otra opción interesante para el control de la tuberculosis.

Referencias

1. Andersen P. Host responses and antigens involved in protective immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 1997;45:115-131.
2. Orme IM, Cooper AM. Cytokine/chemokine cascades in immunity to Tuberculosis. *Immunol Today* 1999;7:23-29.
3. Galman – Freedman A, Casadevall A. Serum therapy for Tuberculosis revised: reappraisal of the role of antibody-mediated immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:514-532.
4. Lee E, Rikihisa Y. Anti- *Ehrlichia chaffeensis* antibody complexed with *E. chaffeensis* induces potent proinflammatory cytokine mRNA expression in human monocytes through sustained reduction of $\text{I}\kappa\text{B-}\alpha$ and activation of NF- α B. *Infect Immun* 1997; 2890-97.
5. Winslow GM, Yager E, Shilo K, Volk E, Reilly A, Chu FK. Antibody - Mediated elimination of obligate intracellular bacterial pathogen. *Ehrlichia chaffeensis* during active infection. *Infect Immun* 2000; 68:2187-2195.
6. Glatman-Freedman. Advances in antibody mediated immunity against *Mycobacterium tuberculosis*: implications for a novel vaccine strategy. *Immunol Med Microbiol* 2003; 39:9-16.
7. Dromer F, Charreire J, Contrepolis A, Carbon c, Yeni P. Protection of mice against experimental cryptococcosis by anti-*Cryptococcus neoformans* monoclonal antibody. *Infect Immun* 1987;55:749-752.
8. Yuan R, Casadavall A, Spira G, Scharff MD. Isotype switching from IgG3 to IgG1 converts a nonprotective murine antibody to *Cryptococcus neoformans* into a protective antibody. *J Immunol*. 1995 15;154:1810-6.
9. Del Poeta M. Role of phagocytosis in the virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Eukaryot Cell* 2004; 3: 1067–1075.
10. Han Y, Riesselman MH, Cutler JE. Protection against candidiasis by an immunoglobulin G3 (IgG3) monoclonal

- antibody specific for the same mannose as an IgM protective antibody. *Infect Immun* 2000;68:1649-54.
11. Mineo JR, Khan IA, Kasper LH. *Toxoplasma gondii*: a monoclonal antibody that inhibits intracellular replication. *Exp Parasitol*. 1994; 79:351-61.
 12. Margaret A. Keller Richard Stiehm Passive Immunity in Prevention and Treatment of Infection Diseases. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 602-614.
 13. Weltzin R, Monath TP. Intranasal Antibody Prophylaxis for protection against viral disease. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:383-393.
 14. Manzanec MB, Kaetzel CS, Lamm ME, Fletcher D, Nedrud JG. Intracellular neutralization of virus by immunoglobulin antibodies. *Immunology* 1992;89:6901-6905.
 15. Casadevall A, Scharff M.D. Return to the past: the for antibody based therapies in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1995; 21:150-161.
 16. Hawgood B J. Doctor Albert Calmette 1863-1933: founder of antivenomous serotherapy and of antituberculous BCG vaccination. *Toxicon* 1999; 37:1241-1258.
 17. Vondermeier HM, Venkataprasad N, Harris DP, Ivanyi J. Increase of tuberculosis infection in the organs of B cell-deficient mice. *Clin. Exp. Immunol* 1996; 106:312-316.
 18. Cavalcante S, Kritski AL, Ferreira MA, Souza MA, Laszlo A, Werneck-Barroso EB, Fonseca LS. Association between an early humoral response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens and later development of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:170-4.
 19. Forget A, Benoit JC, Turcotte R, Gusew-Chartrand N. Enhancement activity of anti-mycobacterial sera in experimental *Mycobacterium bovis* (BCG) infection in mice. *Infect Immun* 1976;13:1301-1306.
 20. Hussain R, Shiratsuchi H, Phillips M, ellner J, Wallis RS. Opsonizing antibodies (IgG1) up-regulate monocyte proinflammatory cytokines tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and IL-6 but not anti-inflammatory cytokine IL-10 in mycobacterial antigen-stimulated monocytes-implications for pathogenesis. *Clin Exp Immunol* 2001; 123:210-18 .
 21. Teitelbaum R, Glatman-Fredman A, Chen B, Robbins JB, Unanue E, Casadevall A, Bloom BR. A mAb recognizing a surface antigen of *Mycobacterium tuberculosis* enhances host survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:15688-93.
 22. Chan ED, Heifets L, Iseman MD. Immunologic diagnosis of tuberculosis: a review. *Tuber Lung Dis* 2000;30:131-140.
 23. Kassa-Kellembho E, Kassa E, Zandanga G, Service YB, Ignalemonko A, Talarmin A. Poor performance of a novel serological test for diagnosis of pulmonary tuberculosis in Bangui, Central African Republic. *Clin Vaccine Immunol* 2006 Jun;13(6):702-3.
 24. Costello A M, Kumar A, Narayan V, Akbar MS, Ahmed S, Abou-Zeid C, Rook GAW, Stanford J, Moreno C. Does antibody to mycobacterial antigens, including lipoarabinomannan, limit dissemination in childhood tuberculosis? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992; 86:686-692.
 25. Ramaprasad P, Fernando A, Madhale S, Rao JR, Edwar VK, Samson PD, Klatser PR, de Wit MY, Smith WC, Cree IA. Transmission and protection in leprosy :indications of the role of mucosal immunity. *Lepr Rev.* 1997; 68:301-315.
 26. Armstrong JA, Hart PD. Phagosome-lysosome interactions in cultured macrophages infected with virulent tubercle bacilli. Reversal of the usual non fusion pattern and observations on bacterial survival. *J Exp Med* 1975; 142:1-16.
 27. Igietseme JU, Eko FO. Antibody regulation of T cell immunity: implications for vaccine strategies against intracellular pathogens. *Vaccines* 2004; 1:23-34.
 28. Falero-Diaz G, Challacombe S, Rhaman D, Mistry M, Dougan G, Acosta A, Ivanyi J. Transmission of IgA and IgG monoclonal antibodies to mucosal fluids following intranasal or parenteral delivery. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000; 122:143-150.
 29. Williams A, Reljic R, Naylor I, Clark S, Falero-Diaz G, Singh M, Challacombe S, marsh PD, Ivanyi J. Passive protection with immunoglobulin A antibodies against tuberculosis early infection of the lungs. *Immunology* 2004; 11:328-333.
 30. Reljic R, Clark SO, Williams A, Falero-Diaz G, Singh M, Challacombe S, Marsh PD, Ivanyi J. Intranasal IFNgamma extends passive IgA antibody protection of mice against *Mycobacterium tuberculosis* lung infection. *Clin Expe Immunol* 2006;143:467-73.
 31. Reljic R, Williams A, Ivanyi J. Mucosal immunotherapy of tuberculosis: is there a value in passive IgA? *Tuberculosis* 2006; 86:179-90.
 32. Hamaasur B, Haillet M, Pawlowski A, Schroder U, Kallenius G, Svenson SB. A mycobacterial lipoarabinomannan specific monoclonal antibody and its F(ab')₂ fragment prolong survival of mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Exp Immunol* 2004 ;138:30-38.
 33. Chambers MA, Gavier-Widén D, Hewinson RG. Antibody bound to the surface antigen MPB85 of *Mycobacterium bovis* enhances survival against high dose and low dose challenge. *Immunol Med Microbiol*;41:93-100.
 34. Sanchez-Rodriguez C, Estrada-Chavez C, Garcia-Vigil J, Laredo-Sanchez F, Halabe-Cherem J, Pereira-Suarez A, Mancilla R. An IgG antibody response to the antigen 85 complex is associated with good outcome in Mexican Totonaca Indians with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:706-12.
 35. Glatman-Freedman A, Mednick AJ, Lendvai N, Casadevall A. Clearance and organ distribution of *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan (LAM) in the presence and absence of LAM-binding immunoglobulin M. *Infect Immun* 2000; 68:335-41.
 36. Pether K, Alonso S, Biet F, Delogu G, Brennan MJ, Loch C, Menozzi FD. The heparin-binding haemagglutinin of *M. tuberculosis* is required for extrapulmonary dissemination. *Nature* 2001;412:190-4.
 37. de Valliere S, Abate G, Blazevic A, Heuertz RM, Hoft DF. Enhancement of innate and cell-mediated immunity by antimycobacterial antibodies. *Infect Immun* 2005;73:6711-20.

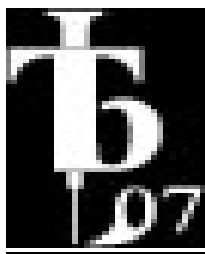
38. Roy E, Stavropoulos E, Brennan J, Coade S, Grigorieva E, Walker B, Dagg B, Tascon RE, Lowrie DB, Colston MJ, Jolles S. Therapeutic efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin in *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *Infect Immun* 2005;73:6101-9.
39. Acosta A, Olivares N, León A, López Y, Sarmiento ME, Cádiz A, Moya A, Falero G, Infante JF, Martínez M, Sierra G. A new approach to understand the defence mechanism against tuberculosis: role of specific antibodies. *Biotechnología Aplicada* 2003;20:130-133.
40. Olivares N, León Annette, López Y, Puig Alina, Cádiz A, Falero G, Martínez M, Sarmiento ME, Fariñas M, Infante JF, Sierra G, Solís RL, Acosta A. The effect of the administration of human gammaglobulins in a model of BCG infection in mice. *Tuberculosis* 2006;86:268-272.

Role of antibodies in protecting against *Mycobacterium tuberculosis*

Abstract

Conventional thinking generally assumes that host defense mechanisms against *Mycobacterium tuberculosis* exclusively rely on cellular defense mechanisms and the role of antibodies in protecting against infection is ruled out. This work shows current evidences that change this dogma and suggest to consider the eliciting of the Humoral Immune Response as an alternative in vaccine research against Tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis, Antibodies, Vaccines.



Taller Internacional de Vacunas contra la Tuberculosis/ International Workshop on Tuberculosis Vaccines

13-17 May/2007

Club Amigos Varadero Hotel, Varadero, Cuba

<http://www.bvv.sld.cu/tbvaccines07/>

El II Taller Internacional sobre Vacunas contra la Tuberculosis, organizado por la Sociedad Cubana de Neumología y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), se efectuará del 13 al 17 de mayo en el Club Amigos, Varadero, Matanzas, Cuba, con el objetivo de intercambiar y discutir los aspectos relacionados con el desarrollo de vacunas contra la tuberculosis para el uso humano y veterinario, así como ofrecer la oportunidad de identificar intereses comunes para la puesta en práctica de proyectos de colaboración internacionales.

Las conferencias, talleres interactivos, y las sesiones de cartel darán una oportunidad única para la discusión y la cooperación a todos los colegas de la academia, industria, servicios gubernamentales, e institutos de investigación que estén interesados en compartir sus experiencias en este campo.

Entre los temas que se debatirán en este evento están: Respuesta inmune, Genómica y proteómica, Genética humana, Adyuvantes y sistemas de liberación controlada, Vacunas experimentales humanas y veterinarias, Correlatos de protección, Evaluación clínica y preclínica, Aspectos éticos y Epidemiología, Clínica y Diagnóstico.

COMITÉ ORGANIZADOR:

Dr. Armando Acosta (Presidente)

María Elena Sarmiento (Secretaria)

Carmen Rosa Valladares (Presidenta de la *Sociedad Cubana de Neumología*)

E-mail: tbvaccines@finlay.edu.cu