



# **RESPUESTA INMUNE Y RESISTENCIA DEL HOSPEDERO A LA TUBERCULOSIS**

**SANTIAGO ESTRADA M.D**

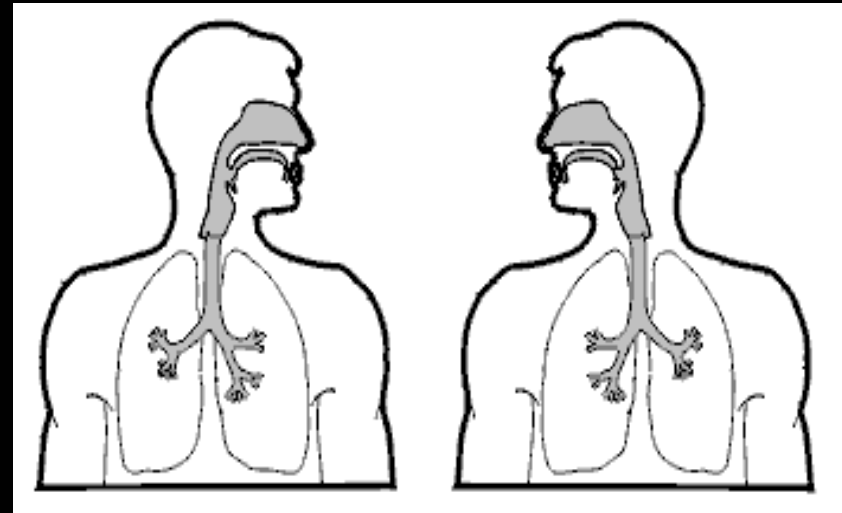
**ESPECIALISTA EN MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGIA MÉDICAS  
DIRECTOR GENERAL  
LABORATORIO CLÍNICO CONGREGACIÓN MARIANA  
PROFESOR: CES Y UPB**

**X Curso Internacional de Enfermedades Infecciosas  
XI Seminario Integral del Sida  
Marzo 16 de 2005  
Cali**



## Pregunta:

Porque si TB es la infección más diseminada en el mundo (1/3 parte de la población del mundo esta infectada), solo un 5 a 10% de esta población desarrollará la enfermedad en cualquier momento de su vida?





# ESTADIOS DE LA TB PULMONAR

## ESTADIO 1

### INHALACIÓN DEL BACILO:

EL MACRÓFAGO ALVEOLAR INGIERE EL BACILO Y A MENUDO LO DESTRUYE.

LA DESTRUCCIÓN DEPENDE DE :

- CAPACIDAD FAGOCÍTICA MICROBICIDA INTRINSECA DEL HOSPEDERO
- FACTORES DE VIRULENCIA DE LA MICOBACTERIA INGERIDA

Basados en los fundamentos de Lurie estudiados en ratones



# ESTADIOS DE LA TB PULMONAR

## ESTADIO 2

MICOBACTERIAS NO DESTRUIDAS INICIALMENTE



MULTIPLICACIÓN DE LAS MICOBACTERIAS Y DESTRUCCIÓN DEL  
MACRÓFAGO

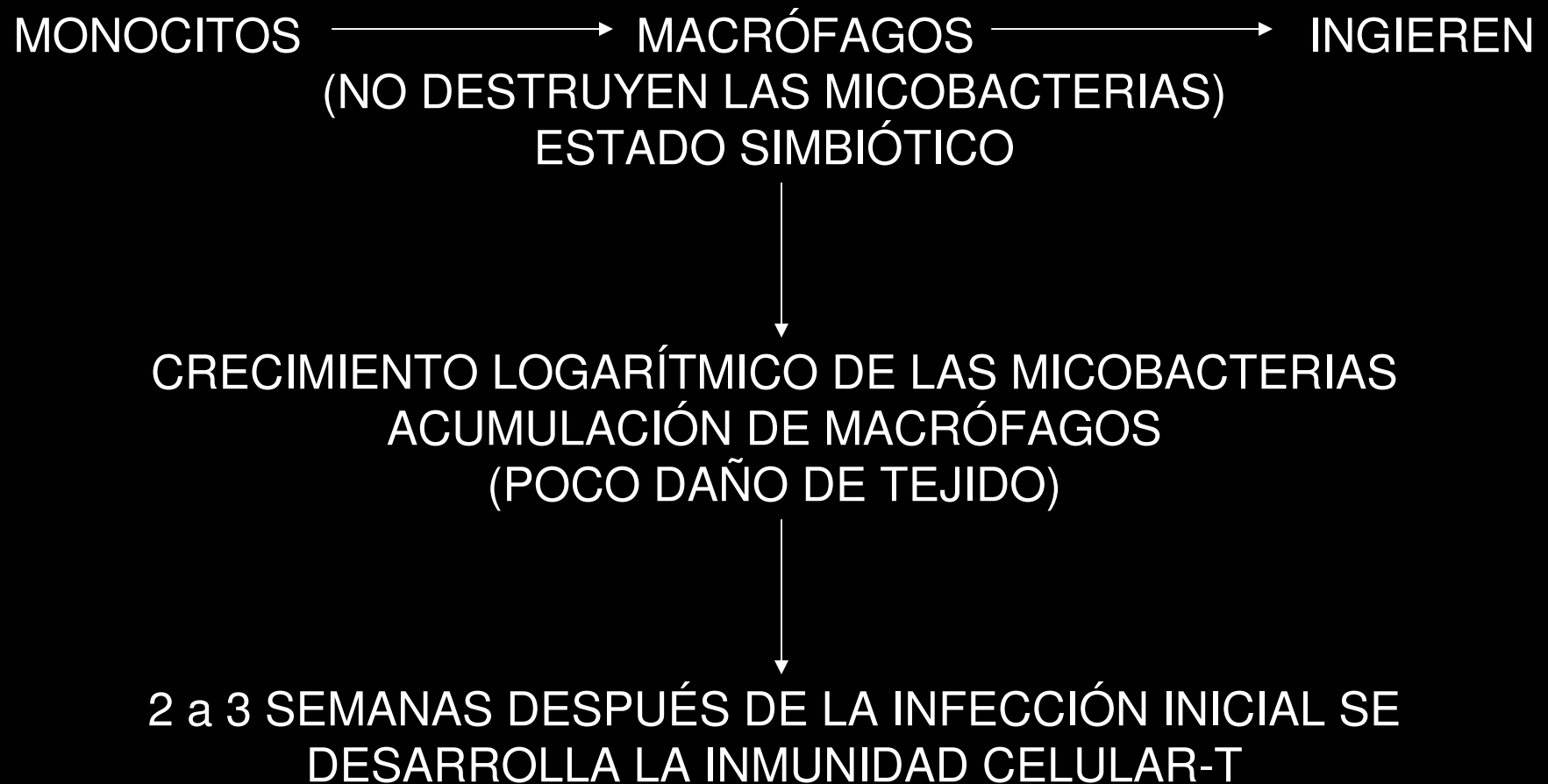


MONOCITOS DE LA SANGRE Y OTRAS CÉLULAS LLEGAN AL  
PULMÓN (ESTADIO 2)



# ESTADIOS DE LA TB PULMONAR

## ESTADIO 3





# ESTADIOS DE LA TB PULMONAR

## ESTADIO 3

LLEGAN LINFOCITOS T ANTÍGENO-ESPECÍFICOS, PROLIFERAN DENTRO DE LA LESIÓN TEMPRANA O TUBÉRCULO



MACRÓFAGOS ACTIVADOS MATARÁN LAS MICOBACTERIAS INTRACELULARES



LUEGO DE LA FASE LOGARITMICA TEMPRANA EL CRECIMIENTO BACILAR CESARÁ



# ESTADIOS DE LA TB PULMONAR

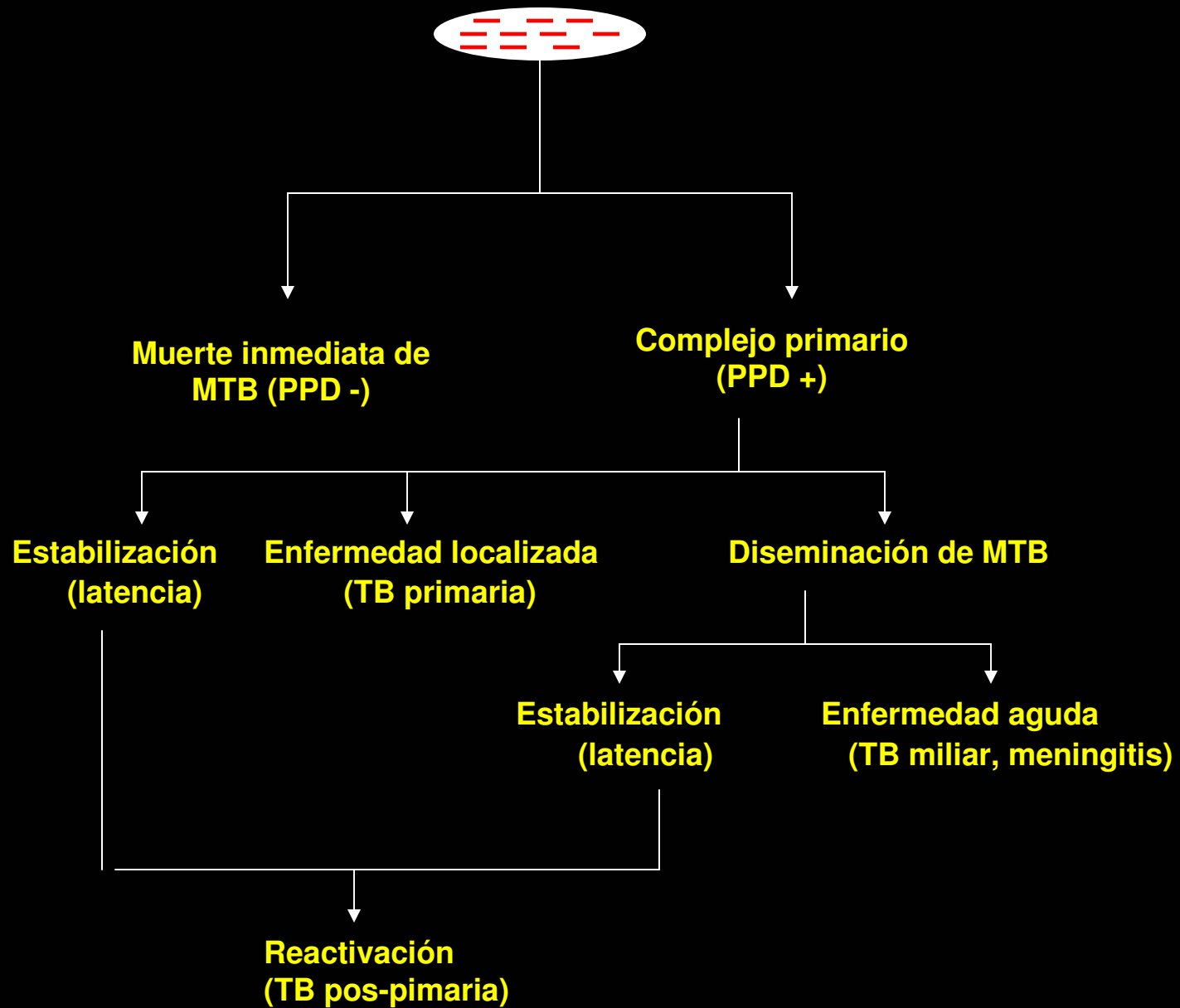
## ESTADIO 4

LA NECROSIS SÓLIDA CENTRAL EN ESTAS PRIMERAS LESIONES INHIBEN EL CRECIMIENTO EXTRACELULAR DE LA MICOBACTERIA  
(**LESIÓN ESTACIONARIA O DURMIENTE**)



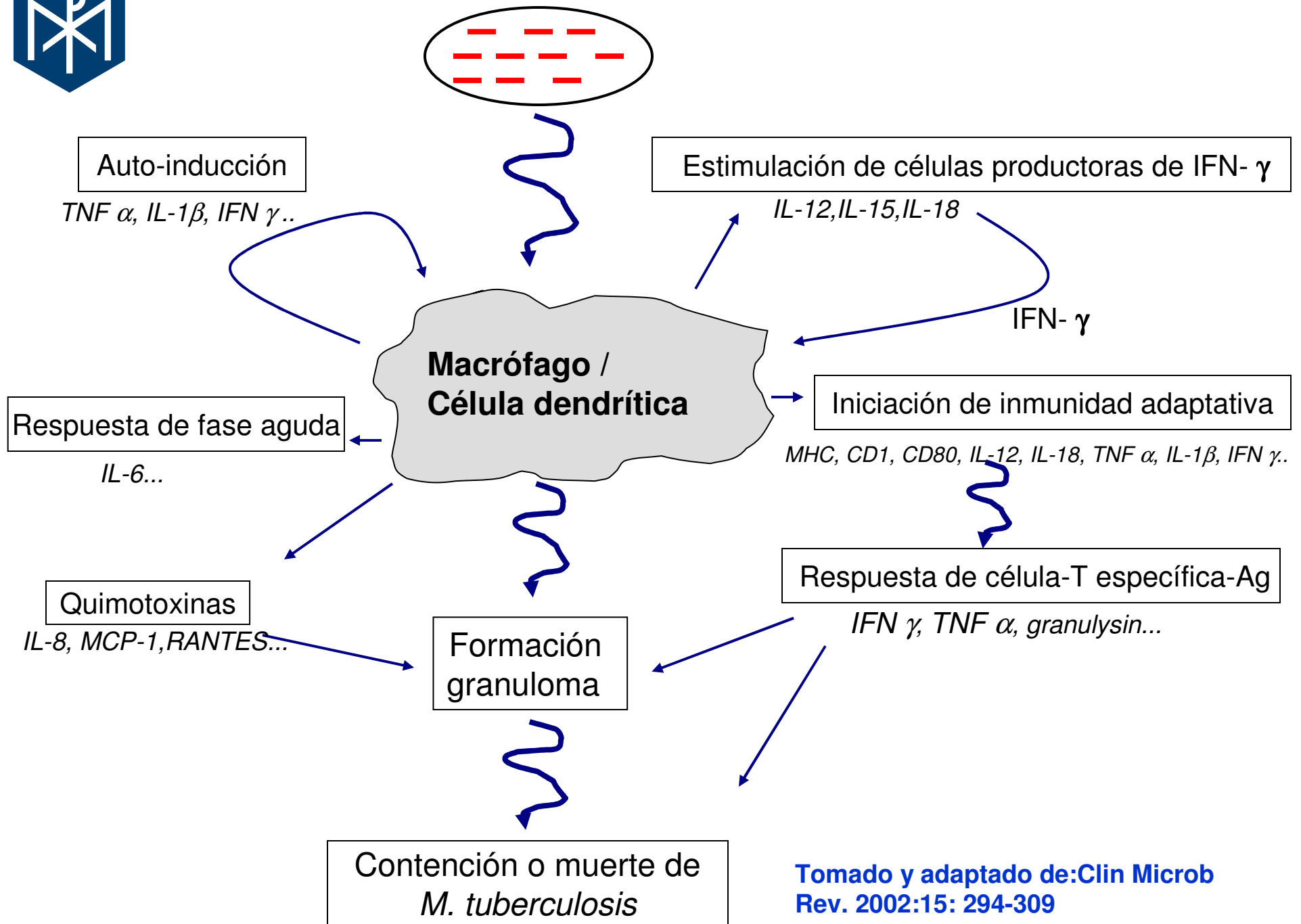
LA ENFERMEDAD PUEDE PROGRESAR Y DISEMINACIÓN HEMATÓGENA PUEDE OCURRIR DESPUÉS DE LA INFECCIÓN PRIMARIA O A LOS MESES O AÑOS DESARROLLAR UNA TUBERCULOSIS POSPRIMARIA CUANDO LAS CONDICIONES DE **VIGILANCIA INMUNE FALLAN**







# EVENTOS INMUNOLÓGICOS EN RESPUESTA AL RECONOCIMIENTO DE *M. TUBERCULOSIS*





# PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS ESTIMULADAS POR *M.* *TUBERCULOSIS*

**CITOQUINAS  
PROINFLAMATORIAS**

**TNF- $\alpha$**

**IL-1 $\beta$**

**IL-6**

**IL-12**

**IL-18 e IL-15**

**INF- $\gamma$**



## TNF- $\alpha$

- Juega un papel clave en la formación de granulomas<sup>1</sup>
- Induce la activación de los macrófagos<sup>2</sup>
- Propiedades inmunorreguladoras<sup>3</sup>

### Paciente con TB:

Está presente en el sitio de la enfermedad<sup>4</sup>

La exposición permanente a TNF- $\alpha$  puede explicar los efectos inflamatorios de fiebre y desgaste.

El deterioro clínico en la fase inicial del tratamiento se asocia a un aumento de TNF- $\alpha$  en plasma y la rápida recuperación se asocia con su disminución<sup>5</sup>.

1. J. Immunol 1996; 157: 5022-26
2. Immunol today 1999; 20: 307-312
3. Proc Natl. Acad. Sci USA. 1999; 96: 14459-453
4. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 153: 799-8045
5. AIDS. 1999; 13: 935-941



## TNF- $\alpha$

Para controlar el efecto deletéreo del TNF- $\alpha$  su producción sistemática es regulada y existen receptores solubles para el TNF- $\alpha$  los cuales bloquean su actividad cuando éste está aumentado<sup>1</sup>.

**Observación:** el uso de potentes anti TNF- $\alpha$  monoclonales en enfermedad de Crohn y artritis reumatoidea se han asociado con reactivación de TB (tanto formas miliares como extrapulmonares)<sup>2</sup>.

1 Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1328- 1331

2 N Eng J Med 2001; 345: 1098-1104



## IL-12

- Es el jugador clave en las defensas del hospedero contra MTB.

Es producida principalmente por células fagocíticas y es necesario que MTB sea fagocitada para su producción

- Induce la producción de IFN- $\gamma$
- Se ha detectado en pacientes con TB en infiltrados pulmonares, pleuritis, granulomas y linfadenitis



## IL-12

- Los receptores para IL-12 se encuentran aumentados en el sitio de la infección
- Se le ha postulado un papel protector usando modelos de ratones.
- En humanos que sufren de infecciones recurrentes por MnoTB se han detectado deficiencias genéticas para su producción y estos pacientes exhiben una capacidad reducida para producir IFN- $\gamma$





## IL-12

- Es una citoquina reguladora, la cual conecta la respuesta innata y adaptativa del hospedero a las micobacterias.
- Se considera que tienen un efecto protector principalmente a través de la inducción de IFN- $\gamma$ .



## INF- $\gamma$

Es producido por:

- Células NK y macrófagos pulmonares<sup>1</sup>
- Células T  $\gamma\delta$  y células T CD-1 durante la infección temprana<sup>2</sup>

Claramente definido su papel protector en TB<sup>3</sup>,  
primariamente en el contexto de la inmunidad  
mediada por células T (Respuesta de célula-T  
específica-Ag)<sup>4</sup>

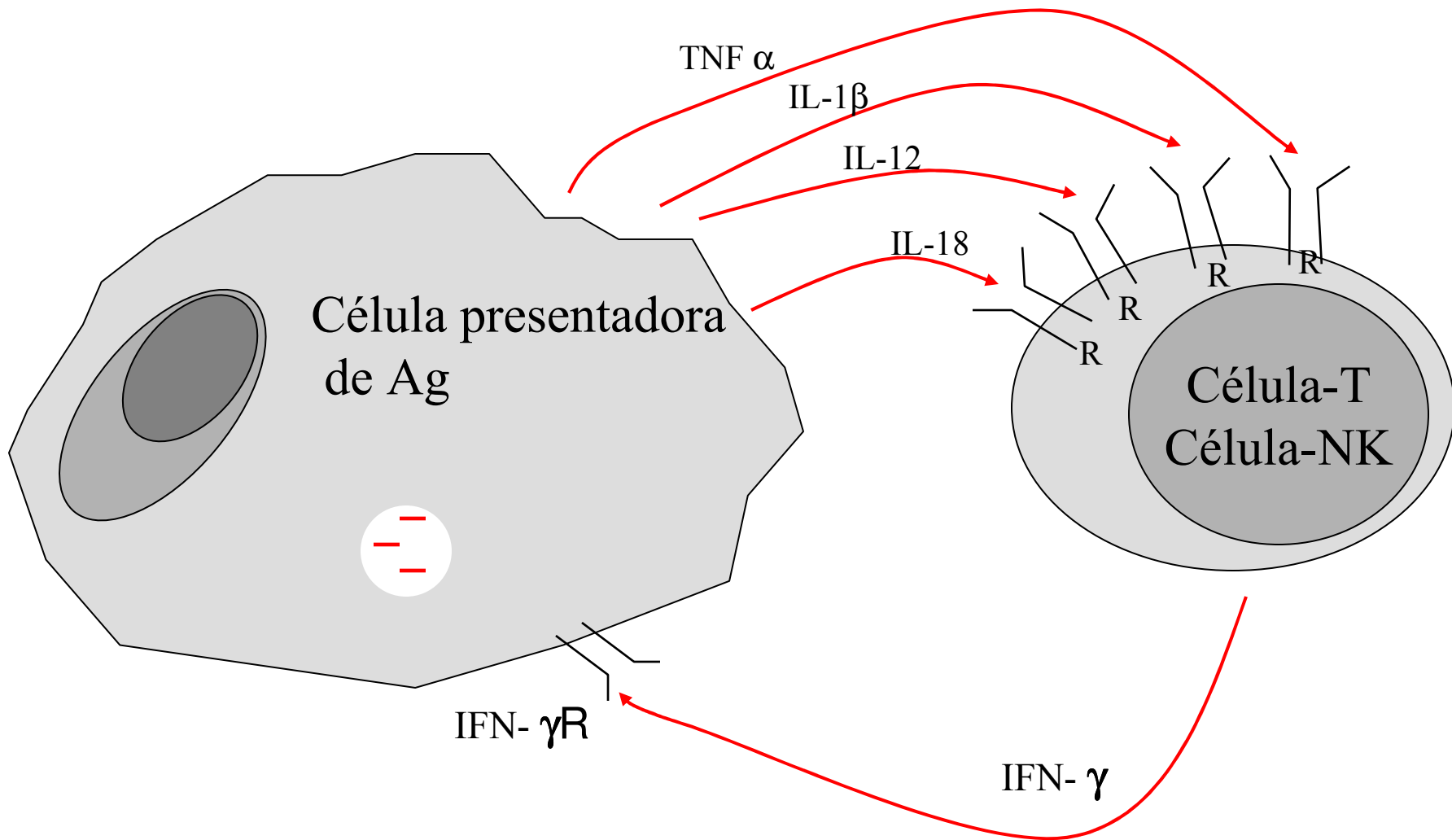
Puede ser coestimulado por IL-12 e IL-18<sup>5</sup>

1. J Immunol 1999; 163: 3642-52
2. Science 1989; 244: 713-716
3. J Exp Med 1993; 178: 2249- 2254
4. Scan J immunol 1997; 45: 115-131

- 5 J leukoc Biol 1998; 63: 650-57



# CITOQUINAS Y SUS RECEPTORES COMPROMETIDOS EN LA INMUNIDAD TIPO I EN TB





# PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS ESTIMULADAS POR *M. TUBERCULOSIS*

CITOQUINAS  
ANT-INFLAMATORIAS

IL-10

TGF $\beta$ : (Factor beta transformador  
de crecimiento)

IL-4



## IL-10

Es producida por el macrófago y linfocitos T<sup>1</sup>

En pacientes con TB

Se ha demostrado en células mononucleares circulantes, en líquido pleural y en el LBA<sup>2</sup>

Parece que induce supresión a una respuesta inmune efectiva<sup>3</sup>

1. Cytokine 2000; 12: 482-486
2. Clin Immunol. 1999; 92: 224-234
3. J. Clin Investig. 2000; 105; 1317-1325



## TGF $\beta$

Es producida monocitos y células dendríticas<sup>1</sup>

Se aumenta en TB y en el sitio de la enfermedad<sup>1,2</sup>

### En paciente con TB

Puede estar comprometido en el daño de tejidos y en fibrosis

Posee actividad sinergista con la IL-10, llevando a la supresión de INF- $\gamma$

1. Clin Inmunol. 1995; 154: 465-473
2. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 729-735
3. Clin Inmunol. Immunopathol. 1998; 87: 107-114



# PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS ESTIMULADAS POR *M.* *TUBERCULOSIS*

**CITOQUINAS QUIMOTÁCTICAS  
(QUIMOQUINAS)**

IL-8

MCP-1:

(Proteína 1 quimiotáctica de  
monocitos)

RANTES



## IL-8

Es producida por los macrófagos y células epiteliales pulmonares en presencia de *M tuberculosis*<sup>1,2</sup>

Atrae neutrófilos, linfocitos T y posiblemente monocitos

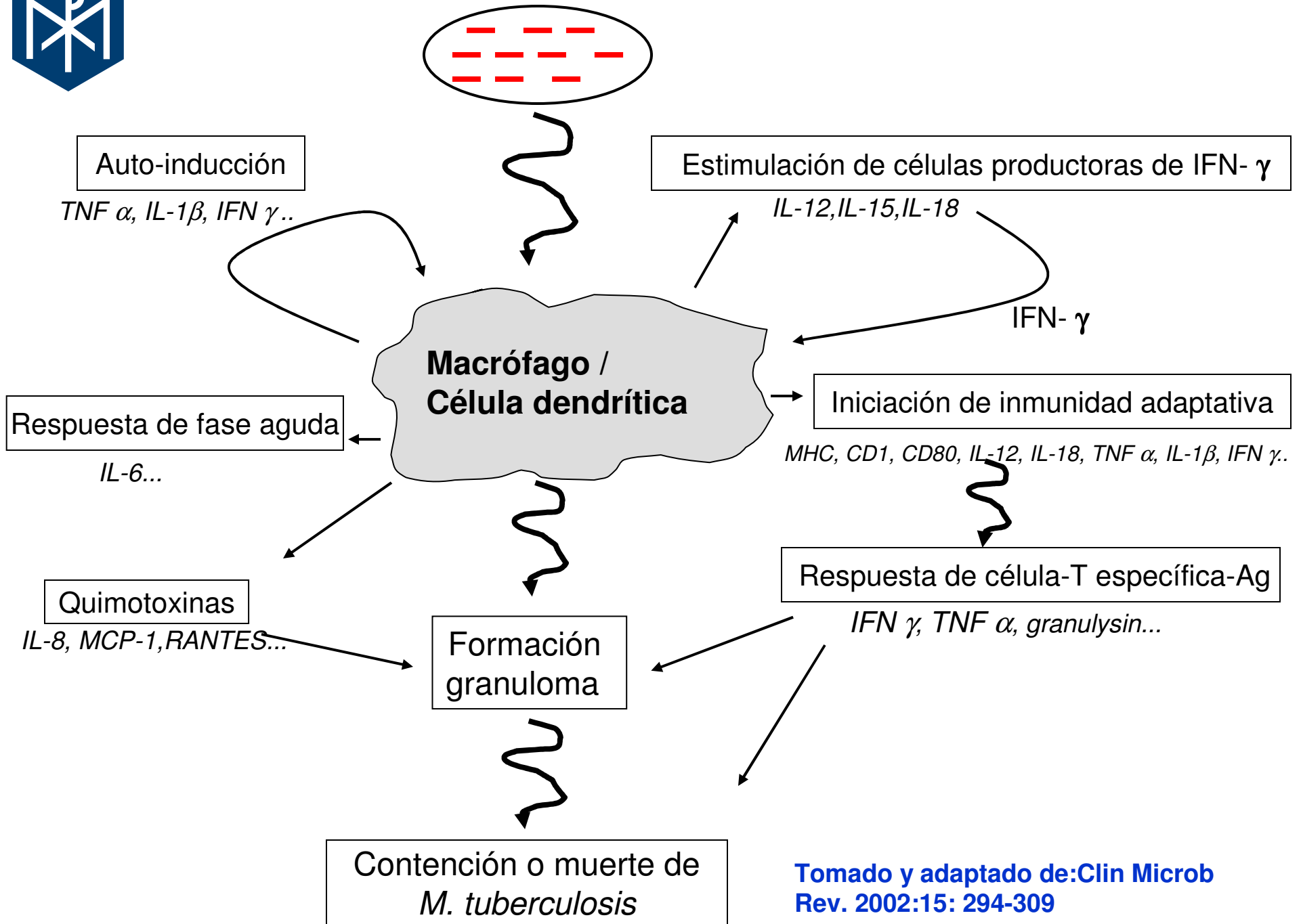
### En paciente con TB

- Se ha encontrado en LBA, nódulos linfáticos y plasma<sup>3</sup>
- En pacientes que mueren de TB se encuentra elevada<sup>4</sup>
- Después de tratamiento permanece elevada en LBA y suero<sup>4</sup>

Su papel en TB permanece sin aclarar

1. Infect Immun 1999; 67; 4295-297
2. J Immunol 1999; 163: 3936-3947
3. J Infec Dis 2000; 181: 385-389
4. Clin Exp Immunol 1995; 100: 232-238





Tomado y adaptado de: Clin Microb Rev. 2002;15: 294-309



## Pregunta:

Porque si TB es la infección más diseminada en el mundo (1/3 parte de la población del mundo esta infectada), solo un 5 a 10% de esta población desarrollará la enfermedad en cualquier momento de su vida?



## RESPUESTA:

LAS DIFERENTES MANIFESTACIONES DE LA INFECCIÓN CON *M. TUBERCULOSIS* REFLEJAN UN **BALANCE** ENTRE EL BACILO Y LOS MECANISMOS DE DEFENSA DEL HOSPEDERO.

LA CALIDAD DE LAS DEFENSAS DEL HOSPEDERO DETERMINAN EL RESULTADO FINAL.



**QUIEN NO NACE PARA  
SERVIR, NO SIRVE PARA  
VIVIR.**