

HISTORIA DE LA CIENCIA**LAS LECCIONES DE LA TUBERCULOSIS****Luis Fernando García Moreno*****RESUMEN**

García Moreno, L.F.: Las lecciones de la tuberculosis. Rev. Acad. Colomb. Cienc. **36** (139): 211-217, 2012. ISSN 0370-3908.

La historia de la ciencia muestra como los avances científicos en un área específica puede impactar el desarrollo de otras áreas del conocimiento. En este trabajo se presenta una revisión histórica sobre la forma como la investigación en tuberculosis ha permitido avanzar en el conocimiento de diferentes aspectos de la respuesta inmune, no necesariamente relacionados con esta infección. Fenómenos como el de la respuesta inmune mediada por células T, la hipersensibilidad retardada, la genética de la resistencia y susceptibilidad a las infecciones y la presentación de antígenos proteicos y no proteicos se han comprendido gracias a investigaciones realizadas en el modelo de la tuberculosis. Igualmente, las pruebas de hipersensibilidad retardada y los adyuvantes se generaron a partir de estudios en tuberculosis. Puesto que esta enfermedad continúa siendo uno de los problemas más importantes en salud pública a nivel mundial y que para lograr su control es necesario continuar investigándola en forma intensa, es predecible que los resultados de las futuras investigaciones continúen enseñándonos lecciones de impacto en otras áreas, más allá de los límites de la tuberculosis.

Palabras claves: tuberculosis, respuesta inmune, historia.

ABSTRACT

The history of science shows that the scientific advancements in a particular area may impact the development of other areas of knowledge. This work presents a historical review of the way in which research on tuberculosis has led to the discovery and better understanding of the immune response, not necessarily related to tuberculosis. Phenomena like T-cell mediated immunity, delayed hypersensitivity, genetics of the resistance and susceptibility to infections and the presentation of protein and non-protein antigens have been understood thanks to findings in the tuberculosis model. Additionally, the delayed hypersensitivity tests and the adjuvants were developed through research in tuberculosis. Given that this disease continues to be one of the major public health problems worldwide and that its control would require intensive scientific research it is possible to foresee that it will continue teaching us about important biological phenomena, even beyond the tuberculosis boundaries.

Key words: tuberculosis, immune response, history

* Profesor titular. Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina. Director Científico (e) Sede de Investigación Universitaria (SIU), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Correo electrónico: Ifgarcia@udea.edu.co

La tuberculosis ayer y hoy

La historia de la ciencia no muestra una direccionalidad en la secuencia de descubrimientos que consolidan un paradigma, ni en éstos se circunscriben al objeto de estudio inicialmente seleccionado. Uno de los elementos que permiten el avance de la ciencia es que los fenómenos naturales se repiten y los hallazgos en un determinado campo pueden extrapolarse a otro, lo que permite construir hipótesis y diseñar experimentos aplicables a otros sistemas. Así en el campo de la biomedicina, se encuentran enfermedades que si aún fuéramos capaces de erradicarlas, tendríamos que continuar estudiándolas por todo lo que ellas nos pueden enseñar. Una de estas enfermedades es la tuberculosis. Esta enfermedad es causada por la infección con *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo descubierto por Robert Koch (Figura 1) en 1882, por lo cual obtuvo el premio Nobel en 1905.



Figura 1. Robert Koch (1843-1910). Descubre el bacilo de la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*) (http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1905/koch-bio.html)

Desde entonces, los aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la infección han sido investigados intensamente; sin embargo, la tuberculosis continúa siendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, como lo demuestran los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), según los cuales en 2009 se generaron 9.4 millones de casos nuevos y 1.5 millones de muertes por tuberculosis en el mundo. Es así como se presentaron 25.753 casos nuevos diarios, 18 casos nuevos cada minuto, 4.603 muertes diarias y 191 muertes por hora.

Estas cifras indican que aún no disponemos de las herramientas diagnósticas, profilácticas y terapéuticas necesarias para su erradicación y que, adicionalmente, existen muchos aspectos fundamentales por esclarecer en la biología del patógeno y en la respuesta del hospedero. Por lo tanto, es necesario todavía emprender una mejor investigación y dedicar más recursos para lograr el control y eventualmente la erradicación de la tuberculosis. De todas maneras, es importante precisar que la investigación sobre la tuberculosis no ha sido en vano y que el conocimiento adquirido desde el hallazgo de la micobacteria, ha permitido desarrollar métodos diagnósticos y encontrar antibióticos efectivos, con los cuales se ha logrado el control parcial de la enfermedad en muchas regiones del mundo. Sin embargo, la persistencia de altas tasas de incidencia en muchos países del hemisferio, particularmente en el África sub-sahariana, India, la antigua Unión Soviética y algunos países de América Latina, así como la asociación de la tuberculosis con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), además de la emergencia de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a algunos y en ocasiones a todos los antimicobacterianos disponibles, mantienen a la tuberculosis como una de las prioridades para la salud pública a nivel mundial. En Colombia, de acuerdo a las cifras del Instituto Nacional de Salud en 2009 se reportaron 10913 casos de tuberculosis (Informe Epidemiológico Nacional 2009. Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Bogotá).

El impacto de la investigación en tuberculosis sobre otras áreas del conocimiento

El estudio de la infección causada por *M. tuberculosis* ha puesto en evidencia las complejas relaciones hospedero-patógeno que ocurren durante esta infección, convirtiéndola en un modelo para la investigación microbiológica e inmunológica de fenómenos biológicos más generales que trascienden el campo de la tuberculosis. El presente trabajo trata precisamente sobre estas lecciones logradas como resultado de las investigaciones sobre tuberculosis. Trataremos de mostrar aquellos fenómenos que se han descubierto al estudiar el modelo de la tuberculosis, particularmente aquellos que han tenido impacto en la inmunología.

Según evidencias recientes, el *Mycobacterium tuberculosis* se originó como especie en África hace aproximadamente 5 millones de años, casi simultáneamente con el *Homo sapiens*, y desde entonces lo ha acompañado en su colonización del planeta en un proceso de coevolución adaptativa (Gagneux and Small 2007), la que ha tenido como resultado que hoy, de acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud, la tercera parte de la población mundial esté infectada por el bacilo tuberculoso. Infortunadamente, a pesar del tiempo que

ambas especies han compartido, el equilibrio en la relación hospedero-parásito solo se ha logrado parcialmente y la bacteria continúa siendo patógena para su hospedero

Los postulados de Koch (1883)

Durante la segunda mitad del siglo XIX los investigadores de la escuela francesa de Louis Pasteur y de la alemana de Robert Koch, descubrieron muchos microorganismos causantes de enfermedades de gran importancia humana y veterinaria, por lo cual este periodo se ha denominado la época de oro de la microbiología. Debido al entusiasmo y expectativas que, con justificada razón, despertaron estos avances, era necesario definir un marco teórico para la demostración del carácter infeccioso de una enfermedad y su etiología por un determinado microorganismo. Este marco conceptual fue dado por los “Principios de Koch”, que aunque atribuidos al insigne investigador, parece ser que en realidad fueron postulados por Friedrich Loeffler (1852-1915), uno de sus discípulos. Estos postulados guiaron la búsqueda de los patógenos en los sitios afectados por la enfermedad, estimularon el desarrollo de medios de cultivo *in vitro* y de modelos *in vivo* en animales de experimentación que permitieran replicar la enfermedad natural; éstas premisas continúan hoy siendo fundamentales en la investigación de las enfermedades infecciosas:

Los postulados de Koch

- El patógeno debe estar presente en la lesión
- El patógeno debe ser aislado en cultivo puro
- El patógeno debe causar una enfermedad similar en animales de experimentación

Aislamiento de colonias microbianas (1881): Descubrimiento del clonaje.

Como parte de la búsqueda de medios de cultivo que permitieran cumplir con el segundo de los postulados, el aislamiento en estado puro del microorganismo, Koch se concentró en el desarrollo de medios de cultivo sólidos o semisólidos, a diferencia de Pasteur quien trabajó principalmente en medios líquidos. Estos medios sólidos le permitieron a Koch y sus discípulos el aislamiento de colonias bacterianas derivadas de una sola bacteria, lo cual en el lenguaje actual equivale al aislamiento de clonas. Es decir, que fueron Koch y sus discípulos en esa remota época quienes inventaron las primeras técnicas de clonaje.

Tuberculina (1890)

Uno de los aportes más perdurables de los estudios de Koch fue el de la tuberculina. Poco después del descubrimiento

del *M. tuberculosis*, Koch inició experimentos reinoculando cobayos previamente infectados con el bacilo y luego inoculándolos con preparaciones del caldo de cultivo en que había crecido el bacilo, una preparación que hoy se conoce como “tuberculina vieja” (OT). Inicialmente, Koch propuso utilizar la tuberculina como tratamiento para los pacientes tuberculosos, para lo cual realizó un estudio que alcanzó a incluir 1769 pacientes, pero en el que rápidamente se evidenció que la tuberculina no tenía ningún efecto terapéutico. Este estudio se considera como el primer ensayo clínico multicéntrico realizado a gran escala y pudiera ser catalogado como un precursor del moderno “translational research” (Vilaplana and Cardona 2010). Lo que si fue evidente desde estos experimentos era que la inoculación intradérmica de la tuberculina en individuos infectados generaba 48-72 horas después de su aplicación, una reacción inflamatoria local que no se presentaba en los individuos no infectados. A partir de entonces la tuberculina se ha utilizado con fines diagnósticos, principalmente en niños y en países donde no se utiliza la vacunación con *Mycobacterium bovis* BCG, con fines epidemiológicos para determinar la prevalencia de infección en una determinada población, y con fines inmunológicos para evaluar la inmunocompetencia de un individuo infectado. Sin embargo, la demostración que la inyección intradérmica de un producto microbiano induce una reacción inflamatoria tardía, hoy denominada hipersensibilidad retardada, en quienes están infectados por ese microorganismo se ha aplicado en otras enfermedades como la lepra (lepromina) leishmaniasis (Leishmania o prueba de Montenegro), toxoplasmosis (toxoplasmina), histoplasmosis (histoplasmina), e inclusive para dermatitis de contacto, entre otras. El análisis histológico de estas reacciones muestra un infiltrado linfocitario, principalmente T CD4+, y monocitos-macrófagos alrededor de las vénulas post-capilares.

La primera lección de inmunogenética

Uno de los episodios más tristes de la historia de la medicina ocurrió en Lübeck (Alemania), donde 249 niños fueron inoculados accidentalmente con *Mycobacterium tuberculosis* al utilizar un vial erróneamente marcado como *Mycobacterium bovis* BCG, bacteria no virulenta utilizada como vacuna antituberculosa. De estos niños, 76 (30.5%) murieron de tuberculosis; sin embargo, 173 (69.5%) desarrollaron lesiones menores pero 12 años después ninguno había desarrollado la enfermedad activa. Aunque a la tuberculosis se le había atribuido un componente de susceptibilidad genética, este desafortunado episodio en el que los niños recibieron una misma dosis de micobacterias virulentas, evidenció que existían individuos susceptibles y resistentes. Estudios posteriores en animales de experimentación y en humanos han confirmado que efectivamente hay varios genes que con-

trolan la respuesta inmune al *M. tuberculosis* y por ende la resistencia y la susceptibilidad a la infección y la enfermedad (Baghdadi et al. 2006; Cobat et al. 2009; Pan et al. 2005). Algunos de estos genes participan también en la respuesta a otros patógenos que comparten con el bacilo tuberculoso componentes de la respuesta inmune (Burgner et al. 2006; Quintana-Murci et al. 2007; Skamene et al. 1982). Esa primera y triste lección de inmunogenética abrió el campo de la genética de las enfermedades infecciosas, hoy ampliamente estudiada por inmunólogos y genetistas con el propósito de identificar individuos y poblaciones susceptibles en quienes implementar medidas profilácticas y de vigilancia epidemiológica que permitan una intervención temprana y eficaz.

El adyuvante completo de Freund (CFA)

En 1942 Freund y McDermott describieron el efecto de la inoculación de antígenos solubles emulsificados en aceite mineral que contenía o no *M. tuberculosis* muerto. En esa forma estos investigadores lograron incrementar significativamente la respuesta inmune, en particular para antígenos que cuando eran inoculados en soluciones acuosas se comportaban como pobres inmunógenos. La emulsión de antígeno en aceite mineral se conoce como Adyuvante incompleto de Freund (IFA) el cual se caracteriza por inducir esencialmente una respuesta de anticuerpos, mientras que la inoculación de la emulsión de antígeno en aceite mineral y *M. tuberculosis* muerto, denominada Adyuvante completo de Freund (CFA) (Figura 2), induce una respuesta principalmente celular. Desde entonces estos adyuvantes fueron una herramienta valiosísima en el estudio de la respuesta inmune a una gran variedad de antígenos en animales de experimentación, como lo demuestran las más de 10.000 citaciones del Adyuvante completo de Freund, en una búsqueda realizada recientemente en la base de datos Medline. Es preciso mencionar la utilización de estos adyuvantes para la inducción de enfermedades autoinmunes en animales con determinados acervos genéticos, al inocular antígenos propios del individuo y a los cuales normalmente el sistema inmune no responde, emulsificados en CFA, tal es el caso la encefalitis autoinmune experimental (EAE) en la cual la inoculación de algunas proteínas del sistema nervioso, como la proteína básica de la mielina emulsificada en CFA, induce una enfermedad similar a la esclerosis múltiple del humano, o la artritis inducida por adyuvante, modelo de la artritis reumatoidea (Freund et al. 1950). Estos modelos experimentales han permitido investigar en detalle la patogénesis de muchas enfermedades de importancia clínica. En el humano no es posible utilizar los adyuvantes de Freund debido a la gran reacción inflamatoria que causan; sin embargo, la utilización de sustancias que aumentan la respuesta inmune ha sido ampliamente empleada en las vacunas, principalmente el alum-

bre, y actualmente existe mucho interés en el desarrollo de nuevos adyuvantes que permitan inducir respuestas inmunes protectoras con un mínimo de efectos adversos. Inicialmente se postuló que el efecto potenciador de estos adyuvantes era causado por la liberación lenta y prolongada de los antígenos en el depósito del aceite mineral o del alumbre; hoy entendemos que la presencia del *M. tuberculosis* en el CFA estimula la respuesta inmune innata y particularmente la presentación antigénica por las células dendríticas que han recibido señales de carbohidratos y glicolípidos de la micobacteria a través sus receptores tipo Toll (TLR) (De Gregorio et al. 2009).



Figura 2. Jules Freund (1890-1960) (<http://www.laskerfoundation.org/awards/1959basic.htm>). Ampollita con Adyuvante completo de Freund (foto LFG)

Nace el concepto de inmunidad celular

Tradicionalmente la respuesta inmune se ha dividido en humoral y celular. La inmunidad humoral es la que puede transferirse por el suero de un animal inmune que contiene anticuerpos específicos contra los antígenos del microorganismo en cuestión. Este tipo de inmunidad había sido demostrada desde los experimentos clásicos de von Behring y Kitasato (1890) utilizando suero de animales inmunizados con toxina diftérica que transferían la inmunidad en forma pasiva a animales no inmunizados, terapia que aún se utiliza como tratamiento para infecciones como la difteria y el tétanos, en profilaxis de algunas infecciones y en el accidente ofídico. En otras infecciones, incluyendo la tuberculosis, la transferencia pasiva de inmunidad con suero de animales inmunes no ha podido ser demostrada en forma convincente; sin embargo, en 1942 Karl Landsteiner y Merrill Chase demostraron que la hipersensibilidad de contacto al cloruro de picrilo se podía transferir con células, y posteriormente Chase (1946) demostró que la transferencia pasiva de inmunidad antituberculosa,

medida por la respuesta a la tuberculina, era posible utilizando células de nódulos linfoides de cobayos infectados con *M. tuberculosis*. Este hallazgo permitió definir los dos tipos de inmunidad: humoral y celular; la segunda característica de la respuesta antituberculosa, pero también de otras enfermedades bacterianas, parasitarias, micóticas y virales, y aún de algunos modelos de enfermedades autoinmunes como la encefalitis autoinmune experimental (EAE), modelo de la esclerosis múltiple y el rechazo de injertos de tejidos.



Figure 3. Merrill Chase (1905-2004) (http://en.wikipedia.org/wiki/Merrill_Chase)

Hipersensibilidad tipo IV o hipersensibilidad retardada

Como ya se mencionó anteriormente, el descubrimiento de la tuberculina y posteriormente de otros preparados microbianos permitió disponer de herramientas para identificar individuos previamente infectados con *M. tuberculosis* o con el correspondiente microorganismo. Así mismo se mencionó que esta reactividad puede ser transferida de animales sensibilizados a animales sin exposición previa al microorganismo por medio de células linfoides. Estas reacciones inflamatorias retardadas fueron denominadas hipersensibilidad tipo IV por Coombs y Gell en la clásica definición de los mecanismos de daño tisular causados por la respuesta inmune (Coombs 1968). Sin embargo, la distinción entre inmunidad celular, conocida hoy como inmunidad dependiente de células T, y la hipersensibilidad retardada no era clara. Fue necesario identificar a los linfocitos diferenciados en el timo, denominados linfocitos T, como las células específicas

fundamentales en ambos fenómenos (Miller 1999) y a los macrófagos como las células efectoras no específicas involucradas también en ambos eventos. Los estudios de George Mackaness (Mackaness 1964) y otros, utilizando el modelo de la infección con *Listeria monocytogenes* demostraron que los linfocitos específicamente sensibilizados son las células que reconocen a los antígenos y las que tienen la capacidad de transferir las respuestas de los animales sensibilizados a los no sensibilizados. Por el contrario, los macrófagos son inespecíficos debido a que su capacidad antimicrobiana no es solo frente al microorganismo reconocido por linfocitos T, sino también frente a otros microorganismos no relacionados; más aún, la capacidad antimicrobiana de los macrófagos es aumentada por acción de los linfocitos. Posteriormente, Carl Nathan y John David (Nathan et al. 1971) demostraron que los linfocitos T estimulados por antígenos producen moléculas, hoy llamadas linfoquinas, capaces de activar la capacidad de los macrófagos para fagocitar e inhibir la replicación intracelular, e inclusive para matar los diferentes microorganismos, incluyendo *M. tuberculosis*.

De acuerdo con lo anterior, el concepto de Inmunidad dependiente de Células T se refiere concretamente al mecanismo por el cual los linfocitos T son capaces de proteger a un hospedero a determinado tipo de infecciones, mientras que hipersensibilidad retardada se refiere a una reacción inflamatoria que puede, inclusive, causar daño a los tejidos; y nuevamente, el modelo fundamental para explicar estos fenómenos es lo que ocurre en la tuberculosis. Después de inhalado, *M. tuberculosis* alcanza los alvéolos pulmonares donde es fagocitado por los macrófagos y las células dendríticas allí presentes. Las segundas procesan los antígenos de la micobacteria y migran a los nódulos linfoides del hilio pulmonar donde los presentan a los linfocitos T específicos. Una vez diferenciados, éstos migran al sitio en el parénquima pulmonar donde está localizada la infección y son los responsables de “organizar” una estructura conocida como granuloma, en la cual los macrófagos que contienen micobacterias fagocitadas se localizan en el centro, mientras que los linfocitos T y otras células se localizan en la periferia. En condiciones normales, los linfocitos T producen las linfoquinas necesarias para activar los macrófagos y éstos detienen la multiplicación intracelular de la bacteria, de tal manera que en estas condiciones el granuloma es una estructura de defensa. Sin embargo, cuando algo falla en estos mecanismos o cuando la bacteria es muy virulenta, los macrófagos son incapaces de controlar la replicación intracelular del patógeno y eventualmente se lisan liberando los microorganismos, los cuales van a infectar nuevas células, y también sustancias intracelulares capaces de causar daño tisular. En estas condiciones, los granulomas son estructuras responsables del daño a los tejidos y por ende de enfermedad clínica. Estos eventos

ejemplificados por la patogénesis de la tuberculosis, se presentan en muchas otras infecciones bacterianas, parasitarias y micóticas.

Presentación antigénica

Uno de los eventos más importantes de la respuesta inmune es el reconocimiento de antígenos por los Linfocitos T, los cuales como consecuencia de este reconocimiento se diferencian en células T efectoras capaces de activar otras células o de atacar directamente aquellas que expresan el antígeno, y en células T de memoria capaces de reaccionar más rápida y eficientemente en un nuevo encuentro con el antígeno. Los antígenos son presentados a los linfocitos T por las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (Major Histocompatibility Complex - MHC), las cuales se expresan en la membrana celular y unen péptidos inmunogénicos derivados de los antígenos nativos. La evidencia experimental de la presentación antigénica a los linfocitos T y de la restricción genética por parte del MHC se originó en gran parte en los estudios de Allan Rosenthal y Ethan Shevach (Rosenthal and Shevach 1973; Shevach and Rosenthal 1973), quienes infectaron con *M. tuberculosis* cobayos de dos cepas que diferían en su MHC-II y el híbrido F1 entre éstas. Adicionalmente, tomaron células adherentes de exudado peritoneal (mayoritariamente macrófagos) de cobayos no infectados y los pulsaron con tuberculina en forma de Derivado Proteico Purificado (PPD). Posteriormente, los macrófagos pulsados con PPD se cocultivaron con linfocitos T de los nódulos linfoides de los animales infectados y se determinó su respuesta proliferativa. Los resultados demostraron que los linfocitos T proliferaban cuando eran cocultivados con macrófagos de la misma cepa y de F1, pero no con macrófagos de la cepa diferente. Estos experimentos demostraron claramente que los linfocitos T CD4⁺ reconocen los antígenos sólo en macrófagos que comparten el MHC-II, evidenciando la restricción genética impuesta por el MHC y confirmando los resultados obtenidos por Rolph Zinkernagel y Peter Doherty en linfocitos T CD8 (Zinkernagel and Doherty 1975)

Reconocimiento de antígenos no proteicos

La presentación de antígenos proteicos y su restricción por el MHC-II y MHC-I a los linfocitos T CD4⁺ o CD8⁺, respectivamente, fue claramente establecida en los años 70 como se explicó anteriormente, sin embargo, la presentación y el reconocimiento de antígenos no proteicos no fue dilucidada hasta los años 90, cuando el grupo de Michael Brenner (Beckman et al. 1994) demostró que el reconocimiento de los ácidos micólicos, ácidos grasos de cadenas largas presentes en la pared de las micobacterias y de algunos otros géneros bacterianos, requiere presentación por moléculas CD1, las

cuales están relacionadas filogenéticamente por un ancestro común, con las moléculas MHC pero sin el polimorfismo de estas últimas, a poblaciones de linfocitos T que no expresan CD4 ni CD8. De tal manera que el estudio de la respuesta de los linfocitos T a los antígenos micobacterianos, proteicos o no, ha sido fundamental para comprender el fenómeno general del reconocimiento de antígenos y de sus moléculas presentadoras de ellos ubicadas en la membrana de células especializadas en esa función.

Un paradigma cuestionado

Ya hemos mencionado la dificultad de diferenciar el papel protector de la respuesta inmune celular del papel que ésta desempeña en el daño tisular que ocurre en la tuberculosis; pero siempre se ha aceptado que la respuesta inmune frente al *M. tuberculosis* estaba dirigida a inhibir su replicación. Sin embargo, investigaciones recientes del grupo de Sebastian Gagneux (Comas et al. 2010) han demostrado que los genes mejor conservados evolutivamente en *M. tuberculosis* son los que codifican los epítopes que inducen las respuestas dependientes de las células T, sugiriendo que la micobacteria se beneficia de la respuesta inmune. Este hallazgo cuestiona uno de los paradigmas fundamentales de la inmunología y permite preguntarse si una situación similar pudiera ocurrir en otras infecciones.

Conclusión

Como lo demuestran los hallazgos de las investigaciones descritas, desde su descubrimiento, el estudio del *M. tuberculosis* y su interacción con el hospedero, en situaciones clínicas o experimentales, ha permitido entender aspectos fundamentales de la respuesta inmune y ha evidenciado fenómenos inmunológicos que se han utilizado en el estudio de la tuberculosis, de otras enfermedades infecciosas, autoinmunes y en todas aquellas en las que participan los linfocitos y los macrófagos como elementos esenciales de su patogénesis. Es, por lo tanto, predecible que investigación sobre la tuberculosis requerida para lograr eventualmente su control y continúe enseñándonos sobre fenómenos biológicos de importancia más allá de los límites de esta infección.

Agradecimientos

El autor agradece a la Doctora Ángela Restrepo Moreno por la lectura crítica y sus sugerencias sobre el manuscrito

Bibliografía

Baghdadi, J. E., M. Orlova, A. Alter, B. Ranque, M. Chentoufi, F. Lazrak, M. I. Archane, J. L. Casanova, A. Benslimane, E. Schurr,

- L. Abel.** 2006. An autosomal dominant major gene confers predisposition to pulmonary tuberculosis in adults. *J. Exp. Med.* 203:1679-1684.
- Beckman, E. M., S. A. Porcelli, C. T. Morits, S. M. Behar, S. Furlong, M. B. Brenner.** 1994. Recognition of a lipid antigen by CD1-restricted ab⁺ T cells. *Nature* 372:691-694.
- Burgner, D., S. E. Jamieson, J. M. Blackwell.** 2006. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? *Lancet Infect. Dis.* 6:653-663.
- Chase, M. W.** 1946. The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity. *J. Bacteriol.* 51:643.
- Cobat, A., C. J. Gallant, L. Simkin, G. F. Black, K. Stanley, J. Hughes, T. M. Doherty, W. A. Hanekom, B. Eley, J. P. Jais, A. Boland-Auge, P. van Helden, J. L. Casanova, L. Abel, E. G. Hoal, E. Schurr, A. AlcaIs.** 2009. Two loci control tuberculin skin test reactivity in an area hyperendemic for tuberculosis. *J. Exp. Med.* 206:2583-2591.
- Comas, I., J. Chakravarti, P. M. Small, J. Galagan, S. Niemann, K. Kremer, J. D. Ernst, S. Gagneux.** 2010. Human T cell epitopes of *Mycobacterium tuberculosis* are evolutionarily hyperconserved. *Nat. Genet.* 42:498-503.
- Coombs, R. R.** 1968. Immunopathology. *Br.Med.J.* 1:597-602.
- De Gregorio, E., U. D'Oro, A. Wack.** 2009. Immunology of TLR-independent vaccine adjuvants. *Cur. Op. Immunol.* 21:339-345.
- Freund, J., M. M. Lipton, L. R. Morrison.** 1950. Demyelination in the guinea pig in chronic allergic encephalomyelitis produced by injecting guinea pig brain in oil emulsion containing a variant of mycobacterium butyricum. *Arch.Pathol.(Chic.)* 50:108-121.
- Freund, J., K. McDermott.** 1942. Sensitization to Horse Serum by Means of Adjuvants. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 49:548-553.
- Gagneux, S., P. M. Small.** 2007. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. *Lancet Infect. Dis.* 7:328-337.
- Landsteiner, K., M. W. Chase.** 1942. Experiments on Transfer of Cutaneous Sensitivity to Simple Compounds. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 49:688-690.
- Mackaness, G. B.** 1964. The immunological basis of acquired cellular resistance. *J. Exp. Med.* 120:105-120.
- Miller, J. F. A. P.** 1999. Discovering the origins of immunological competence. *Ann. Rev. Immunol.* 17:1-18.
- Nathan, C. F., M. L. Karnovsky, J. R. David.** 1971. Alterations of macrophage functions by mediators from lymphocytes. *J. Exp. Med.* 133:1356-1376.
- Pan, H., B. S. Yan, M. Rojas, Y. V. Shebzukhov, H. Zhou, L. Kobzik, D. E. Higgins, M. J. Daly, B. R. Bloom, I. Kramnik.** 2005. Ipr1 gene mediates innate immunity to tuberculosis. *Nature* 434:767-772.
- Quintana-Murci, L., A. Alcais, L. Abel, J. L. Casanova.** 2007. Immunology in natura: clinical, epidemiological and evolutionary genetics of infectious diseases. *Nat.Immunol.* 8:1165-1171.
- Rosenthal, A. S., E. M. Shevach.** 1973. Function of macrophages in antigen recognition by guinea pig T lymphocytes. I. Requirement for histocompatible macrophages and lymphocytes. *J. Exp. Med.* 138:1194-1212.
- Shevach, E. M., A. S. Rosenthal.** 1973. Function of macrophages in antigen recognition by guinea pig T lymphocytes. II. Role of the macrophage in the regulation of genetic control of the immune response. *J. Exp. Med.* 138:1213.
- Skamene, E., P. Gros, A. Forget, P. A. L. Kongshavn, C. St.Charles, B. A. Taylor.** 1982. Genetic regulation of resistance to intracellular pathogens. *Nature* 297:506-509.
- Vilaplana, C., P. J. Cardona.** 2010. Tuberculin immunotherapy: its history and lessons to be learned. *Microbes Infect* 12:99-105.
- Zinkernagel, R. M., P. C. Doherty.** 1975. H-2 compatibility requirement for T cell mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. Different cytotoxic T cell specificities are associated with structures coded for in H-2K or H-2D. *J. Exp. Med.* 141:1427.

Recibido: 29 de septiembre de 2012

Aceptado para publicación: 4 de mayo de 2012