

35 Polimorfismos de citoquinas en tuberculosis

Marcela Henao¹, Sara Paris², Luis Fernando García²

PALABRAS CLAVE

POLIMORFISMOS
CITOQUINAS
TUBERCULOSIS

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Las citoquinas desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmune antimicobacteriana, en el desarrollo de la enfermedad, el daño tisular, el tipo de enfermedad y los defectos inmunológicos asociados a la tuberculosis (TB). El IFN γ y el TNF α están asociados con la activación del macrófago y por lo tanto con aumento de la capacidad antimicobacteriana, mientras la IL-10 y el TGF β tienen efectos opuestos, como citoquinas desactivadoras de los macrófagos. En pacientes con TB hay disminución de la producción de IFN γ por parte de los linfocitos en respuesta a antígenos micobacterianos e incremento en la producción de TGF β e IL-10. Por muchos años se ha sospechado la influencia de factores genéticos en la resistencia/susceptibilidad a la tuberculosis (TB). Estudios recientes muestran que la producción de citoquinas está regulada genéticamente: polimorfismos, muchos de ellos localizados en las regiones promotoras, han sido reportados para TNF α , IFN γ , IL-10, IL-1 β y TGF β y se correlacionan con los niveles de producción de estas citoquinas. Por lo tanto esas variaciones genéticas podrían tener consecuencias funcionales y clínicas.

Con este trabajo se pretende estudiar la asociación de polimorfismos en los genes que codifican para citoquinas y la resistencia/susceptibilidad a la tuberculosis, y así mismo con las diferentes formas clínicas de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Cien pacientes con diagnóstico bacteriológico de TB pulmonar, 50 pacientes con TB pleural y 50 con TB miliar. Como controles se estudiarán 200 individuos sanos de la población general.

Se obtendrá DNA por medio de la técnica de "salting-out". La genotipificación será realizada por medio de PCR-ARMS (*Amplification Refractory Mutation System*), siguiendo la técnica descrita por Perrey y colaboradores.

Se cultivarán mononucleares circulantes en presencia de PPD como estímulo específico y de PHA y LPS como no específicos para determinar por ELISA la producción de citoquinas *in vitro*.

Hasta el momento se han colectado 60 pacientes y 42 controles.

RESULTADOS ESPERADOS

Nuestra hipótesis es que la baja producción de citoquinas activadoras y/o alta producción de citoquinas desactivadoras de los macrófagos se asocia con las formas diseminadas de la TB, mientras que lo contrario se asocia con formas localizadas como la TB pleural.

BIBLIOGRAFÍA

1. PERREY CV, PRAVICA PJ, SINNOTT IV, et al. Genotyping for polymorphisms in interferon-gamma, interleukin-10, transforming growth factor-beta 1 and tumor necrosis factor-alpha genes: a technical report. *Transpl Immunol* 1998; 6: 193.
2. WILKINSON RJ, PATEL P, LLEWELYN M, HIRSCH CS, PASVOL G, SNOUNOU G, DAVIDSON RN, TOOSI Z. Influence of polymorphism in the genes for the Interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1b in tuberculosis. *J Exp Med* 1999; 189: 1.863.
3. CABRERA M, SHAW M, SHARPLES C, WILLIAMS H, CASTES M, CONVIT J, BLACKWELL JM. Polymorphisms in tumor necrosis factor genes associated with mucocutaneous leishmaniasis. *J Exp Med* 1995; 182: 1.259.

Grupo de Inmunología celular e Inmunogenética. GICIG.

¹ Estudiante de Maestría, Postgrado en Ciencias Básicas Biomédicas

² Profesores, GICIG, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

36 Tuberculosis meningea: desarrollo de inmunoensayos para detección de anticuerpos específicos y su potencial uso diagnóstico

Paula A. Pino¹, Mitchel Volcy², Andrés F. Franco², Ángela M. Guzmán¹, Jaime Robledo¹, Carlos S. Uribe², María L. Gennaro³, Blanca I. Restrepo¹

PALABRAS CLAVE

TUBERCULOSIS MENINGEA
ANTICUERPOS
DIAGNÓSTICO
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS
MENINGITIS SUBAGUDA/CRÓNICA

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En el mundo y en Colombia la tuberculosis meningea (TBM) es la causa más frecuente de las meningitis crónicas (1,2). Las características clínicas y los hallazgos de laboratorio la sugieren pero no la confirman, requiriéndose el cultivo que es demorado y de baja sensibilidad (2). La detección de anticuerpos contra una combinación de antígenos podría contribuir al diagnóstico (3). Para evaluarlo, nuestro objetivo fue determinar la utilidad diagnóstica de la detección de anticuerpos específicos para *Mycobacterium tuberculosis* en líquido cefalorraquídeo (LCR).

METODOLOGÍA

Se estudiaron 35 adultos con signos, síntomas y alteraciones en el LCR compatibles con meningitis subaguda/crónica. Con el LCR se realizó directo, cultivo de micobacterias y un ELISA para anticuerpos dirigidos contra antígenos secretados por el germen y 4 proteínas recombinantes: ESAT-6, alfa-cristalina, proteínas de 19 KDa y 38 KDa. Como control se evaluaron los LCR de pacientes con meningitis aguda e individuos asintomáticos.

RESULTADOS

Se estudiaron 16 pacientes con TBM confirmada (cultivo), 7 con TBM probable (directo positivo y cultivo negativo, antecedentes de contacto directo con individuos tuberculosos y/o respuesta a terapia antituberculosa), 12 controles de especificidad con meningitis de etiología diferente a tuberculosis, 6 con meningitis aguda y 12 con LCR normal. Los títulos de anticuerpos fueron muy heterogéneos. Sin embargo, el grupo con TBM confirmada presentó los títulos más altos, aunque uno de los factores que afectó la presentación de títulos bajos fue la coinfección con VIH. Los demás grupos también anotaron diferencias en títulos: los más altos correspondieron a meningitis subaguda/crónica, seguidos por los de meningitis aguda y con LCR normal.

DISCUSIÓN

Los títulos de anticuerpos fueron variables aun dentro del grupo con TBM confirmada. En los individuos con VIH, la detección de anticuerpos no parece ser útil, probablemente por la ausencia de una respuesta humoral. Aunque el grupo de pacientes con TBM confirmada presentó los títulos más altos, la interpretación de esta prueba es compleja ya que algunos individuos con otra etiología también presentaron títulos altos. Al presente se están estudiando los factores que pudieran influir sobre la presencia e intensidad de la respuesta humoral en el LCR de los pacientes con TBM.

BIBLIOGRAFÍA

1. SÁNCHEZ E, PARDO R, CABALLERO A. Meningitis tuberculosa, un Vistazo a un viejo problema. Conclusiones del primer seminario sobre Neurotuberculosis. *Acta Neurológica Colombiana*, 1992; 8: 143-150.
2. NORRIS AH, BUCKLEY RM. Central Nervous System Tuberculosis. En: ROSSMAN MD, MacGREGOR RR. Tuberculosis: Clinical management and new challenges. New York: McGraw-Hill Inc. 1995.
3. GENNARO ML. Immunologic diagnosis of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (Suppl 3): S243-246.

¹ Corporación para Investigaciones Biológicas (C.I.B.).

² Hospital Universitario San Vicente de Paul, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

³ Public Health Research Institute, New York, USA
tierrapino@hotmail.com