

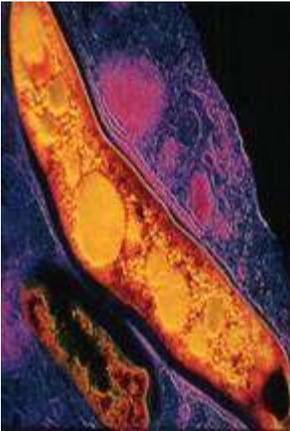
TUBERCULOSIS: MECANISMOS DE DEFENSA, INMUNOPATOGENESIS Y BIOMARCADORES.

Adrián G. Rosas Taraco^{1,2} y Alma Yolanda Arce Mendoza¹.

¹Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León (Monterrey, N.L., México)

²Department of Microbiology, Immunology and Pathology, College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Colorado State University. (Colorado, United States)

E-mail: adrian_rota@yahoo.com; arosas@lamar.colostate.edu



Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad multifactorial y es considerada como un problema de salud mundial debido a su alta prevalencia e índices de morbimortalidad. En los años 60, la TB se creía controlada sin embargo, desde entonces, se ha observado una reemergencia de la enfermedad debido a diversos factores como la aparición y expansión de cepas multidrogo-resistentes (MDR) y del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), entre otros. Se ha estimado que en los 90's aproximadamente 2,000 millones de personas (una tercera parte de la población mundial) se encontraban infectadas con *M. tuberculosis* y el número de nuevos casos fue de más de 7.5 millones alrededor del mundo. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1989 se reportaron 1.3 millones de casos y 450 000 muertos por TB en países desarrollados presentándose con mayor frecuencia en los jóvenes.¹ En América Latina se presentan entre 250-300 mil nuevos casos y 20-25 mil muertes por año, lo anterior coloca a esta región en el tercer lugar de incidencia por debajo de África y Asia, siendo Brasil, México y

Perú los países que presentan mayor incidencia (1,2).

La infección inicia con la entrada del bacilo de la tuberculosis en el cuerpo, la cual ingresa a través del tracto respiratorio al inhalar núcleos de saliva que contienen micobacterias, las cuales alcanzan un tamaño entre 1–2 mm o menos. La enfermedad depende del establecimiento y de la proliferación de bacilos virulentos y de la propia respuesta del huésped. Una vez la bacteria en el pulmón, pueden desencadenarse cuatro escenarios: 1) una respuesta inicial del hospedero que permite matar a todos los bacilos efectivamente, por lo tanto la persona no desarrolla tuberculosis; 2) el microorganismo comienza a multiplicarse inmediatamente después de la infección, causando una tuberculosis primaria; 3) el bacilo llega y se establece pero no causa enfermedad, alcanzando un "equilibrio" con el huésped; tales pacientes tienen una enfermedad latente; finalmente 4) estos microorganismos latentes pueden eventualmente crecer y causar la enfermedad de tuberculosis reactiva cuando se rompe ese equilibrio (3).

Los individuos con una TB activa pueden contagiar con mayor probabilidad a las personas con las que conviven habitualmente (familiares cercanos, amigos y compañeros de trabajo) por lo que se recomienda que una vez identificado un individuo como portador de una TB activa, todas las personas cercanas a él se realicen las pruebas pertinentes para establecer su condición infecciosa (4). Un paciente bacilífero puede infectar al 30% de las personas que mantienen un contacto cercano con él, de los cuales solo del 5-15% de las personas infectadas desarrollarán una TB activa que sin tratamiento puede seguir su curso, prolongarse y causar la muerte en 2-3 años (5,6).

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

El moco de la vías aéreas superiores es la primera línea de defensa con la que se enfrenta la micobacteria, ya que el moco contiene diversos efectores solubles como la lisozima, lactoferrina, defensinas y catelicidinas. La lisozima digiere rápidamente la micobacteria en estudios *in Vitro* (7). La lactoferrina secuestra el hierro del microambiente extracelular necesario para favorecer la infección de macrófagos por el bacilo (8,9). Las alfa defensinas tienen actividad micobactericida *in Vitro* (10). Los efectores solubles surfactantes en las vías respiratorias bajas con los que se puede encontrar la micobacteria son principalmente las proteínas surfactantes

A (SP-A) y D (SP-D) que opsonizan al bacilo. La opsonización de *Mycobacterium tuberculosis* por SP-A induce la fagocitosis por macrófagos, mientras que SP-D la reduce. SP-A induce la expresión de CD206 (receptor de manosa) en macrófagos, pero regula negativamente la producción de intermediarios reactivos de nitrógeno (IRNs), con un beneficio para el patógeno (11,12,13). Los anticuerpos específicos pueden ser producidos contra *Mycobacterium tuberculosis* por células B tipo 1 y 2 respectivamente. Los anticuerpos presentes en el moco opsonizan al bacilo e incrementan su fagocitosis por macrófagos vía receptores Fc. El componente C3b de complemento es liberado por las células alveolares tipo II, así como por macrófagos alveolares, los cuales contribuyen a la opsonización y fagocitosis de la micobacteria (14,15).

Una vez que la micobacteria pasa a vías respiratorias bajas ya sea opsonizada o no, se encuentra con las células epiteliales y los macrófagos alveolares. El reconocimiento del bacilo se da a través de receptores que reconocen patrones moleculares (RRPM) del bacilo tales como receptores de desecho, receptores de manosa, CD14, CD44, DC-SIGN y receptores para opsoninas (receptores para proteínas surfactantes, receptores Fc y receptores de complemento) (16-19). El reconocimiento de lipoarabinoamano (LAM) y la lipoproteína secretoria de 19 kDa de *Mycobacterium tuberculosis* es mediada por receptores parecidos a Toll (TLR) tipo 2 y 6 (TLR2 y TLR6) expresados en la membrana de macrófagos alveolares. Componentes del sobrenadante de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* son reconocidos por TLR4, mientras que el ADN micobacteriano por TLR9 (20,21,22).

Immunopatología de la tuberculosis pulmonar

El estado inmunológico del huésped es fundamental en la interacción huésped-parásito y determina el futuro de ambos. La micobacteria al igual que otras bacterias intracelulares facultativas, tiene la capacidad de utilizar las células fagocíticas para multiplicarse. La interacción de las micobacterias con el macrófago inicia con la unión de la bacteria (o de sus componentes) los RRPM, lo cual se traduce en la entrada de la micobacteria a la célula huésped, así como también en la activación de cascadas intracelulares que conllevan a la producción de citocinas. Las citocinas proinflamatorias como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) se producen en las etapas iniciales de la infección, atraen los neutrófilos, linfocitos y macrófagos para que fagociten los bacilos extracelulares, y además generan un foco inflamatorio. Posteriormente, los linfocitos T CD4 específicos se transforman en linfocitos Th1 bajo la influencia de IL-12 secretada por los macrófagos. Estos linfocitos tras su activación secretan otras citocinas, principalmente interferón-gamma (IFN- γ), el cual activará los macrófagos infectados, inducirá la producción de intermediarios reactivos de nitrógeno y favorecerá la eliminación de la bacteria. Sin embargo, mientras se desencadena esta respuesta inmune innata, los bacilos se van diseminando hacia los nódulos linfáticos regionales y los vasos sanguíneos. Se ha atribuido un papel importante en la resolución de la infección a las citocinas de Th1, mientras que las de células T cooperadoras tipo 2 (Th2) como la interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10) no se han asociado con la resolución de la infección, pero sí en el control del proceso inflamatorio que podría afectar al hospedero, causando hasta la muerte (23,24,25).

La orientación hacia una respuesta inmune tipo TH1 o TH2, parece estar relacionada, con la naturaleza del ligando bacteriano y/o por la vía del receptor de entrada a la célula fagocítica. Investigaciones realizadas en nuestro laboratorio estimulando células mononucleares (CMN) de individuos PPD (-) con dosis bajas y altas de *M. tuberculosis* H37Rv y sus fracciones, demostraron que las proteínas intracelulares son excelentes inductoras de TNF- α , IL-2 e IFN- γ , mientras que los polisacáridos inducen una respuesta de Th2, representada por IL-10 (26,27). También se han encontrados altos niveles de IL-8 en lavado broncoalveolar los cuales se relacionan con la presencia de células polimorfonucleares en pacientes con tuberculosis pulmonar activa (28).

La respuesta inmune celular

La respuesta inmune celular juega un papel importante en la infección por *M. tuberculosis*. Los mecanismos celulares efectores que co-adyuvan al control de la infección están dados principalmente por el macrófago y las células T (CD4 y CD8), aunque actualmente también se ha descrito que el papel de las células dendríticas juega un papel importante en la inmunología de la tuberculosis.

Células T CD4: Una vez que el bacilo ha sido degradado por procesos fago-lisosomales, el macrófago presenta los antígenos a través de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II a las células T CD4. Las células T CD4 son importantes en el control de la tuberculosis, especialmente la subclase Th1, estas células producen citocinas tales como IFN- γ que activan la actividad antimicrobiana en el macrófago. El papel de las células T CD4 ha quedado claro después de que en modelos de ratones carentes de CD4, se observó una mayor susceptibilidad de esos ratones a desarrollar tuberculosis (29,30,31). Por otro lado, pacientes infectados

con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), son más susceptibles a desarrollar tuberculosis o a presentar una reactivación cuando en etapas avanzadas de la enfermedad el número de células CD4 disminuye (32). La interacción de TCD4 a través de su CD40L con CD40 expresado sobre la superficie del macrófago y células dendríticas incrementa la presentación de antígeno, actividad co-estimuladora, induce la liberación de quimiocinas y regula respuesta inmune celular (33). Las células T CD4 pueden inducir apoptosis (FasL, principalmente) o lisis (perforinas y granzimas) de las células infectadas lo cual resulta de gran importancia en el control de la infección (34,35,36). Reportes han demostrado que las células presentadoras de antígenos pueden contribuir a un defecto en la estimulación de células T, esto a través de la producción de citocinas inmunoregulatorias tales como TGF- β , IL-6 o IL-10 (37,38,39). La falla de la eliminación de la mycobacteria, a través de mecanismos de escape desarrollados por la misma, conduce a la falta de respuesta de células T CD4.

CD8⁺ T Cells: Reportes han demostrado que la ausencia de células T CD8 afecta el control de la infección, pero pocos reportes confirman esos datos. El uso de ratones knock out (KO) para los genes de β 2 microglobulina, TAP, MHC-I y CD8 demostraron ser susceptibles a la infección por *M. tuberculosis*. Las funciones efectoras de las células T CD8 se caracterizan por la secreción de IFN- γ o por su respuesta citotóxica contra macrófagos infectados. La activación de las CD8 esta restringida por el reconocimiento de antígenos micobacterianos en el contexto de clase I (o clásica) y en el contexto de CD1 (no-clásica) en la célula presentadora de antígeno (40,41). La lisis celular mediada por células T CD8 es dependiente de las vías de las perforinas, granzimas o de Fas-FasL. Existe evidencia donde células T CD8 restringidas a CD1 y MHC-I pueden lisar células dendríticas y macrófagos humanos infectados. Lo anterior, demostró que la perforina es la responsable de formar el poro y la granzulina es la responsable de la muerte de la mycobacteria (42,43).

Biomarcadores de Susceptibilidad

La genética y el medio ambiente juegan un papel importante en la resistencia o susceptibilidad a una gran variedad de enfermedades bacteriana, virales, parasitarias u hongos. En la tuberculosis, similar a lo que ha sucedido para otras enfermedades, se han llevado a cabo estudios para conocer la existencia de moléculas o mutaciones genéticas asociadas con el desarrollo o resistencia de la enfermedad, para así buscar nuevos blancos terapéuticos. Diferentes genes del hospedero son candidatos para ser asociados con la susceptibilidad a desarrollar tuberculosis, como ejemplo de ello tenemos aquellos encontrados en HLA-DQB1, HLA-DR2, el receptor de la vitamina D, Proteína 1 de macrófago asociada con la resistencia natural (NRAMP1), TNF- α , Proteínas de unión a manosa, receptor de interferón-gamma, interleucina 10, interleucina 1a y 1b, receptor de complemento 1, ICAM 1, fucosiltransferasa 2, óxido nítrico sintasa inducible, receptores de quimiocinas, interleucina 4, interleucina 6, entre otros (44,45).

Por otro lado, en los últimos estudios se han encontrados algunos marcadores de respuesta al tratamiento uno de ellos es la IL-2 en suero y el CD14 soluble. Dichos marcadores se encuentran aumentados en pacientes con tuberculosis pulmonar activa, pero una vez que el paciente recibe tratamiento y tiene buena respuesta a él, los niveles de IL-2 y CD14 soluble disminuyen (46,47).

Se conoce hasta la actualidad que existen genes en el huésped que codifican para la resistencia al tratamiento con rifampicina, genes que producen acetiladores rápidos de la isoniacida y pirazinamida y poco se ha estudiado para otros antituberculosos como el etambutol (48). Se requiere de más revisiones al respecto para entender mejor la interacción huésped-parásito de esta enfermedad y su respuesta al tratamiento que persiste desde tiempos ancestrales y continúa siendo un problema de salud mundial.

Conclusiones

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud mundial hoy en día. Los factores celulares y solubles de la inmunidad participan conjuntamente en el control de la tuberculosis. El reconocimiento del bacilo por receptores expresados sobre las células presentadoras de antígeno, principalmente macrófagos y células dendríticas es importante para dar inicio a la activación de las células del sistema inmune. La producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α que a la vez sinergiza con el IFN γ (producido por CD4, CD8 y NK) para la activación de los intermediarios reactivos de nitrógeno, es un paso importante para la eliminación del bacilo. La genética en la tuberculosis hemos visto que juega un papel importante para desarrollar o no la enfermedad.

Resumen

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa de problema de salud mundial. Los mecanismos de defensa del huésped se encuentran principalmente en las vías respiratorias altas y bajas con sus componentes con la lisozima, lactoferrina, defensinas, catelicidinas y las proteínas surfactantes que juegan un papel importante en el control de la infección. La interacción de *Mycobacterium tuberculosis* con receptores que reconocen patrones moleculares favorecen la internalización de la micobacteria y la producción de citocinas. Las citocinas proinflamatorias, como IL-1, TNF- α , IL-12 e IL-8 son importantes en etapas tempranas de la infección. Citocinas como la IL-12 y las de origen de células CD4 Th1, como IFN- γ , son importantes en la activación de linfocitos CD4 y del mismo macrófago. La regulación del proceso inflamatorio por citocinas como IL-10 y TGF β es importante para la sobrevivencia del hospedero, pero esta debe darse en un balance para evitar la supresión del sistema inmune contra *Mycobacterium tuberculosis*. La búsqueda de biomarcadores de susceptibilidad y resistencia ha sido amplia en la tuberculosis pulmonar, pero principalmente enfocados a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Otros genes asociados con la susceptibilidad a desarrollar tuberculosis son NRAMP, receptor de vitamina D y receptor IFN- γ .

Palabras clave: Tuberculosis, citocinas, respuesta inmune celular, biomarcadores.

Abstract

Mycobacterium tuberculosis is a causative agent of tuberculosis, which is a significant health problem. Host's defense mechanisms are located in the respiratory tract, where molecules like lysozyme, lactoferrin, defensins, cathelicidins and surfactant proteins are important in the tuberculosis control. In the tuberculosis infection is necessary the interaction between *Mycobacterium tuberculosis* with pattern-recognition receptors expressed on macrophages' surface that favoring the entry of *Mycobacterium tuberculosis* into the cell and cytokines production. Proinflammatory cytokines like IL-1, TNF- α , IL-12, and IL-8 play an important role in early stage of infection. IL-12 and IFN- γ (Th1 cytokine) are important in CD4 T cell and macrophage activation. Inflammatory process in tuberculosis is immunoregulated by IL-10 and TGF β cytokines, it is important for host's survival, but it immunoregulation must permit a balance between inflammatory and immunoregulatory cytokines and avoid the immune system suppression that favoring the multiplication of mycobacteria. Susceptible or resistant biomarkers to tuberculosis disease have been extensively studying, but all them have been focus in MHC genes principally. Other genes associated with susceptible to tuberculosis diseases are NRAMP, vitamin D receptor and IFN- γ receptor.

Keywords: Tuberculosis, cytokines, cellular immune response, biomarkers.

Referencias

1. Raviglione, MC, DE Snider and A. Kochi 1995. Global Epidemiology of Tuberculosis. *JAMA*. 273(3): 220-226.
2. Guevara, A, A. Juárez, y R. Zenteno 2003. Tuberculosis y la importancia de incorporar nuevas tecnologías diagnósticas. *MEDUNAB*. 6(16): 46-51.
3. Schluger, NW and WN Rom 1998. The Host Immune Response to Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 157:679-691.
4. Guevara, A, *et al.*, *Op.cit.*
5. Lennette, EH, A. Balows, WJ Hasuler and JP Truant 1983. *Microbiología Clínica* 3 ed. México: Editorial Interamericana.
6. Comstock, GW. 1982. Epidemiology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 25(3 Pt 2):8-15.
7. *Idem.*
8. Ferguson, JS and LS Schlesinger 2000. Pulmonary surfactant in innate immunity and the pathogenesis of tuberculosis. *Tuber Lung Dis*. 80: 173-184.

9. Arnold, RR, JE Rusell, WJ Champion, M Brewer and JJ Gauthier 1982. Bactericidal activity of human lactoferrin: differentiation from the stasis of iron deprivation *Infect Immun.* 35:792-799.
10. Ganz, T. 2002. Antimicrobial polypeptides in host defense of the respiratory tract. *J Clin Invest.* 109:693-697.
11. Lehrer, RI and T. Ganz 2002. Defensins of vertebrate animals. *Curr Opin Immunol.* 14:96-102.
12. McCormack, FX and JA Whitsett 2002. The pulmonary collectins, SP-a and SP-D, orchestrate innate immunity in the lung *J Clin Invest.* 109:707-712.
13. Beharka, AA, CD Gaynor, BK Kang, DR Voelker, FX McCormack and LS Schlesinger 2002. Pulmonary surfactant protein a up-regulates activity of the mannose receptor, a pattern recognition receptor expressed on human macrophages. *J Immunol.* 169:3565-3573.
14. Weikert, LF, JP Lopez, R Abdolrasulnia, ZC Chronos, and VL Sheperd 2000. Surfactant protein A enhances mycobacterial killing by rat macrophages through a nitric oxide-dependent pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 279:L216-L223.
15. Ansel, KM, RB Harris and JG Cyster 2002. CXCL13 is required for B1 cell homing, natural antibody production, and body cavity immunity. *Immunity.* 16:67-76.
16. Schlesinger, LS. 1998. *Mycobacterium tuberculosis* and the complement system. *Trends Microbiol.* 6:47-49.
17. Ernst, JD. 1998. MINIREVIEW: Macrophage Receptors for *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 66 (4): 1277 – 1281.
18. Tailleux L, O Schwartz and JL Herrmann 2003. DC-SIGN is the major *Mycobacterium tuberculosis* receptor on human dendritic cells. *J Exp Med.* 197:121-127.
19. Schorey, JS, MC Carroll and EJ. Brown 1997. A Macrophage invasion mechanism of pathogenic mycobacteria. *Science.* 277:1091-1093.
20. Leemans, JC, S Florquin, M Heikens, ST Pals, R van der Neut, T van der Poll 2003. CD44 is a macrophage binding site for *Mycobacterium tuberculosis* that mediates macrophage recruitment and protective immunity against tuberculosis. *J Clin Invest.* 111:681-689.
21. van Crevel, R, TH Ottenhoff and JW Der Meer 2002. Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev.* 15:294-309.
22. Abel, B, N Thieblemont, VJ Quesniaux, N Brown, J Mpagi, K Miyake, F Bihl and B Ryffel 2002. Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J. Immunol.* 169(6):3155-62.
23. Reiling, N, C Holscher, A Fehrenbach, S Kroger, CJ Kirschning, S Goyert and S Ehlers 2002. Toll-like receptor (TLR)2- and TLR4-mediated pathogen recognition in resistance to airborne infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol.* 169(7):3480-4.
24. Aderem, A and DM Underhill 1999. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol.* 17 : 593-623.
25. Murray, PJ. 1999. Defining the requirements for immunological control of mycobacterial infections (Reviews). *Trends in Microbiol.* 7(9):366-372.
26. Condos, R, WN Rom, YM Liu and NW Schluger 1998. Local Immune responses correlate with presentation and outcome in tuberculosis. *Am J. Respir Crit Care Med.* 157: 729-735.

27. López-Hernández, C. 2001. Efecto de *Mycobacterium tuberculosis* y sus fracciones en la producción de citocinas. Tesis de Licenciatura. U. A. Chiapas (Chiapas, México)
28. Arce-Mendoza, A, G Arellano-Rangel, A Revol, A Rendón, M Salinas-Carmona, AG Rosas-Taraco 2004. Citocinas en lavado broncoalveolar de pacientes con tuberculosis. Medicina Universitaria. 6:88-95.
29. Muller, I, S Cobbold, H Waldmann SHE Kaufmann SHE. 1987. Impaired resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection after selective *in vivo* depletion of L3T4+ and Lyt2+ T cells. Infect. Immunol. 55: 2037–2041.
30. Orme, I and F Collins 1984. Adoptive protection of the *Mycobacteria tuberculosis*-infected lung. Cell. Immun. 84: 113– 120.
31. Orme, I and F Collins 1983. Protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection by adoptive immunotherapy. J. Exp. Med. 158: 74– 83.
32. Selwyn, PA, D Hartel, VA Lewis, EE Schoenbaum, SH Vermund, RS Klein, AT Walker and GH Freidland 1989. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. New Engl. J. Med. 320: 545– 550.
33. Campos-Neto, A, P Ovendale, T Bement, TA Koppi, WC Fanslow, MA Rossi MA and MR Alderson. 1998. CD40 ligand is not essential for the development of cell-mediated immunity and resistance to *Mycobacterium tuberculosis*. J. Immunol. 160: 2037– 2041.
34. Oddo, M, T. Renno, A Attainger, T Bakker, HR MacDonald and PRA Meylan PRA 1998. Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. J. Immunol. 160: 5448– 5454.
35. Stenger, S, R Mazzaccaro, K Uyemura, S Cho, P Barnes, J Rosat, A Sette, M Brenner, S Porcelli, B Bloom and R Modlin 1997. Differential effects of cytolytic T cell subsets on intracellular infection. Science. 276: 1684–1687.
36. Silva, CL and DB Lowrie 2000. Identification and characterization of murine cytotoxic T cells that kill *Mycobacterium tuberculosis*. Infect. Immun. 68: 3269– 3274.
37. VanHeyningen, TK, HL Collins and DG Russell 1997. IL-6 produced by macrophages infected with *Mycobacterium* species suppresses T cell responses. J. Immunol. 158: 330– 337.
38. Hirsch, CS, JJ Ellner, R Blinkhorn and Z Toossi. 1997. In vitro restoration of T cell responses in tuberculosis and augmentation of monocyte effector function against *Mycobacterium tuberculosis* by natural inhibitors of transforming growth factor beta. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 3926– 3931.
39. Rojas, RE, KN Balaji, A Subramanian and WH Boom 1999. Regulation of human CD4+ $\alpha\beta$ TCR+ and $\gamma\delta$ TCR+ T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis* by interleukin-10 and transforming growth factor β . Infect. Immun. 67: 6461– 6472.
40. Flynn, JL, MM Goldstein, KJ Triebold, B Koller and BR Bloom 1992. Major histocompatibility complex class I-restricted T cells are required for resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89: 12,013– 12,017.
41. Behar, SM, CC Dascher, MJ Grusby, CR Wang and MB Brenner 1999. Susceptibility of mice deficient in CD1D or TAP1 to infection with *Mycobacterium tuberculosis*. J. Exp. Med. 189: 1973– 1980.
42. Sousa, AO, R Mazzaccaro, DG Russell, FK Lee, OC Turner, S Hong, L Van Kaer and BR Bloom 1999. Relative contributions of distinct MHC class I-dependent cell populations in protection to tuberculosis infection in mice. Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 97: 4204– 4208.

43. Flynn, J and J Chan 2001. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 19: 93-129.
44. Bellamy, R. 1998. Genetic susceptibility to tuberculosis in human populations. *Thorax.* 53:588-593.
45. Abel, L and JL Casanova 2002. Chapter 26 "Immunogenetics of the host response to bacteria and parasites in humans" In *Immunology of Infectious Diseases.* ASM Press, Washington, D.C. 395-406.
46. Turgut, T, H Akbulut, F Deveci, C Kacar and M Hamdi Muz 2006. Serum Interleukin-2 and Neopterin Levels as Useful Markers for Treatment of Active Pulmonary Tuberculosis. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 209 (4): 321-328.
47. Pacheco, E, C Fonseca, C Montes, J Zabaleta, LF Garcia and MA Arias 2004. CD14 gene promoter polymorphism in different clinical forms of tuberculosis. *Immunol Med Microbiol.* 207-213.
48. Hardman, JG y LE Limbird 1996. *Goodman & Gilman-Las bases farmacológicas de la terapéutica* Cap. 48. Edit. Mc Graw Hill, 9ª Ed. 1227-1234.