

M. tuberculosis, un problema de salud mundial

Autor: Jorge Gómez-Carpintero Jiménez

Introducción

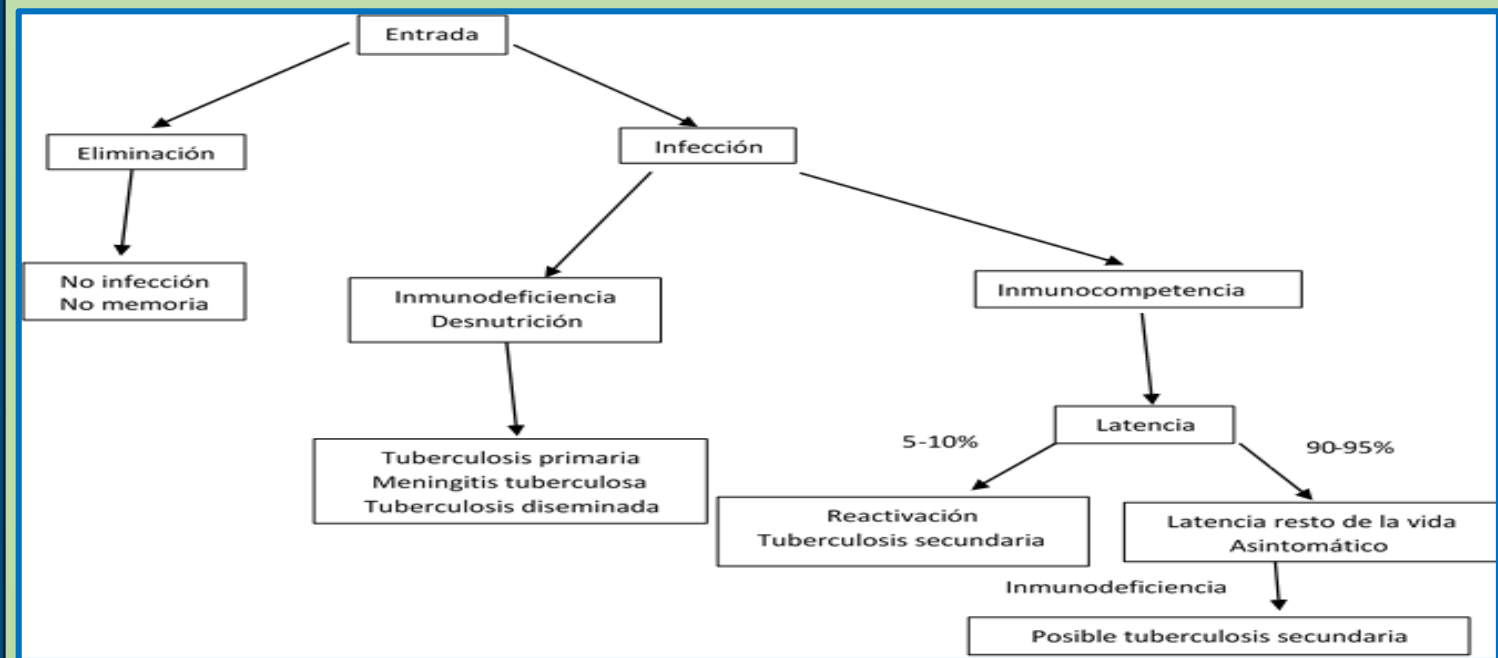
La tuberculosis es una **enfermedad pulmonar infecciosa** causada por *Mycobacterium tuberculosis*, más conocido en el mundo entero como el bacilo de Koch. Aparte de *M. tuberculosis*, la cual es la bacteria responsable de provocar el mayor número de casos de tuberculosis, hay otras especies del mismo género que también son capaces de causar la enfermedad. Estas bacterias son *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*.^[2] Durante la historia, la tuberculosis es probablemente una de las enfermedades que ha acabado con la vida de un mayor número de personas. En la antigüedad, la tuberculosis ha sido considerada una enfermedad aceptada entre la población. Mientras que la peste o la sífilis eran consideradas castigos divinos, aquellos que estaban infectados con la tuberculosis transmitían un aire bohemio y poético que resultaba, hasta cierto punto atractivo y bello. Hoy en día se estima que un tercio de la población mundial está infectada con la enfermedad y esta causa un enorme número de muertes anualmente, por lo que esta supone un problema de salud mundial de primer orden. En respuesta a ello, fundaciones como la fundación Bill y Melinda Gates o la OMS y gobiernos están realizando importantes esfuerzos económicos para tratar de erradicar esta terrible enfermedad.^[1]

Objetivos

- 1) Conocer las características de *M. tuberculosis* y de la tuberculosis y porque es hoy en día un problema de salud mundial.
- 2) Estudiar la complejidad de la interacción entre *M. tuberculosis* y el sistema inmune del hospedador, necesaria para el desarrollo de una solución al problema de salud que es la tuberculosis.
- 3) Conocer la problemática del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.
- 4) Evaluar las características de la vacuna actual y las de las nuevas vacunas que se encuentran en desarrollo y el posible rol de estas en el control y erradicación de la enfermedad.

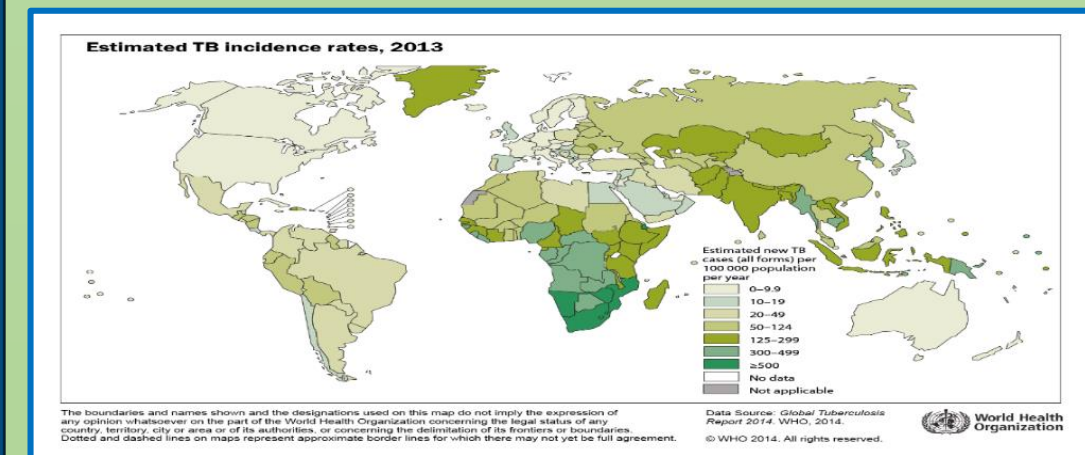
Resultados y Discusión

1.1) La inmunocompetencia del hospedador es crucial en el devenir de la enfermedad

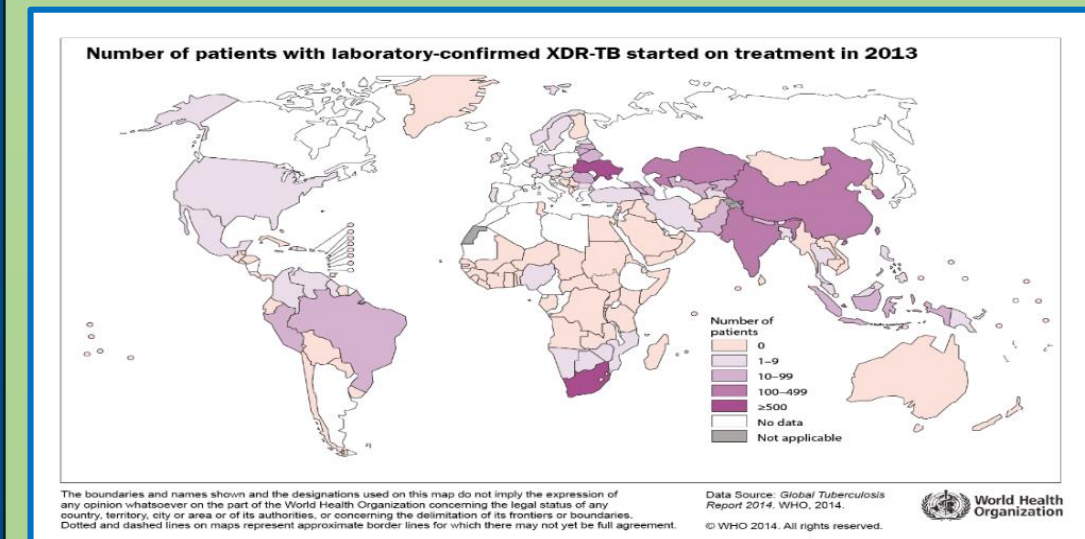


- Si la respuesta inmune innata es capaz de eliminar al patógeno durante la entrada de la enfermedad no se producirá.
- Si la respuesta inmune innata es incapaz de eliminar al patógeno se producirá la infección. Si el paciente se encuentra inmunodeprimido o desnutrido el patógeno proliferará produciendo la **tuberculosis primaria**. Esta suele progresar en un gran número de casos a una **meningitis tuberculosa** o una **tuberculosis diseminada**.
- Si el paciente es inmunocompetente, el hospedador pasará a ser un **portador asintomático**, en el cual la enfermedad no se manifestará. En un 5-10% de los casos la enfermedad se reactivará produciendo una **tuberculosis de reactivación** o **tuberculosis secundaria**.^{[2][3]}

1.2) Todos los países a año 2013 poseen casos de tuberculosis, aunque el mayor número de casos se haya en países en vías de desarrollo.



El mayor número de casos incidentes de tuberculosis se encuentra en los países en vías de desarrollo ya que es donde hay una menor concienciación acerca de la enfermedad y donde existen condiciones higiénico-sanitarias más deficientes.



El mayor número de casos de tuberculosis causados por cepas MDR y XDR es en los países asiáticos y en Sudáfrica, donde la concienciación acerca de la adherencia terapéutica es menor. Además en estos países la atención al paciente es muy deficiente no vigilando a estos para conseguir adherencia terapéutica.

- En 2013:
- **11x10⁶ enfermos** en el mundo^[4]
 - **11x10⁴ muertes** en el mundo^[4]
 - En países subdesarrollados: **mortalidad TB + VIH es el 12% del total** de muertes mundiales.^{[4][7]}
 - Países subdesarrollados responsables del mayor número de casos de TB por cepas **XDR** y **MDR**.^{[4][8]}
 - Coste asociado a diagnóstico, tratamiento y prevención: **6,3 billones de dólares**.^[4]
 - Coste en investigación: **2 billones de dólares**.^[4]
 - **Múltiples iniciativas** para erradicar la enfermedad.^[6]

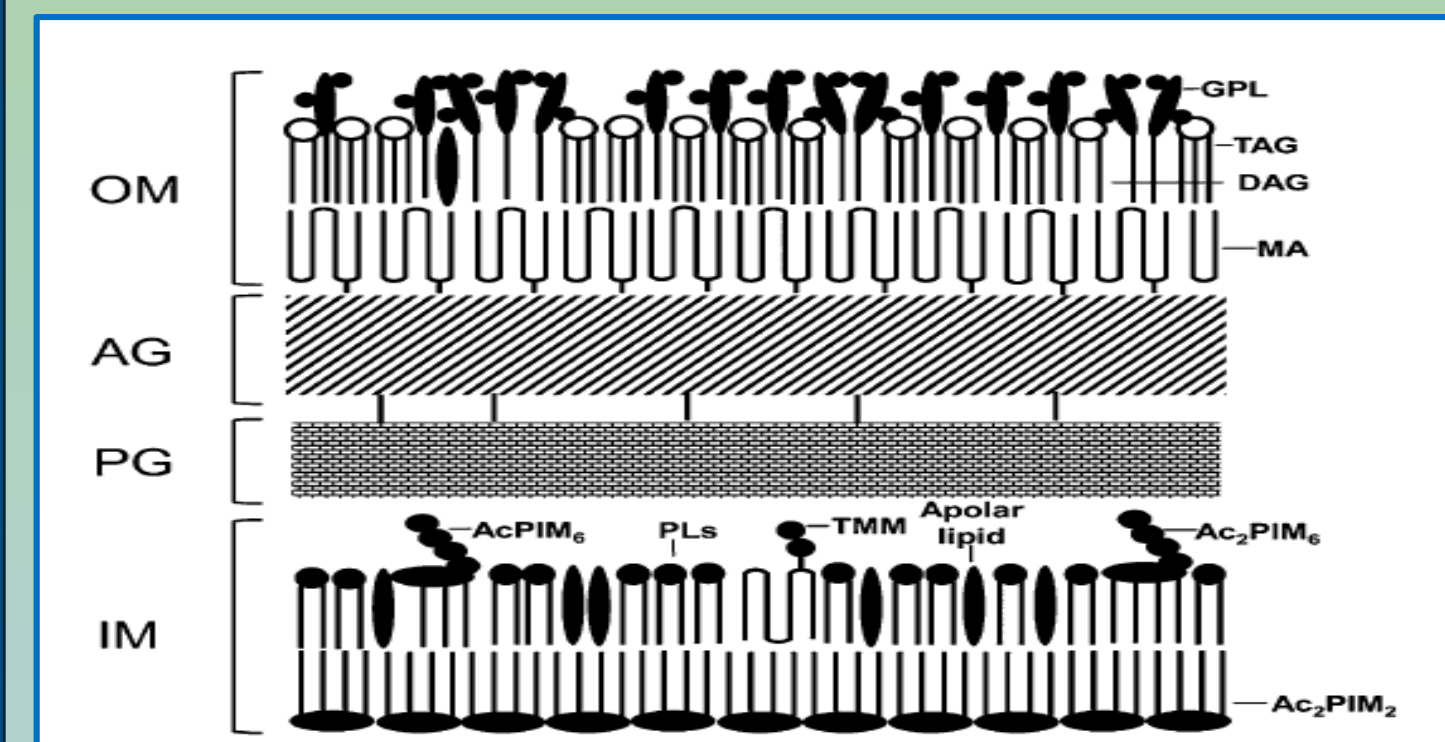


1.3) Las características de *M. tuberculosis*, y en especial su pared celular hacen de él uno de los patógenos más resistentes

- Taxonómicamente: Bacilos gram +, de la familia de las micobacterias.^{[2][3]}
- Son aerobios, no esporulados y son de crecimiento muy lento.^{[2][3][9][10]}
- Solo tiene reservorio humano.^{[2][3]}
- Transmisión vía aérea y de persona a persona.^{[2][3]}



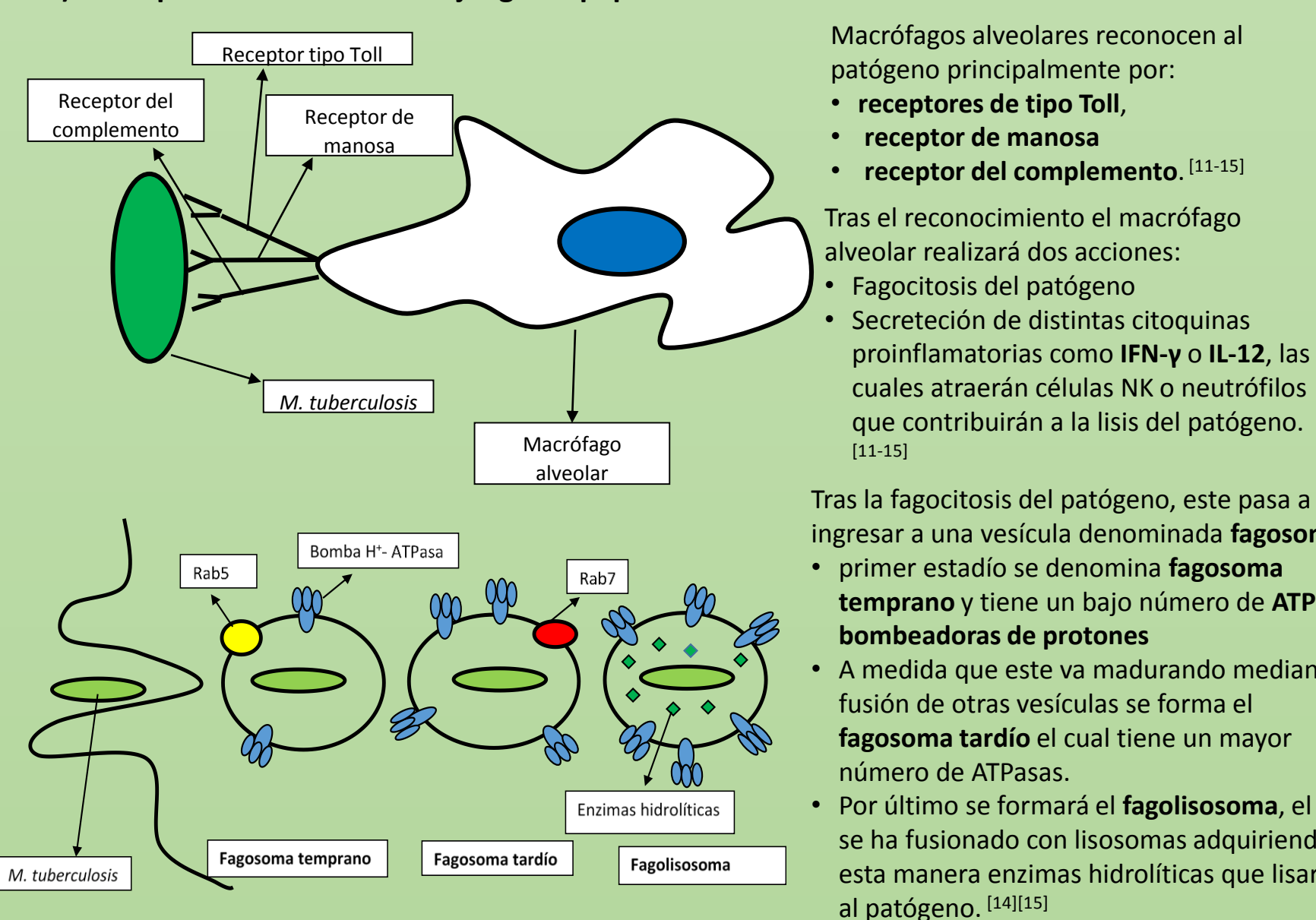
La pared celular es el principal elemento característico de *M. tuberculosis*



- La pared celular de *M. tuberculosis* difiere mucho de la pared de otras bacterias gram +.
- La capa más interna (IM) está compuesta de ácidos grasos, lípidos y glicoproteínas.
- A continuación como el resto de bacterias gram + encontramos una fina capa de **peptidoglicano**.
- La siguiente capa está constituida por **arabinogalactano**.
- Por último encontramos la membrana externa constituida por los **ácidos micólicos**, a los cuales se unen distintos diacilglicéridos y traciilglicéridos. En esta capa también podemos encontrar distintos fosfolípidos y glucosfosfolípidos como el **Lipoarabinomano (LAM)** o el **lipoarabinomano manosilado (ManLAM)**. Estos últimos compuestos son vitales para que *M. tuberculosis* pueda evadir la respuesta inmune.
- Las distintas capas de la pared celular de *M. tuberculosis* le proporcionan una resistencia excepcional a distintos agentes agresores como radicales oxidantes o antibióticos.^{[9][14]}

Esquema modificado de: Bansal-Mutalik R, Nikaido H. Mycobacterial outer membrane is a lipid bilayer and the inner membrane is unusually rich in diacyl phosphatidylcholine dimers. 2014. PNAS. 111; 13; p 4958-4963

2.1) La respuesta inmune innata juega un papel crucial en el establecimiento o no de la infección



Macrófagos alveolares reconocen al patógeno principalmente por:

- **receptores de tipo Toll,**
- **receptor de manosa**
- **receptor del complemento.**^[11-15]

Tras el reconocimiento el macrófago alveolar realizará dos acciones:

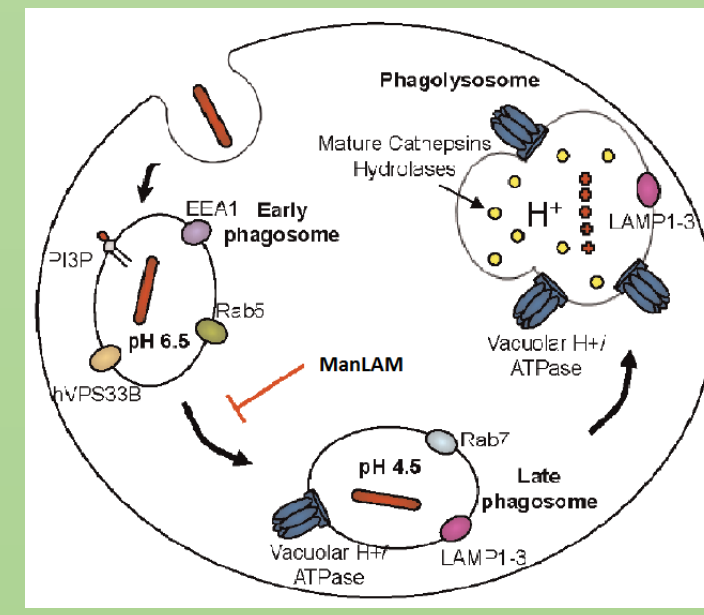
- **Fagocitosis del patógeno**
- **Secreción de distintas citoquinas proinflamatorias** como **IFN-γ** o **IL-12**, las cuales atraerán células NK o neutrófilos que contribuirán a la lisis del patógeno.^[11-15]

Tras la fagocitosis del patógeno, este pasa a ingresar a una vesícula denominada **fagosoma**.

- primer estado se denomina **fagosoma temprano** y tiene un bajo número de ATPasas bombeadoras de protones
- A medida que este va madurando mediante la fusión de otras vesículas se forma el **fagosoma tardío** el cual tiene un mayor número de ATPasas.
- Por último se formará el **fagolisosoma**, el cual se ha fusionado con lisosomas adquiriendo de esta manera enzimas hidrolíticas que lisarán al patógeno.^{[14][15]}

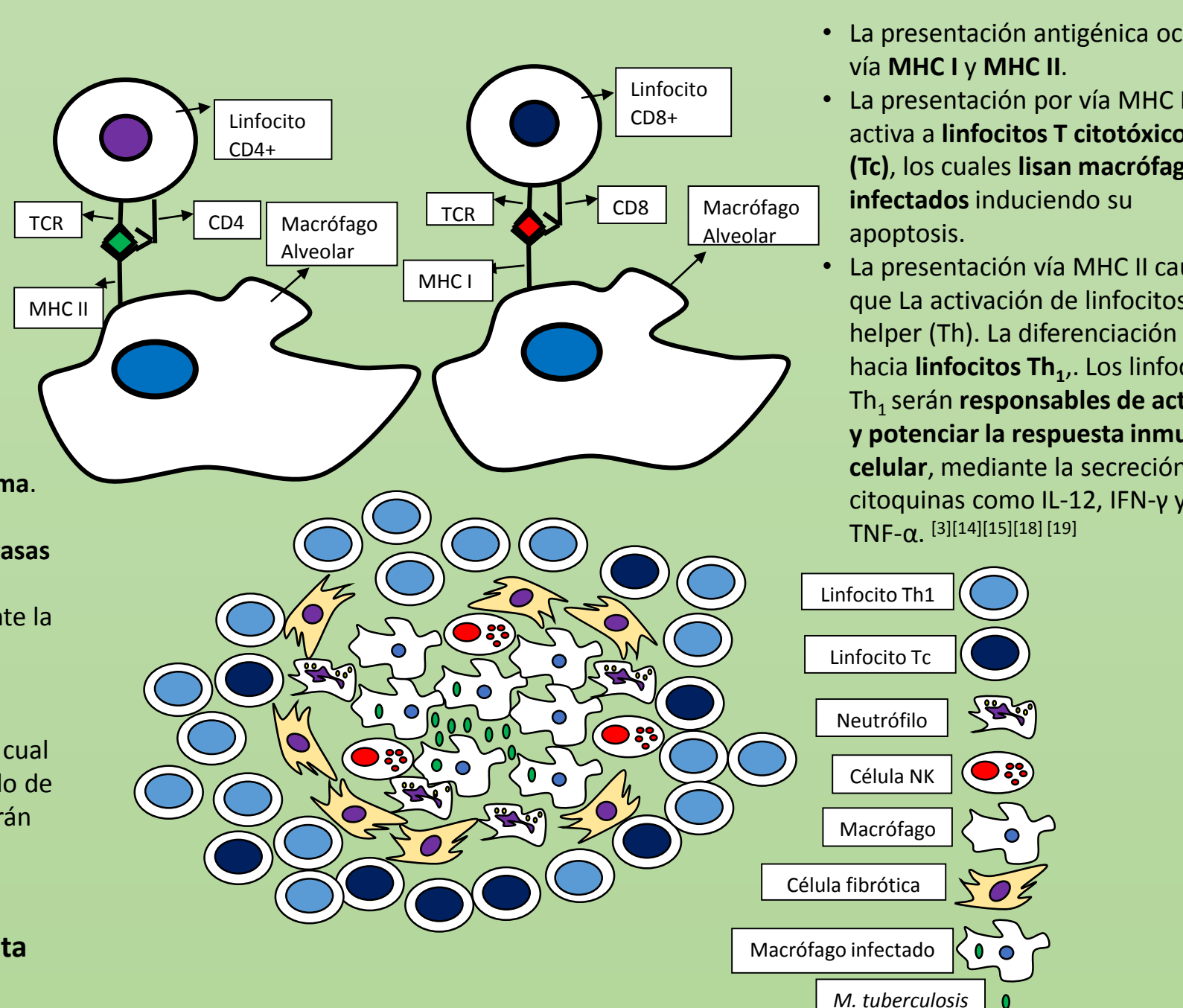
2.2) Mediante distintos mecanismos, *M. tuberculosis* es capaz de evadir la respuesta inmune innata y hacer de los macrófagos un nicho perfecto para su supervivencia

- 1) *M. tuberculosis* es capaz de **impedir la acidificación del fagosoma**. Es capaz de conseguirlo mediante la unión de **ManLAM** con el **receptor de manosa** lo que provoca una **disrupción en el tráfico intracelular normal**.^{[9][12][13][14][15][18] [20]}
- 2) La unión de **ManLAM** al TLR causa una secreción por parte del macrófago de **IL-10**, citoquina antiinflamatoria que **amortigua la respuesta inmune**.^{[9][12][13][14][15][18] [20]}
- 3) La secreción de las proteínas **ESAT-6** y **CFP-10**, dos de los principales factores de virulencia de *M. tuberculosis* hace que este pueda **escapar del fagosoma hacia el citosol**. Además estas dos proteínas provocan la **apoptosis** de los macrófagos una vez han agotado los nutrientes de estos permitiéndoles infectar nuevos macrófagos.^{[9][12][13][14][15][18] [20]}



Esquema modificado de Forrellad MA, et al. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex. 2013. Virulence. 4:1; p3-66.

2.3) La respuesta inmune adaptativa provoca que *M. tuberculosis* pase a un estado de latencia siendo capaz de permanecer así años o incluso toda la vida del hospedador



Tras la presentación antigénica, los macrófagos activados producen radicales oxidantes y nitrantes que tratan de lisar al patógeno y que a la vez dañan tejidos propios. *M. tuberculosis* es capaz de resistir a la lisis debido a su pared celular.^{[14][15][30]}

M. tuberculosis es capaz de detectar el entorno nocivo producido por la respuesta inmune adaptativa gracias al sistema sensor **PhoPR**. Tras esto induce la activación de genes como el **regulón de supervivencia de inactividad (Dos)**. Los genes activados causan detención del metabolismo central, que la fuente de energía principal pasen a ser los lípidos y un detención del metabolismo. Esto provoca que *M. tuberculosis* pase a entrar a un estado de latencia impidiendo además ser eliminado. Durante este estado, el patógeno queda encapsulado dentro de una estructura denominada **granuloma**, la cual es el resultado de la imposibilidad por parte del sistema inmune de eliminar al patógeno.^{[9][11]}

Respuesta inmune del hospedador

Factores de virulencia de *M. tuberculosis*

3.1) Las actuales medidas de diagnóstico son insuficientes para controlar la enfermedad

- Diagnóstico directo**
- Pruebas paraclínicas: visualización de cavernas por rayos X^{[9][1]}
 - Baciloscopia:
 - Toma de muestra
 - Tinción del esputo
 - Cultivo
 - Determinación de antibiograma^{[2][3]}
- Diagnóstico indirecto**
- Mantoux
 - Inoculación de antígenos de *M. tuberculosis*
 - Producción de reacción de hipersensibilidad tipo IV.
 - Tamaño de inflamación determina positividad
 - **Alto número de falsos positivos**^{[2][9][15][22]}
 - IGRA
 - Medición de la concentración de IFN-γ.
 - Exposición a los linfocitos T a antígenos de *M. tuberculosis*
 - Más fiable que Mantoux
 - **Coste muy elevado**^{[2][9][15][22]}
- Solo útil cuando la enfermedad está instaurada



3.2) El desarrollo de resistencias hace que los tratamientos frente a la enfermedad sean cada vez menos efectivos

- Esencial para curar la enfermedad
 - Combinaciones de dos o más fármacos
 - Objetivo: Evitar aparición de mutantes resistentes^{[2][15]}
- Fármacos utilizados:**
- **Rifampicina**
 - **Isoniazida**
 - **Pirazinamida**
 - **Etambutol**
 - **Estreptomina**^{[2][15]}
- Problemas del tratamiento:
1. Larga duración
 2. Toxicidad^{[2][15]}
- Falta de adherencia terapéutica
- Aparición de cepas MDR y XDR**

4.1) Por sus características, la vacuna actual es incapaz de detener la progresión de la enfermedad en el mundo

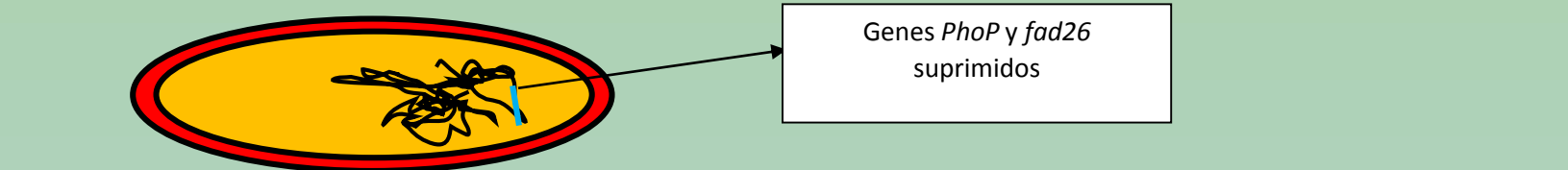
- BCG (Bacilo de Calmette-Guerin)
 - Cepa atenuada de *M. bovis*
 - Obtenida mediante subcultivos de cepa aislada de *M. bovis*
 - Creación de cepa mutante mediante mutación espontánea (no dirigida)
 - Única vacuna comercializada en la actualidad
 - Solamente usada en países con alta incidencia (tercer mundo).
 - Eficaz en la prevención de tuberculosis diseminada y meningitis tuberculosa
 - Alta protección frente a la enfermedad en niños
 - Muy Segura
 - **Protección variable en adultos**
 - **Memoria inmune desaparece con el tiempo**^[23-25]
- Necesidad de una nueva vacuna**

4.2) Para el desarrollo de nuevas vacunas se han seguido distintas estrategias alternativas, y para la comercialización de estas son necesarios varios años de ensayos clínicos para demostrar su seguridad y eficacia.

- 1) **Vacuna de subunidades**
 - Antígeno de pared de *M. tuberculosis*.
 - Se administra el antígeno junto a un adyuvante
 - O se inserta el gen que lo codifica en un virus para crear un virus recombinante.^{[23][24]}
- 2) **Vacuna viva recombinante**
 - Bacilo de la BCG (cepa atenuada de *M. bovis*).
 - Inserción de un gen heterólogo que aumenta la eficacia protectora de la vacuna.^{[23][24]}
- 3) **Vacuna viva atenuada**
 - Cepa virulenta de *M. tuberculosis*.
 - Eliminación de genes esenciales para la virulencia desde un punto de vista racional.^{[23][24]}
 - Mutante dirigido.^{[23][24]}

4.3) La vacuna MTBVAC, por su diseño alternativo y los resultados obtenidos en la fase preclínica es una de las vacunas con mayor potencial para sustituir a la BCG.

- Se parte de una cepa virulenta de *M. tuberculosis*
- Deleción en primer lugar del gen **PhoP**, responsable de múltiples funciones para la virulencia como la síntesis de **Esat-6** y **CFP-10** o la regulación del paso al estado de latencia
- Deleción en segundo lugar de **fad26**, responsable de la síntesis de **DIMs** esenciales para la resistencia del patógeno al medio oxidante.
- Vacuna en fase preclínica: eficacia protectora superior a la BCG y segura en animales
- En fase I de ensayos clínicos^{[23] [29][30] [30] [31] [32]}



4.4) Hay otras vacunas que se encuentran en fases avanzadas de los ensayos clínicos y que también son candidatos con alto potencial para mejorar la eficacia de la vacuna actual.

- Vacuna M72 + AS01**
- Vacuna de subunidades
 - Consiste en la administración del antígeno M72 de junto con el adyuvante AS01.
 - La proteína M72 es una proteína de fusión entre los antígenos Mtb32A y Mtb39A de *M. tuberculosis*
 - AS01 es un adyuvante consistente en la unión de distintos inmunostimulantes.
 - Actualmente en fase Ib de los ensayos clínicos^{[24][25][26]}
- Vacuna VPM 1002**
- Vacuna viva recombinante
 - Consiste en la inserción del gen codificante de la proteína LLO de *L. monocytogenes* en la BCG.
 - Esta proteína aumenta el escape al citosol de la BCG, lo que aumenta la presentación antigénica vía MHC I a linfocitos CD8+, consiguiendo una mejor eficacia protectora.
 - Actualmente se encuentra en fase Ib.^{[24][25][26]}

Conclusiones

1. *M. tuberculosis* presenta una resistencia y una estructura que hacen que la tuberculosis sea una enfermedad muy difícil de manejar y que a día de hoy sigue siendo un problema de salud mundial de importancia primordial.
2. *M. tuberculosis* es capaz de evadir y resistir la respuesta inmune a distintos niveles y manipularla para hacer de un entorno hostil para cualquier patógeno un lugar perfecto para su supervivencia.
3. Las actuales medidas de diagnóstico y tratamiento son insuficientes para controlar la enfermedad debido a sus características y es necesario dirigir los esfuerzos en otro tipo de medidas.
4. El desarrollo de vacunas parece ser el único método para erradicar la enfermedad. Hay múltiples candidatos a ser la vacuna que lo consiga pero es necesaria más investigación e inversión económica para encontrar la solución a este problema de salud mundial.

Bibliografía

Bibliografía referida en el texto.