

Figura 11. Porcentaje de células e IMF con que se expresan CCR5 y CXCR4 en pacientes infectados con VIH en la región de linfocitos.

Tabla 5. Comparación del porcentaje de células positivas e IMF para cada uno de los receptores / co-receptores en la región de linfocitos.

Receptor/ Co-receptor	% Células en la Región de Linfocitos (CD14 negativa)					
	Control	VIH	TBP	TBEP	TB MDR	VIH-TB
CD11c	25.4 ± 7.22	32.9 ± 19.89	38.5 ± 23.02	30.2 ± 16.10	27.5 ± 15.69	28.8 ± 25.0
CD40	20.6 ± 7.29	39.8 ± 12.36	20.5 ± 7.80	20.6 ± 5.59	14.0 ± 5.88	21.4 ± 20.1
CCR5	21.1 ± 8.11	28.3 ± 11.02	37.6 ± 12.18	22.2 ± 9.76	11.1 ± 10.43	30.3 ± 9.1
CXCR4	86.1 ± 14.7	66.6 ± 18.10	85.0 ± 14.80	87.4 ± 13.10	76.7 ± 18.50	88.2 ± 4.8
		IMF en la Región de Linfocitos				
CD11c	31.7 ± 7.9	35.3 ± 15.6	29.1 ± 9.3	26.4 ± 8.8	18.9 ± 3.8	28.4 ± 5.4
CD40	49.4 ± 7.6	44.2 ± 14.9	54.9 ± 14.3	51.4 ± 11.5	36.4 ± 6.9	53.1 ± 5.1
CCR5	42.5 ± 12.3	27.6 ± 10.1	39.5 ± 9.1	35.8 ± 8.3	26.3 ± 15.9	33.6 ± 4.5
CXCR4	99.4 ± 21.7	49.3 ± 11.3	79.3 ± 13.9	84.8 ± 19.0	67.0 ± 43.1	169.1 ± 118.6

* Desviación Estándar

9.3 Expresión de receptores empleados por micobacterias y VIH en la región de monocitos/granulocitos.

La IMF de la molécula CD11c, disminuye en los pacientes con TBMDR ($p = 0.0021$). Al analizar los grupos de TB se encontró disminuida en los grupos de TBEP y TBMDR ($p = 0.015$ y $p = 0.0128$, respectivamente). mientras la IMF de CD14 aumenta en los pacientes con TBP ($p = 0.0183$), TBEP ($p = 0.0221$) y TBMDR ($p = 0.0128$). El grupo de VIH incrementó el porcentaje de células y la IMF de CD40 ($p = 0.0183$), contrario a los tres subgrupos de TB, los cuales mostraron una disminución, TBP ($p = 0.0448$), TBEP ($p = 0.0083$) y TBMDR ($p = 0.0029$), respectivamente. Los pacientes con VIH incrementan el porcentaje de células que expresan la molécula CCR5 ($p = 0.0317$), mientras los pacientes con TB no existe diferencia significativa, pero al realizar el análisis por grupos separados es notorio un incremento significativo en el grupo de TBP ($p = 0.0448$). Finalmente, la molécula CXCR4 obtuvo una IMF mayor en los pacientes con TBP ($p = 0.0183$). Datos mostrados en la tabla 6.

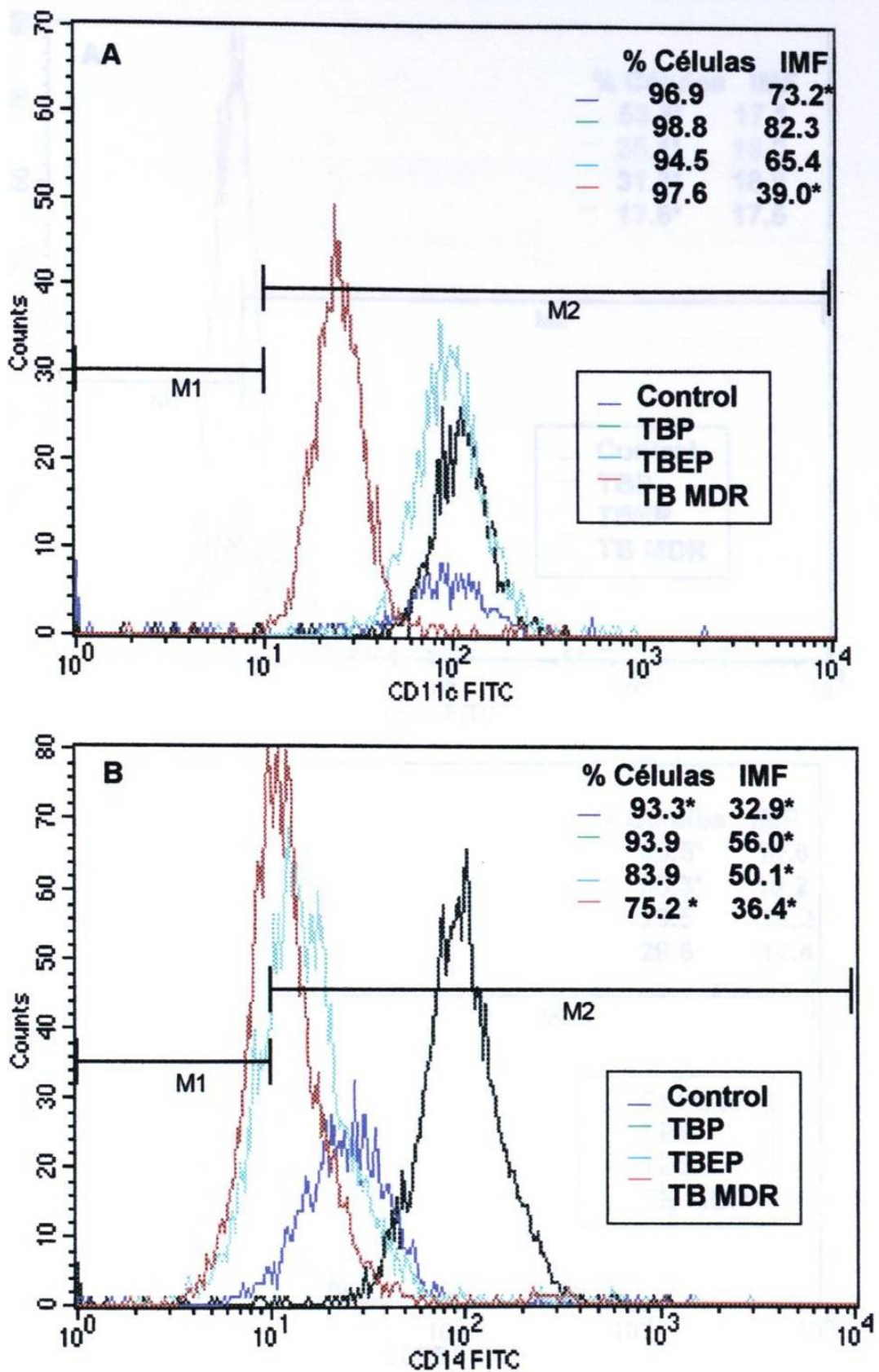


Figura 12. Porcentaje de células e IMF con que se expresan CD11c y CD14 en pacientes con TB en la región de monocitos/granulocitos.

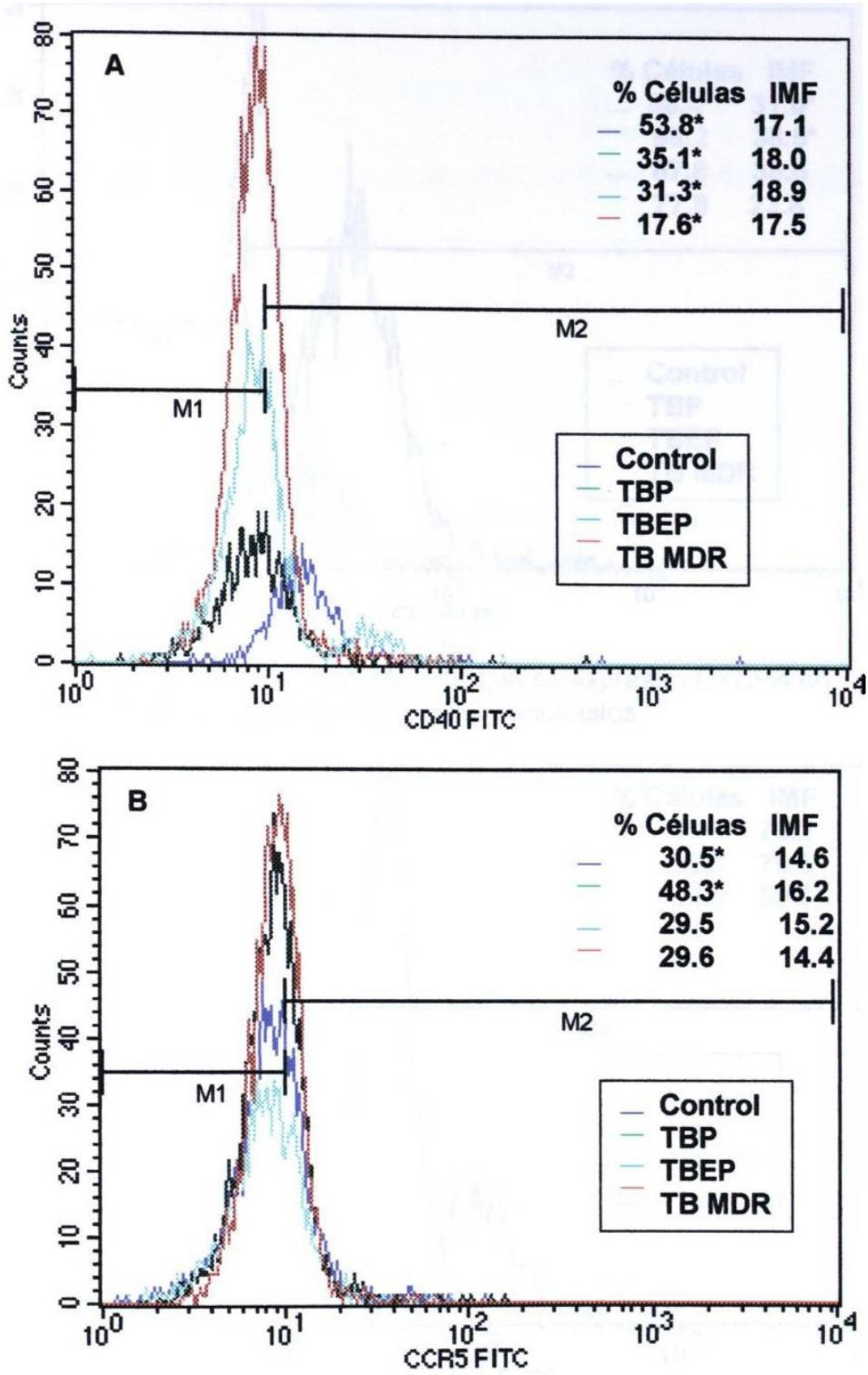


Figura 13. Porcentaje de células e IMF con que se expresan CD40 y CCR5 en pacientes con TB en la región de monocitos/granulocitos.

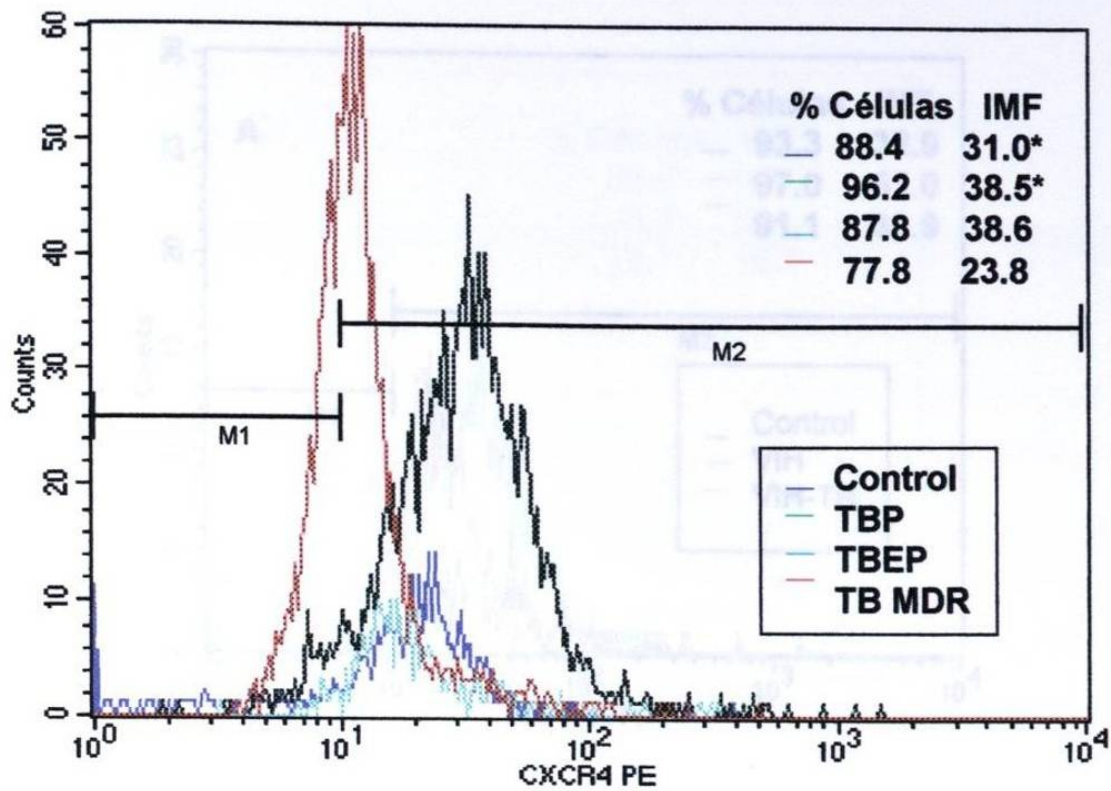


Figura 14. Porcentaje de células e IMF con que se expresan CXCR4 en pacientes con TB en la región de monocitos/granulocitos.

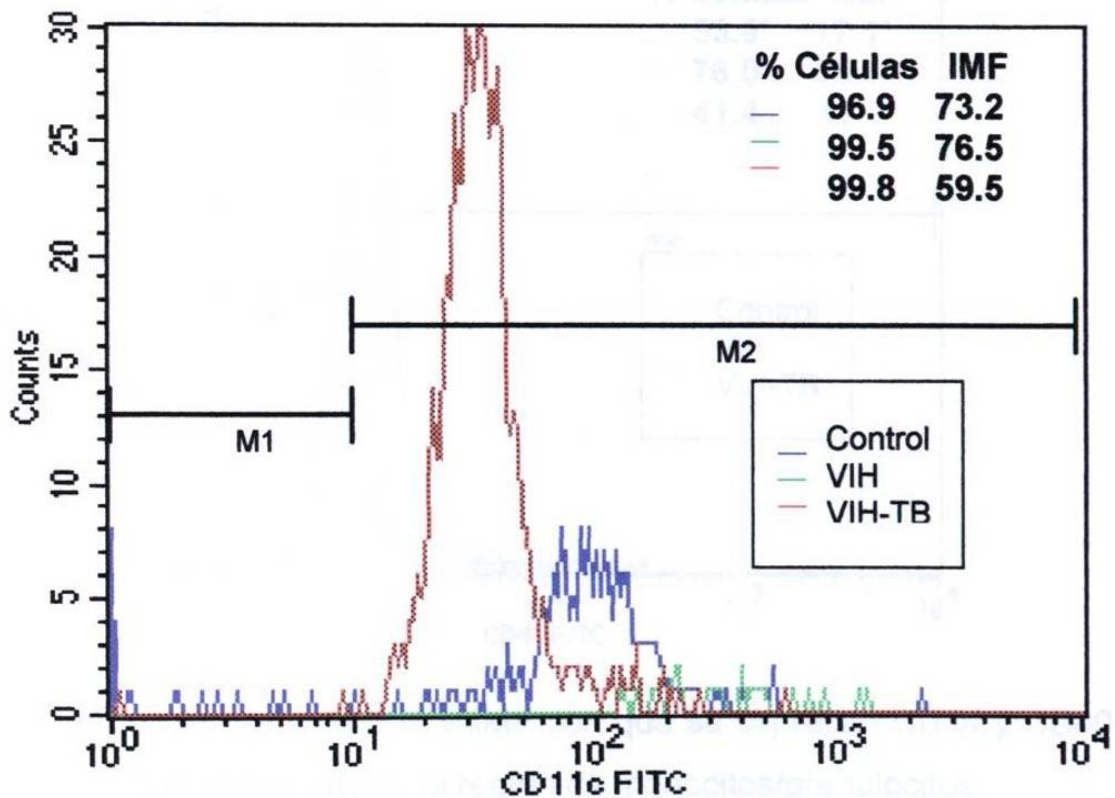


Figura 15. Porcentaje de células e IMF con que se expresan CD11c en pacientes infectados con VIH en la región de monocitos/granulocitos.

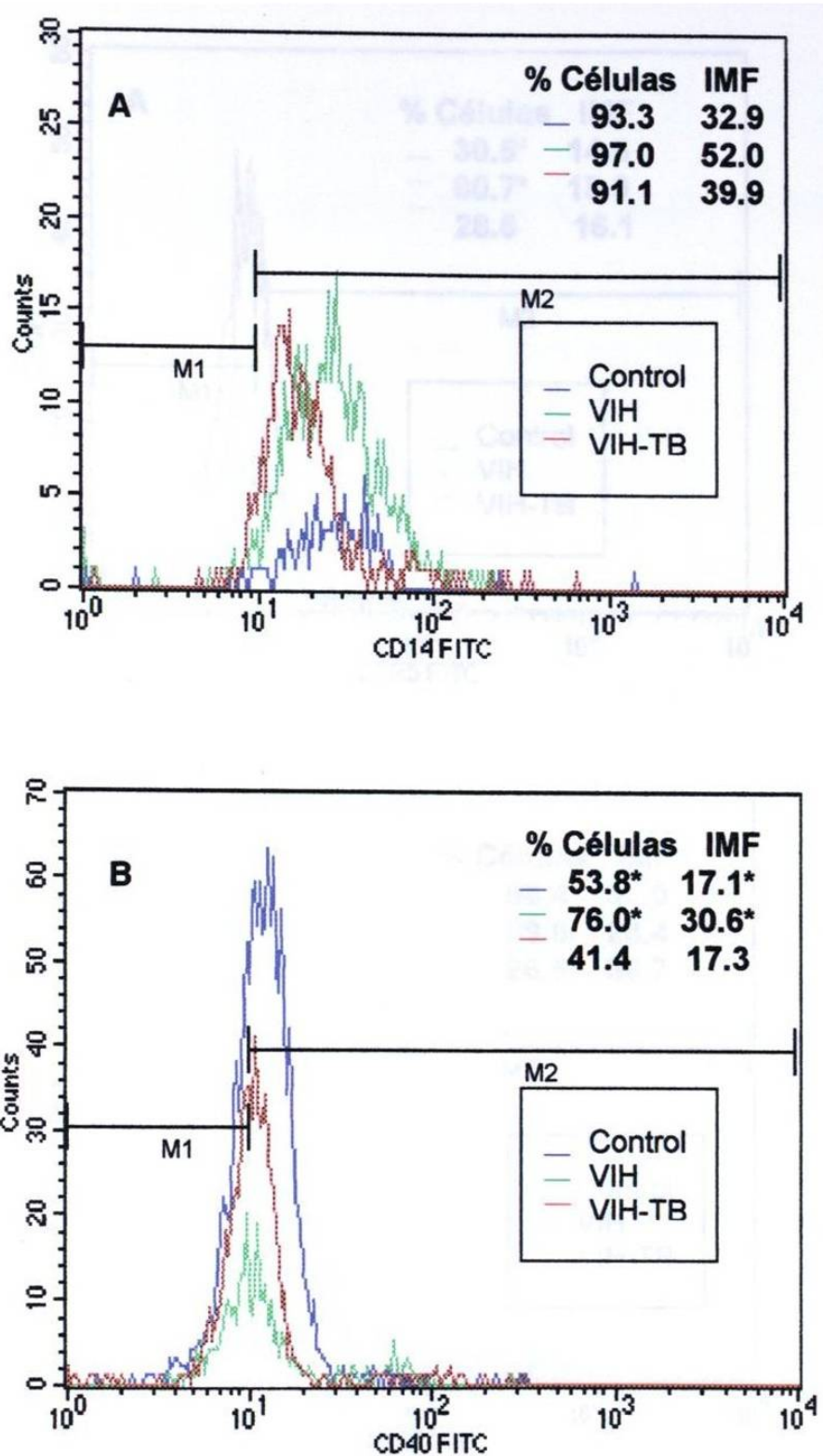


Figura 16. Porcentaje de células e IMF con que se expresan CD14 y CD40 en pacientes infectados con VIH en la región de monocitos/granulocitos.

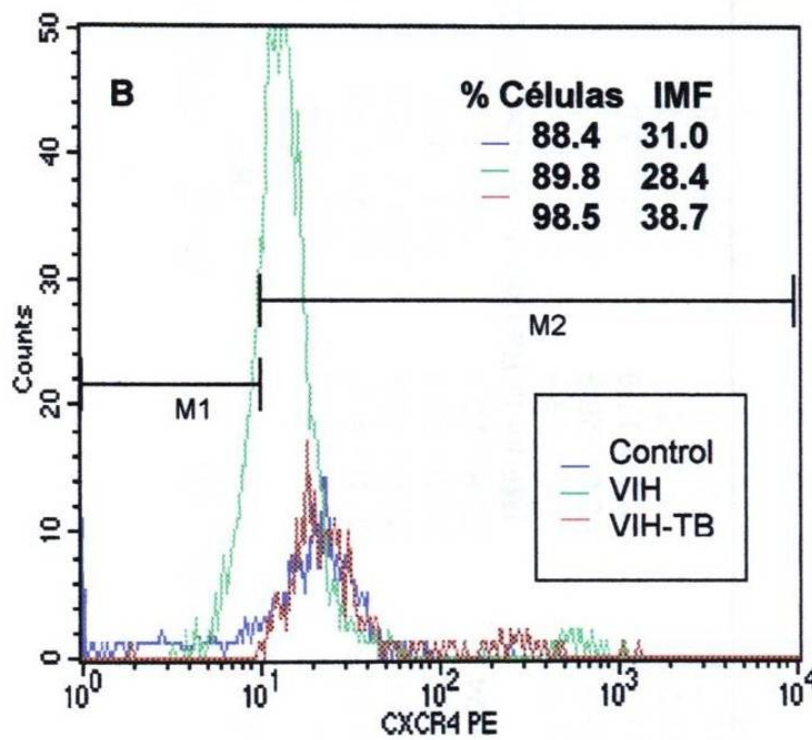
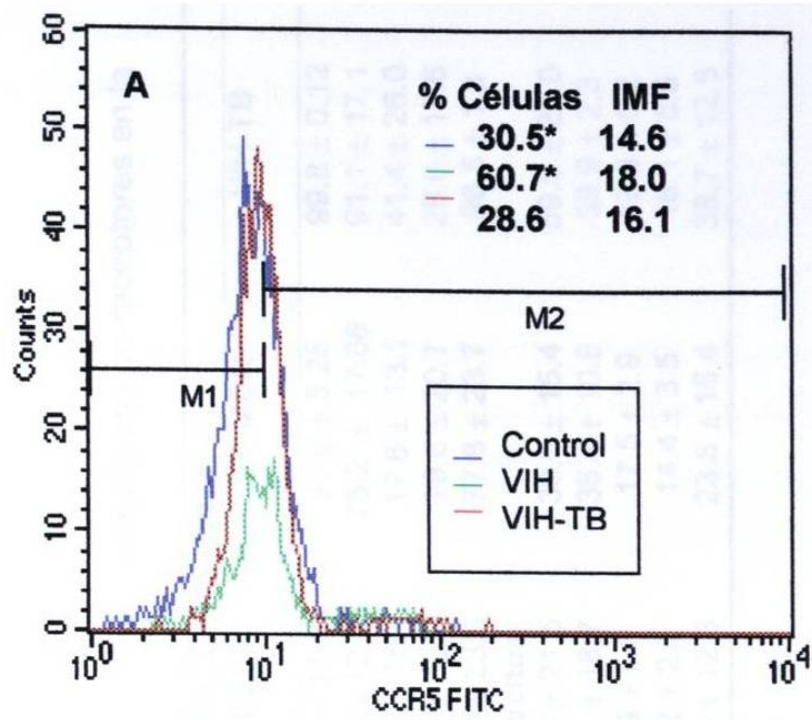


Figura 17. Porcentaje de células e IMF con que se expresan CCR5 y CXCR4 en pacientes infectados con VIH en la región de monocitos/granulocitos.

Tabla 6. Comparación del porcentaje de células positivas e IMF para cada uno de los receptores / co-receptores en la región de monocitos/granulocitos.

		% Células en la Región de Monocitos/Granulocitos (CD14 positiva)					
Receptor/ Co-receptor	Control	VIH	TBP	TBEP	TB MDR	VIH-TB	
CD11c	96.9 ± 7.97	99.5 ± 0.86	98.8 ± 2.50	94.5 ± 11.37	97.6 ± 5.28	99.8 ± 0.12	
CD14	93.3 ± 14.5	97.0 ± 4.37	93.9 ± 6.08	83.9 ± 12.85	75.2 ± 17.06	91.1 ± 17.1	
CD40	53.8 ± 17.8	76.0 ± 18.2	35.1 ± 18.5	31.3 ± 15.4	17.6 ± 13.1	41.4 ± 26.0	
CCR5	30.5 ± 20.6	60.7 ± 32.3	48.3 ± 20.8	29.5 ± 16.8	29.6 ± 20.7	28.6 ± 17.6	
CXCR4	88.4 ± 24.8	89.8 ± 20.1	96.2 ± 6.1	87.8 ± 23.6	77.8 ± 23.7	98.5 ± 1.8	
		IMF en la Región de Monocitos/Granulocitos					
CD11c	73.2 ± 10.8	76.5 ± 44.4	82.3 ± 29.3	65.4 ± 21.5	39.0 ± 15.4	59.5 ± 29.0	
CD14	32.9 ± 7.2	52.0 ± 26.9	56.0 ± 20.5	50.1 ± 18.7	36.4 ± 10.8	39.9 ± 2.3	
CD40	17.1 ± 4.4	30.6 ± 17.9	18.0 ± 3.8	18.9 ± 5.3	17.5 ± 2.9	17.3 ± 5.2	
CCR5	14.6 ± 2.7	18.0 ± 6.5	16.2 ± 2.2	15.2 ± 2.7	14.4 ± 3.5	16.1 ± 5.5	
CXCR4	31.0 ± 7.3	28.4 ± 8.0	38.5 ± 7.5	38.6 ± 12.8	23.8 ± 15.4	38.7 ± 12.5	

* Desviación Estándar

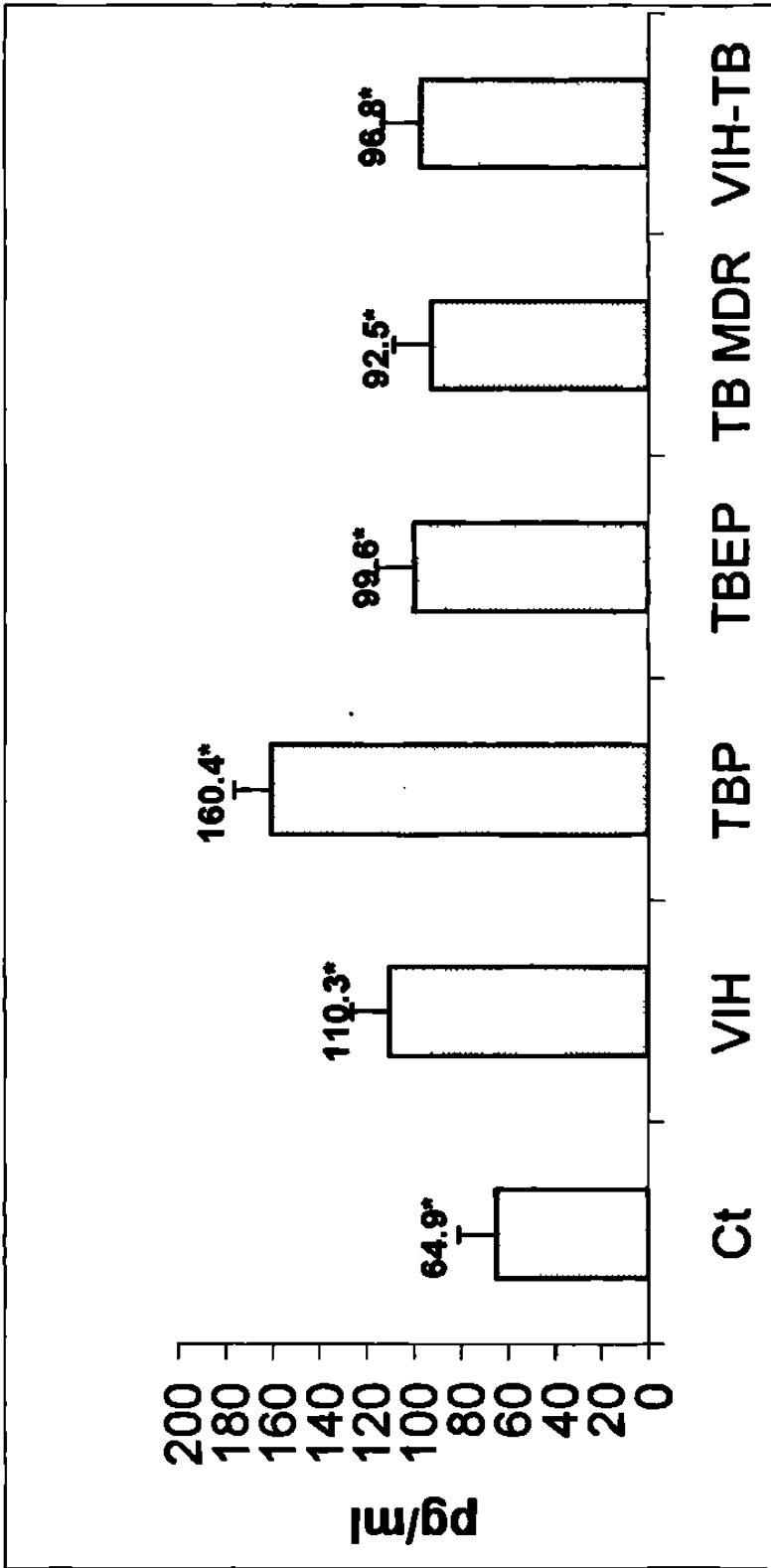


Figura 18. Producción de IL-1β en sueros de controles y pacientes.

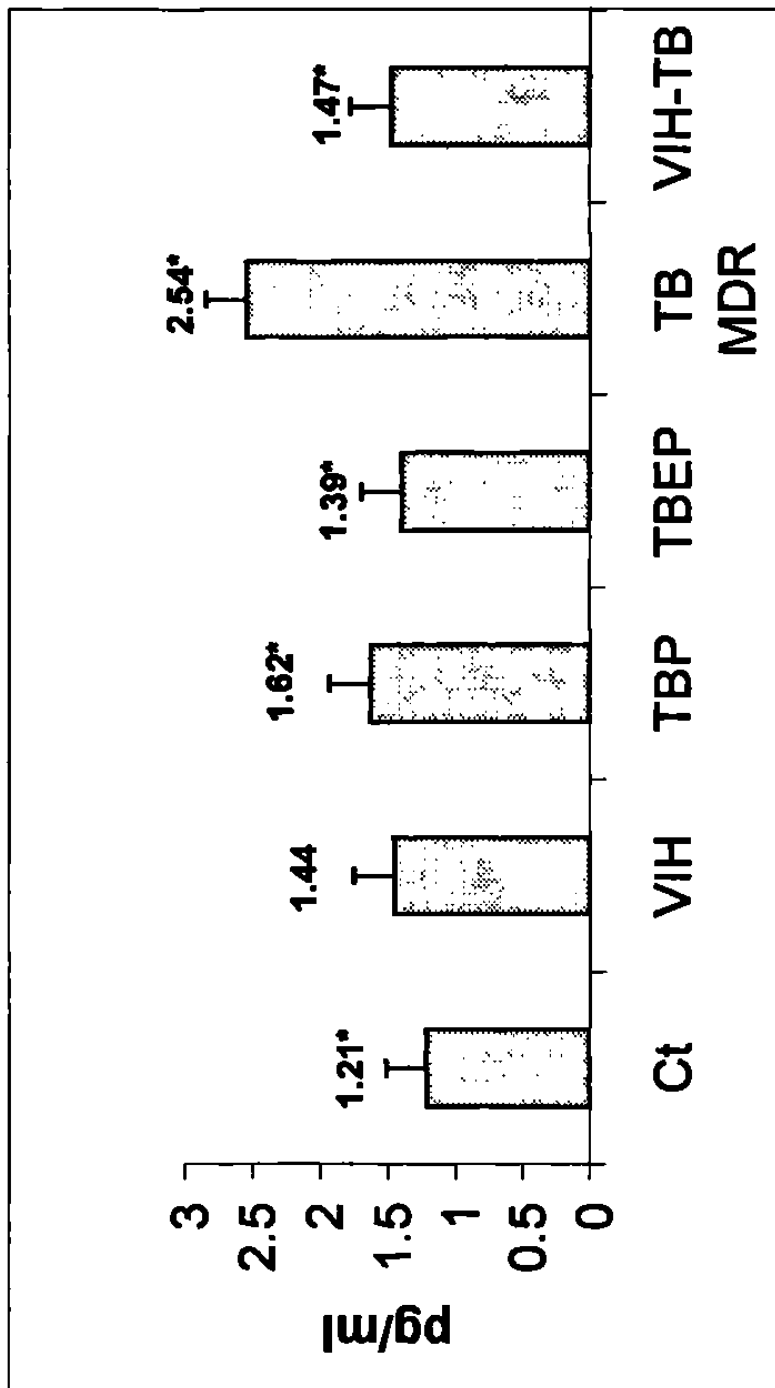


Figura 19. Producción de IL-6 en sueros de controles y pacientes infectados.

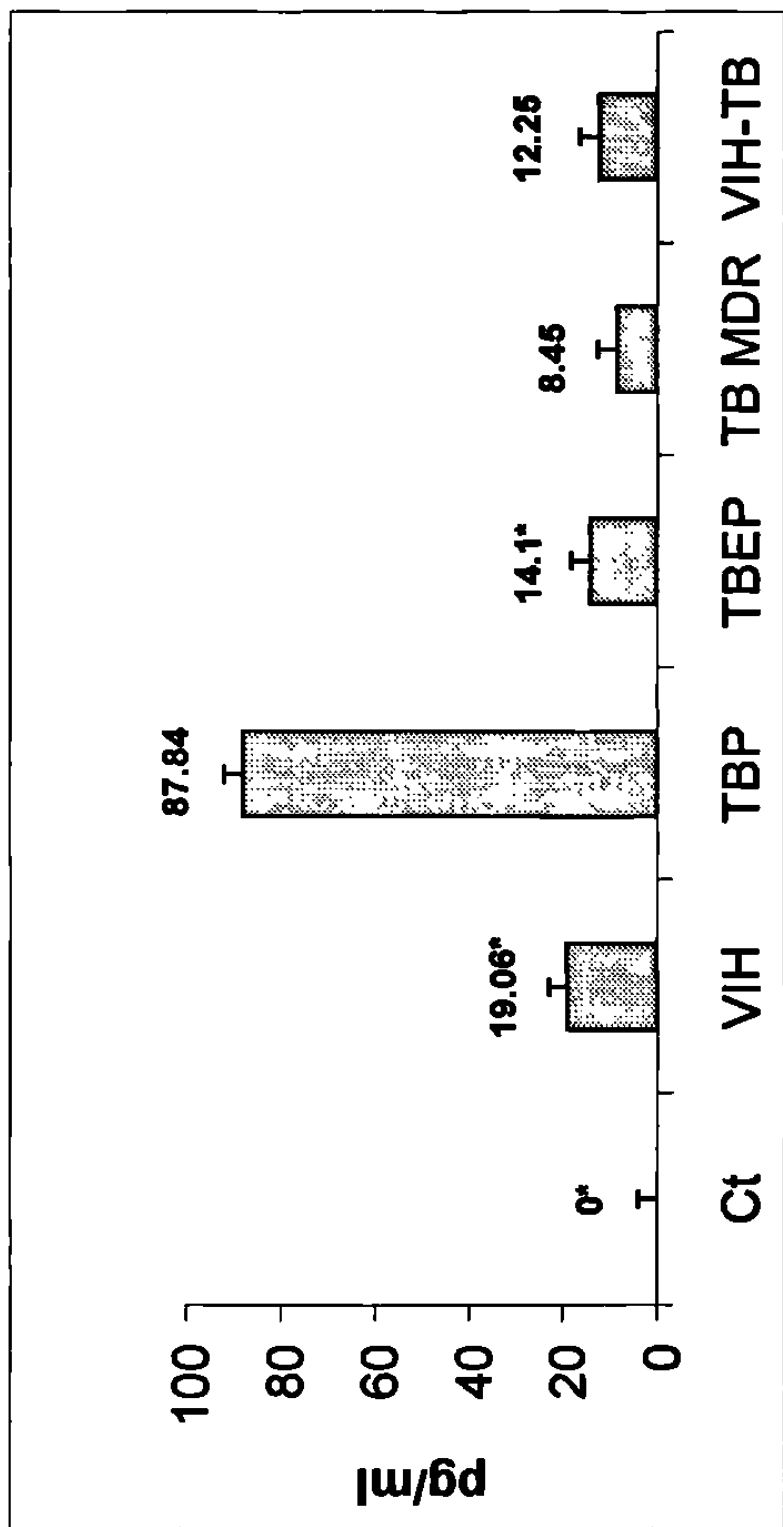


Figura 20. Producción de TNF- α en suero de controles y pacientes infectados.

Dentro la determinación de quimiocinas, RANTES e IL-8, se observo para la primera, concentraciones altas en sueros de todos los grupos estudiados, pero se encontró una ligera disminución significativa de la proteína en el grupo de pacientes con TBP ($p = 0.0221$) fig. 8. Mientras, los valores determinados para IL-8, solo se encontró una diferencia significativa en su producción en el grupo de pacientes con TBMDR ($p = 0.00728$) fig. 9. Los datos de todas las citocinas y quimiocinas se encuentran resumidos en la tabla 8.

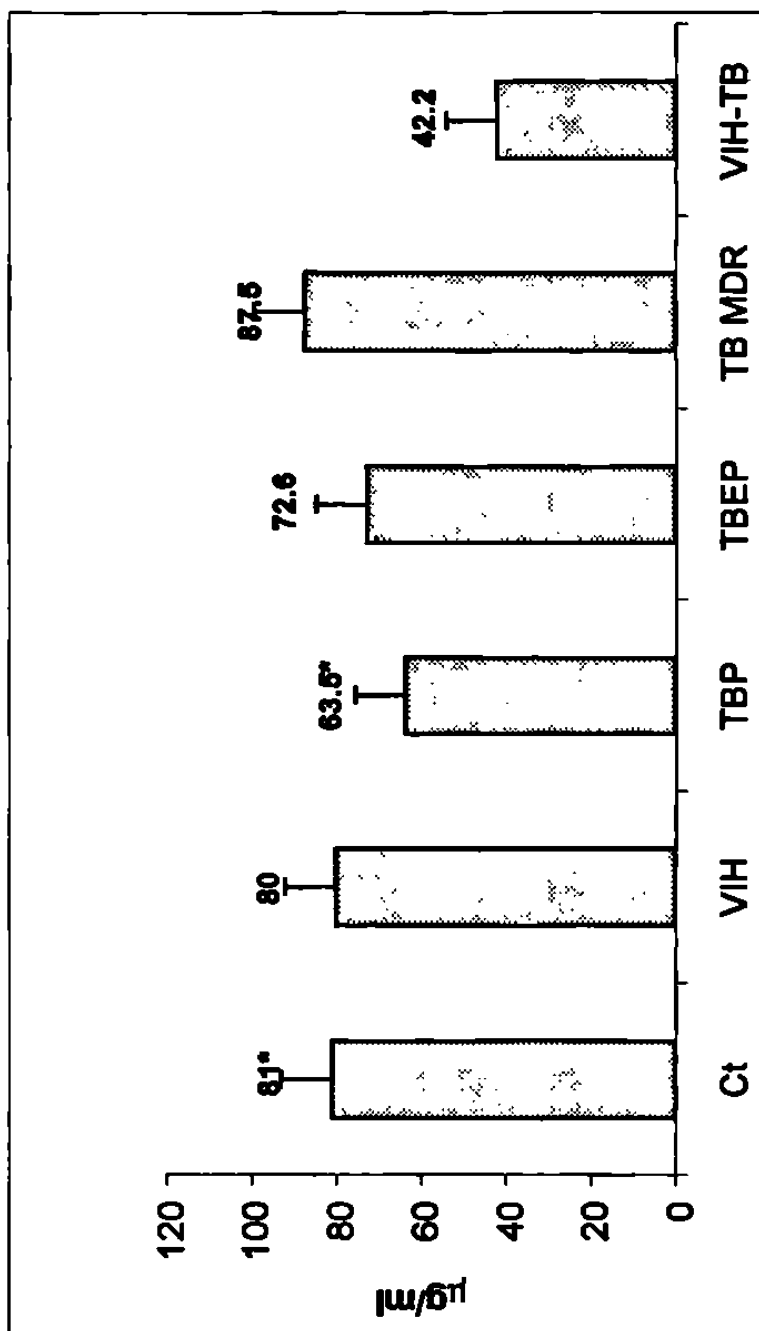


Figura 21. Concentración de RANTES en sueros de controles y pacientes infectados.

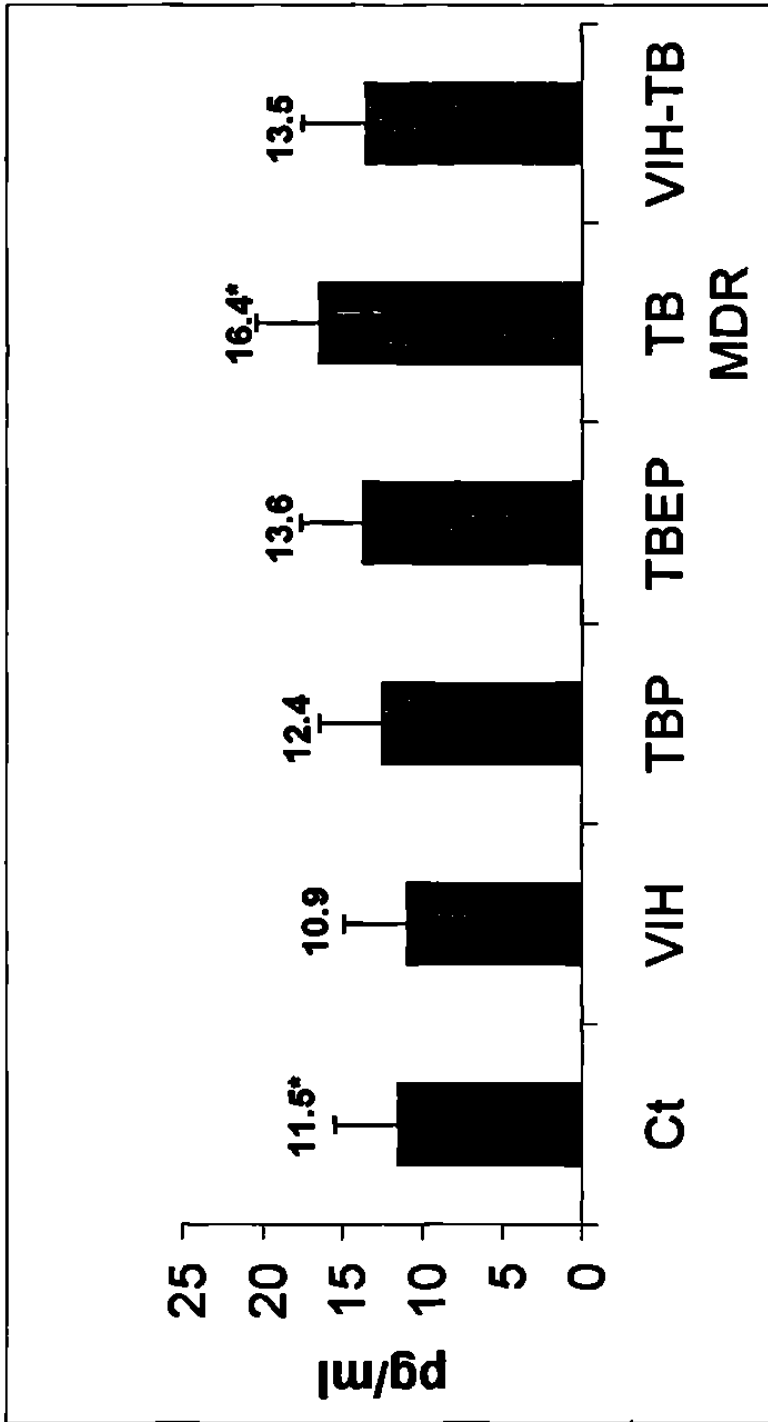


Figura 22. Concentración de IL-8 en controles y pacientes infectados.

Tabla 7. Producción de citocinas y quimiocinas en suero de controles y pacientes infectados con VIH y TB.

Citocina	Grupo	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IL-8	RANTES
Control		64.9 \pm 16.5*	1.21 \pm 0.4*	0.0 \pm 0.0*	11.5 \pm 3.2*	81.0 \pm 21.8*
VIH		110.3 \pm 34.2*	1.44 \pm 0.5*	19.1 \pm 18.6*	10.9 \pm 3.1*	80.0 \pm 12.7*
TB Pulmonar		160.4 \pm 221.3*	1.62 \pm 0.6*	87.8 \pm 276*	12.4 \pm 2.7*	63.5 \pm 25.6*
TB Extrapulmonar		99.6 \pm 28.9*	1.39 \pm 0.5*	14.1 \pm 15.0*	13.6 \pm 6.9*	72.6 \pm 21.2*
TB Multidrogoresistente		92.5 \pm 17.0*	2.54 \pm 1.1*	8.5 \pm 14.9*	16.4 \pm 7.6*	87.5 \pm 5.4*
VIH-TB		96.8 \pm 15.6*	1.47 \pm 0.1*	12.24 \pm 25.9*	13.5 \pm 4.7*	42.2 \pm 23.1*

* Desviación Estándar

X. DISCUSIÓN

Actualmente muchas investigaciones se encuentran dirigidas al estudio de moléculas expresadas comúnmente en la membrana celular, las cuales muchas de ellas reconocen patrones moleculares de un gran número de ligandos (carbohidratos, proteínas, hormonas, lípidos, citocinas, quimiocinas, etc.). Recientemente, estas moléculas se han asociado al reconocimiento de patógenos o para algunas de sus fracciones con el fin de internalizarse a su célula huésped o modular hacia un tipo de respuesta inmune (humoral o celular) de una célula del sistema inmune que favorezca o limite su propagación.

El problema a resolver en este trabajo fue determinar si una infección por *M. tuberculosis* en pacientes con TB pulmonar, TB extrapulmonar o TB multidrogoresistente regula la expresión de los receptores (CD11c, CD14 y CD40) empleados por esta bacteria y/o sus fracciones y además de los co-receptores (CCR5 y CXCR4) utilizados por el VIH, así mismo, determinar si la infección con VIH en pacientes incrementa los receptores empleados por *M. tuberculosis* y regula la expresión de sus co-receptores. Por último, determinar los valores de citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α y RANTES) en sueros de estos pacientes.

Pocos estudios existen sobre la expresión de las moléculas y concentraciones de citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias anteriormente mencionadas, en pacientes infectados con *M. tuberculosis* y VIH. La mayoría de estos estudios se han desarrollado bajo un modelo "in vitro" utilizando cultivos celulares de una línea específica o de donadores. Además, en el caso de citocinas y quimiocinas los estudios se han llevado a cabo en su mayor parte en el foco de la infección, en el caso de TB en lavado broncoalveolar y en el plasma en pacientes infectados con VIH.

Entre nuestros datos reportamos una disminución significativa ($p = 0.0021$) en la IMF de la molécula CD11c en la región de linfocitos-

monocitos/granulocitos en el grupo de pacientes con TBMDR. La molécula CD11c es utilizada por la fracción C3b de complemento que tiene gran importancia en la opsonización de microorganismos para su posterior fagocitosis, en este caso para *M. tuberculosis*, datos aún no reportados (fig. 7A y 11A). El porcentaje de células y la IMF de CD11c está incrementado de manera no significativa ($p > 0.05$) en el grupo de VIH, lo cual concuerda con lo publicado por Stent en 1994, el cual menciona un incremento significativo en la IMF de CD11c sobre monocitos en pacientes infectados con VIH (73).

El receptor CD14 es conocido que reconoce al LAM de *M. tuberculosis* H37Rv (74). Los pacientes del grupo de TBEP y TBMDR disminuyeron significativamente el porcentaje de células que expresan CD14 ($p < 0.05$), pero se observó en estos dos grupos y en el grupo de pacientes con TBP un incremento significativo en la IMF. Es decir, que aunque hay un menor número de células expresando el receptor, *M. tuberculosis* puede regular positivamente el número de receptores por célula (IMF), asegurando así un sitio de entrada a la célula huésped.

La molécula CD40 juega un papel importante en la regulación hacia un tipo de respuesta inmune (humoral o celular), así como también participa en el cambio de switch de inmunoglobulinas y en la regulación de secreción de ciertas citocinas (41). Estudios “*in vitro*” realizados por Larkin en el 2002 (75), demostraron un incremento de la expresión de CD40 en monocitos infectados con *M. tuberculosis*. Contrario a esos resultados, nosotros reportamos que las células de pacientes con TBP, TBEP y TBMDR disminuyeron la expresión de CD40 en linfocitos y monocitos. En base a los antecedentes de que CD40 inhibe el crecimiento de *M. tuberculosis* induciendo citocinas pro-inflamatorias (76) a través de la interacción de CD40 con la proteína de choque térmico de 70 kDa de *M. tuberculosis*, esta reduce la multiplicación de la micobacteria. Por otro lado, los pacientes infectados con el VIH incrementaron significativamente tanto la expresión como la IMF, esta interacción favorece la producción de

quimiocinas en células infectadas por el VIH, contribuyendo así, al reclutamiento de células del sistema inmune entre las cuales se encuentran los monocitos/macrófagos que son las células blanco de *M. tuberculosis*. Con estos datos posiblemente podríamos explicar por que un individuo infectado con VIH es más susceptible a contraer una TB, donde la micobacteria se disemina rápidamente.

Los dato obtenidos de la expresión de los co-receptores CCR5 y CXCR4 fueron comparados en nuestros individuos control con los controles empleados por Ostrowski en 1998 (77) y Lee en 1999 (78), así como también los datos mostrados en las células de pacientes infectados con VIH fueron comparados con las células infectadas "*in vitro*" con VIH y observamos que la expresión de CXCR4 en linfocitos y monocitos es menor "*in vitro*". Además, los estudios "*in vitro*", generalmente, involucran la separación de células por gradientes con algunos agentes (Ficoll-Hypaque) que pudieran afectar negativamente la expresión de las moléculas empleadas como co-receptores por el VIH, este fenómeno es mencionado en las especificaciones de un anticuerpo monoclonal según la casa comercial.

Los estudios "*in vitro*" realizados por Verani (79) y Ostrowski (77) en 1998 reportaron una disminución en los co-receptores utilizados por el VIH en células infectadas por éste virus, estos resultados concuerdan con los aquí mostrados, donde CCR5 y CXCR4 están disminuidos en la región de linfocitos. La disminución de los co-receptores nos hace suponer dos hipótesis, a) que exista una regulación negativa en la expresión de los co-receptores por el virus, o b) un bloqueo físico por el VIH de éstas moléculas impide que sea reconocida por el anticuerpo monoclonal.

Además, el co-receptor CCR5 en pacientes con VIH se encuentra elevado en la región de monocitos/granulocitos difiriendo de lo reportado por Verani en 1998 (79). Nosotros justificamos de cierta forma estos resultados "*in vivo*" versus

los encontrados *“in vitro”* por dos factores: 1) el tamaño de la muestra (n=11 en éste estudio versus n= 3 por Verani) y 2) el estudio se realizó en pacientes, lo cual nos permite tener más información de lo que ocurre con el paciente, sin la manipulación de las células en los estudio *“in vitro”*. El incremento de CCR5 nos hace sospechar de una regulación positiva en el número de células como el número de moléculas expresadas/célula (IMF) del co-receptor. Otra explicación pudiera ser la presencia de una deleción en el gen de CCR5 ($\Delta 32$) que impida al virus emplear dicha molécula, pero si es reconocida por el anticuerpo utilizado en el estudio (80). En el primer caso, la regulación positiva, podría dar lugar a una mayor susceptibilidad a contraer nuevas infecciones por virus M-trópicos o dual-trópicos.

El incremento en la expresión de CCR5 por el complejo *M. avium-intracellulare* y componentes de *M. tuberculosis* (LAM) ya ha sido reportado por Wahl (81, 82) y Juffermans (83) en linfocitos y monocitos. Este mismo fenómeno, el incremento de CCR5, fue encontrado en el grupo de pacientes con TBP. Mientras los grupos de pacientes con TBMDR se comportaron de manera diferente, ya que éstos mostraron una disminución de CCR5 en los linfocitos. Posiblemente sea debido al bloqueo por parte de las quimiocinas (RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β) de dicho receptor. En este estudio también se demostró altos niveles de RANTES, los cuales esten interviniendo en primer lugar bloqueando el co-receptor y segundo en el reclutamiento de células T y NK, como un intento de contener la infección por *M. tuberculosis*. El incremento de la expresión de CCR5 en linfocitos y monocitos en los pacientes con TBP, en el caso que el paciente con TBP se infecte con el VIH, permite la progresión rápida a SIDA por virus M-trópicos o duales-trópicos.

Se dice que la producción elevada de citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias se da principalmente en el foco de la infección en los pacientes con TB. En el caso de una infección por VIH se han encontrado niveles elevados de estas moléculas en plasma de pacientes. Sin embargo, en otros estudios se ha

logrado detectar algunas citocinas en sueros de pacientes infectados por VIH y co-infectados con el complejo *M. avium-intracellulare* (54,84,85).

En esta investigación se detectaron citocinas y quimiocinas en los sueros de la mayoría de los grupos en estudio. La producción de IL-1 β se incrementó de manera significativa en todos los grupos analizados con respecto al control ($p < 0.05$). Estos datos concuerdan con los estudios de Law en 1996 (85) y Bergeron en 1997 (86). Por otro lado, TNF- α se incrementó en el grupo de VIH y TBEP ($p < 0.05$). Este incremento se puede deber a las funciones pleiotrópicas ya conocidas de la IL-1 β en este caso activando y reclutando leucocitos circulantes. Por otro lado, TNF- α participa en la formación de granuloma en una infección con *M. tuberculosis* y sinergiza con el INF- γ para regular la multiplicación de la micobacteria, así como también, se cree que regula la expresión de ciertas quimiocinas y los receptores de quimiocinas (87). TNF- α se encuentra elevado en pacientes con VIH (54) y ha sido correlacionado como un indicador de TBP, en pacientes con VIH co-infectados con *M. tuberculosis* (88). Lo anterior nos hace creer que las funciones antes mencionadas se están llevando a cabo en los grupos de pacientes en estudio, además del fuerte proceso inflamatorio en cada uno de los grupos de pacientes mediado por estas citocinas, con lo cual relacionamos algunas de las sintomatología clínica encontrada en los pacientes con TB (fiebres nocturnas, pérdida de peso, cefáleas, etc) y pacientes con VIH (fiebre y síndromes neurológicos).

Los niveles de IL-6 también se encontraron elevados ($p < 0.05$) en la mayoría de los grupos, excepto en el grupo de pacientes infectados con VIH. Se dice que IL-6 tiene propiedades pro-inflamatorias y anti-inflamatorias (89). Otros estudios apoyan la participación de IL-6 como un mediador inicial de la respuesta contra *M. tuberculosis* (87). Havlir reportó un incremento en la producción de IL-6 en pacientes infectados con VIH-TB asociada al complejo *M. avium*, estos datos se relacionan con los encontrados en nuestros pacientes con VIH-TB (48). Esto nos indica una activación crónica de la producción de IL-6 en

los grupos de pacientes que padecen de TB. Con estos datos obtenidos, nosotros podemos hipotetizar una regulación por IL-6 sinergizando con IL-1 β y TNF- α , en cada una de las etapas en las que se encuentren nuestros grupos en estudio. Los resultados obtenidos en el grupo de VIH se encuentran aumentados de manera no significativa ($p < 0.05$), pero creemos que el mismo efecto observado en los pacientes con TB se da también en este grupo.

Por su parte, IL-8 solo se incrementó en el grupo de TBMDR, investigadores han encontrado en sus estudios bajos niveles de IL-8 en grupos de pacientes con TB comparados contra un grupo control (90) y los han relacionado con el avance clínico de la enfermedad. Otro estudio revela que IL-8 se encuentra en niveles elevados en lavado broncoalveolar de pacientes con TB y esto se correlacionó con el alto porcentaje de neutrófilos y linfocitos en el lavado bronquioalveolar (91). Si IL-8 se correlaciona con la gravedad de la infección, podemos explicar entonces porqué solo se encontró elevada en los pacientes con TBMDR, los cuales presentan una fase crónica de la infección, donde el organismo no encuentra una resolución del problema.

Finalmente, la concentración de RANTES en sueros de pacientes con TBP y pacientes VIH-TB se encontró disminuida. Datos sobre la disminución de las concentraciones de RANTES han sido reportados con anterioridad por Kurashima en lavado bronquioalveolar de pacientes con TBP en fase crónica. Lo anterior nos permite presumir que nuestros pacientes podrían encontrarse en dicha fase según lo ya reportado (92). Los niveles elevados encontrados de RANTES en las muestras control, nos permite suponer que existe una probable regulación innata del organismo hacia un tipo de infección por ejemplo una infección por VIH.

Las concentraciones de las citocinas estudiadas difieren de lo reportado por Casarini y Law, donde las citocinas se encuentran con valores mayores a los reportados por nosotros. La gran diferencia encontradas en las citocinas

XI. CONCLUSIONES

1.- Los pacientes infectados con VIH sobrerregulan la expresión e IMF de la molécula CD40 en linfocitos y monocitos. Esta sobrerregulación, principalmente en monocitos pudiera explicar porqué un individuo con VIH es más susceptible a contraer TB.

2.- Las células de los pacientes infectados con el VIH mostraron un incremento en la expresión de CCR5 en monocitos, lo que asegura por una parte la diseminación de virus M-trópicos o dual-trópicos. Por otro lado, es posible a la gran cantidad de células y número de receptores que expresan CCR5 encontrados, la presencia de deleciones en el gen de CCR5 ($\Delta 32$) y eso se visualiza en los resultados encontrados.

3.- Las células de los pacientes con TB pulmonar y extrapulmonar regulan negativamente la expresión de CD40 e incrementa la IMF de CD14, lo cual significa que *M. tuberculosis* regula el número de receptores/célula, asegurando así un sitio de entrada a la célula blanco.

4.- Existe una regulación positiva del co-receptor CCR5 en linfocitos y monocitos en pacientes con TB pulmonar. El incremento de este co-receptor permite en caso de una co-infección con VIH la replicación viral acelerada por virus M-trópicos y una progresión más rápida a SIDA .

5.- Los pacientes con TB multidrogoresistentes regulan la expresión e IMF de los receptores CD11c, CD14 y CD40, así como también, el co-receptor CCR5.

6.- Las citocinas pro-inflamatorias, como era de esperarse se encontraron valores elevados en los grupos de pacientes, esto se ha correlacionado por el tipo de sintomatología presentada en ambas patologías entre las cuales se encuentra la inflamación, fiebre, síndrome neurológicos, la activación de

proteínas de la fase aguda y la participación de estas citocinas en el reclutamiento de células.

7.- La producción de IL-8, en los pacientes de TBMDR , se puede relacionar con el período de fase crónica que han llevado estos pacientes desde su infección.

8.- Los valores de RANTES en nuestros pacientes podrían relacionarse con la fase en que se encuentren los pacientes, debido a su relación con la evolución de la infección a fase crónica. La producción de RANTES, se encuentra notablemente elevado a los encontrados por otros investigadores.

XII. PERSPECTIVAS FUTURAS

- 1.- Definir el papel de CD40 en una infección por *M. tuberculosis* y VIH y determinar cual de las proteínas micobacterianas o del virus se encuentran involucradas en la regulación de esta molécula.**
- 2.- Especificar el papel del factor nuclear NF- κ B, en la expresión de CD40 y otros receptores.**
- 3.- Estudiar el efecto de las fracciones de la micobacteria y proteínas del VIH sobre la expresión de los receptores CD11c, CD14, CD40 y co-receptores CXCR4 y CCR5 en células mononucleares de sujetos sanos.**
- 4.- Cuantificar la producción de Citocinas IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, TNF α , INF- γ y RANTES por el método de ELISA en sueros de los grupos en estudio y sobrenadantes de los cultivos de las CMSP estimuladas con las proteínas virales, la micobacteria y cada una de sus fracciones.**
- 5.- Medir los niveles de citocinas intracelulares IL-1 α , IL-4, IL-8, IL-10, IL-12, TNF α , INF- γ y RANTES por el método de citometría de flujo en pacientes o CMN estimuladas con proteínas virales, *M. tuberculosis* o sus fracciones.**
- 6.- Cuantificar los transcritos de las citocinas y quimiocinas anteriormente mencionadas por la técnica de PCR en tiempo real (RTQ-PCR) en células mononucleares de sujetos sanos estimuladas con fracciones virales, la micobacteria y cada una de sus fracciones.**

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. **Raviglione, M. C., D. E. Snider, and A. Kochi.** 1995. Global Epidemiology of Tuberculosis. *JAMA*. **273**(3): 220-226.
2. **Girardi, E., M. C. Raviglione, G. Antonucci, P. Godfrey-Faussett, and G. Ippolito.** 2000. Impact of the HIV Epidemic on the Spread of other Diseases: The Care of Tuberculosis. *AIDS*. **14**: S47-S56.
3. **Graziosi, C., K. R. Gantt, M. Vaccarezza, J. F. Demarest, M. Daucher, M. S. Saag, G. M. Shaw, T. C. Quinn, O. J. Cohen, C. C. Welbon, G. Pantaleo and A. S. Fauci.** 1996. Kinetics of cytokine expression during primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **93**:4386-4391.
4. **Clerici, M., F. Hakim, D. J. Venzon, S. Blatt, C. Hendrix, T. Wynn and G. M. Shearer.**1993. Changes interleukin-2 and interleukin-4 production in asymptomatic, human immunodeficiency virus-seropositive individuals. *J. Clin. Investig.* **91**:759-765.
5. **Clerici, M. and G. M. Shearer.**1993. A TH1→TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol. Today*. **14**: 107-111.
6. **Ameglio, F., M. Capobianchi, C. Castilletti, P. Cordiali, S. Fais, E. Trento and F. Dianzani.** 1994. Recombinant gp120 induces IL10 in resting peripheral blood mononuclear cells;correlation with the induction of other cytokines. *Clin. Exp. Immunol.* **95**:455-458.
7. **Ankel, H., M. Capobianchi, C. Castilletti, and F. Dianzani.** 1994. Interferon induction by HIV glycoprotein 120: role of the V3 loop. *Virology*. **205**:34-43.
8. **Capobianchi, M.,C. Barresi, O. Borghi, S. Gessani, G. Fantuzzi, F. Ameglio, F. Belardelli, S. Papadia and F. Dianzani.** 1997. Human immunodeficiency virus type 1 gp120 stimulates cytomegalovirus replication in monocytes: possible role of endogenous interleukin 8. *J. Virol.* **71**: 1591-1597.
9. **Francis, M. and M. S. Meltzer.** 1993. Induction INF- α by HIV-1 in monocyte-enriched PBMC requires gp120-CD4 interaction but not virus replication. *J. Immunol.* **151**:2208-2216.

10. **Patella, V., G. Florio, A. Petraroli and G. Marone.** 2000. HIV-1 gp120 induces IL-4 and IL-13 release from human Fc ϵ RI+ cells through interaction with the VH3 region of IgE. *J. Immunol.* **164**:589-595.
11. **Hofman, F. M., P. Chen, F. Incardona, R. Zidovetzki and D. Hinton.** 1999. HIV-1 tat protein induces the production of interleukin-8 by human brain-derived endothelial cells. *J. Neuroimmunol.* **94**:28-39.
12. **Lim, S., and A. Garzino-Demo.** 2000. The human immunodeficiency virus type 1 Tat protein up-regulates the promoter activity of the β -chemokine monocyte chemoattractant protein 1 in the human astrocytoma cell line U-87 MG: role of SP-1, AP-1 and NF- κ B consensus sites. *J. Virol.* **74**:1632-1640.
13. **Nath, A., K. Conant, P. Chen, C. Scott and E. Major.** 1999. Transient exposure to HIV-1 Tat protein results in cytokine production in macrophages and astrocytes. A hit and run phenomenon. *J. Biol. Chem.* **274**: 17098-17102.
14. **Sawaya, B., P. Thatikunta, L. Denisova and S. Amini.** 1998. Regulation of TNF- α and TGF- β 1 gene transcription by HIV-1 Tat in CNS cells. *J. Neuroimmunol.* **87**: 33-42.
15. **Westendorp, M., Li Weber, R. Frank and P. Krammer.**1994. Human immunodeficiency virus type 1 Tat upregulates interleukin-2 secretion in activated T cells. *J. Virol.* **68**: 4177-4185.
16. **Bribino, E., S. Haraguchi, A. Koutsonikolis, J. Cianciolo, U. Owens, R. Good and N. K. Day.** 1997. Interleukin-10 is induced by recombinant HIV-1 Nef protein involving the calcium/calmodulin-dependent phosphodiesterase signal transduction pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **94**:3178-3182.
17. **De, S., C. Venkateshan, P. Seth, D. Gajdusek and C. J. Gibbs.** 1998. Adenovirus-mediated human immunodeficiency virus type 1 Nef expression in human monocytes/macrophages and effect of Nef on downregulation of Fc γ receptors and expression of monokines. *Blood.* **91**:2108-2117.

18. Quaranta, M. G., B. Camponeschi, E. Straface, W. Malomi and M. Viora. 1999. Induction of interleukin 15 production by HIV-1 Nef protein: a role in the proliferation of uninfected cells. *Exp. Cell Res.* 250:112-121.
19. Roux, P., C. Alfieri, M. Himech, E. Cohen, and J. E. Tanner. 2000. Activation of transcription factors NF- κ B and NF-IL-6 by human immunodeficiency virus type 1 protein R (Vpr) induces interleukin-8 expression. *J. Virol.* 74:4658-4665.
20. Sadek, M., E. Sada, Z. Toosi, S. Schwander and A. Rich. 1998. Chemokines induces by infection of mononuclear phagocytes with mycobacteria and present in lung alveoli during active pulmonary tuberculosis. *Am. J. Res.in Cell Mol. Biol.* 19: 513-521.
21. Chensue, S. W. 2001. Molecular Machinations:Chemokine Signals in Host-Pathogen Interactions. *Clin. Microbiol. Rev.* 14 (4):821-835.
22. Schluger, N. W. and W. N. Rom. 1998. The Host Immune Response to Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 157:679-691.
23. Ernst, J. D. 1998. MINIREVIEW: Macrophage Receptors for *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immunit.* 66 (4): 1277 – 1281.
24. Fauci, A., G. Pantaleo, S. Stanley, and D. Weissman. 1996. Immunopathogenic Mechanisms of HIV Infection. *Ann. Intern. Med.* 124: 654-663.
25. Fauci, A. 1996. Host factors and the Pathogenesis of HIV-induced Disease. *Nature.* 384: 529-534.
26. Cheng-Mayer, C., R. Liu, N. Landau, and L. Stamatatos. 1997. Macrophage tropism of Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Utilization of the CC-CKR5 Coreceptor. *Journal of Virology.* 71 (2): 1657 – 1661.
27. Mohaghehpour, N., A. Vollenhoven, J. Goodman, and L. Bermudez. 2000. Interaction of *Mycobacterium avium* with Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. *Infect. Immunit.* 68(10): 5824-5829.
28. Zhang, Y., M. Broser, H. Cohen, M. Bodkin, K. Law, J. Reibman, and W. Rom. 1995. Enhanced interleukin-8 release and gene expression in

- macrophages after exposure to *Mycobacterium tuberculosis* and its components. *J. Clin. Invest.* **95**:586-592.
- 29. Flesch, I. E., and S. H. Kaufmann.**1993. Role of Cytokines in Tuberculosis. *Immunobiol.* **189**:316-339.
- 30. Bloom, B., J. Flynn, K. McDonough, Y. Kress, and J. Chan.** 1994. Experimental Approaches to Mechanisms of Protection and Pathogenesis in *M. tuberculosis* Infection. *Immunobiol.* **191**:526-536.
- 31. Flynn, J. L., M. M. Goldstein, K. Triebold, J. Sypek, S. Wolf, and B. Bloom.** 1995. IL-12 Increases Resistance of BALB/c Mice to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *J. of Immunol.* **155**:2515-2524.
- 32. Murray, P. J.** 1999. Defining the requirements for immunological control of mycobacterial infections (Reviews). *Trends in Microbiol.* **7**(9):366-372.
- 33. Rhoads, E. and I. Orme.** 1997. Susceptibility of a Panel of Virulent Strains of *Mycobacterium tuberculosis* to Reactive Nitrogen Intermediates. *Infect. Immun.* **65**(4): 1189-1195.
- 34. Zaffran, Y., L. Zhang, and J. J. Ellner.** 1998. ROLE of CR4 in *Mycobacterium tuberculosis* - Human Macrophages Binding and Signal Transduction in Absence of Serum. *Infect. Immunit.* **66** (9): 4541 – 4544.
- 35. Viriyakosol, S., J. Mathison, P. Tobias, and T. Kirkland.** 2000. Structure-Function Analysis of CD14 as a Soluble Receptor for Lipopolysaccharide. *J. Bio Chem.* **275**: 3144-3149.
- 36. Roach, T. I., C. Howard Barton, D. Chatterjee, and J. M. Blackwell.** Macrophage Activation: Lipoarabinomannan from Avirulent and Virulent Strains of *Mycobacterium tuberculosis* Differentially Induces the Early Genes c-fos, KC, JE, and Tumor Necrosis Factor- α . *J. of Immunol.* **150**(5): 1886-1896.
- 37. Schlesinger, L. S., S. Hull, and T. Kaufman.** Binding of Terminal Mannosyl Units of Lipoarabinomannan from a Virulent Strain of *Mycobacterium tuberculosis* to Human Macrophages. *J. of Immunol.* **152**: 4070-4079.
- 38. Bernardo, J., A. Billingslea, R. Blumenthal, K. Seetoo, E. Simons, and M. Fenton.** 1998. Differential Responses of Human Mononuclear Phagocytes

- to Mycobacterial Lipoarabinomannans: Role of CD14 and the Mannose Receptor. *Infect. Immun.* **66**(1): 28-35.
- 39. Peterson, P., G. Gekker, S. Hu, W. Sheng, W. Anderson, R. Ulevitch, P. Tobias, K. Gustafson, T. Molitor, and C. Chao.** 1995. CD14 Receptor-Mediated Uptake of Nonopsonized *Mycobacterium tuberculosis* by Human Microglia. *Infect. Immun.* **63**(4): 1598-1602.
- 40. Foy, T. M., A. Aruffo, J. Bajorath, J. Buhlmann, and R. Noelle.** 1996. Immune Regulation By CD40 and its Ligand GP39. *Annu. Rev. Immunol.* **14** (1): 591 – 617.
- 41. Barr, T. A. and A. W. Heath.** 1999. Enhanced In Vivo Immune Responses to Bacterial Lipopolysaccharide by Exogenous CD40 Stimulation. *Infect. Immun.* **67**(7): 3637-3640.
- 42. Hagashi, T., S. Rao, P. Meylan, R. Kornbluth, and A. Catanzaro.** 1999. Role of CD40 Ligand in *Mycobacterium avium* Infection. *Infect. Immunit.* **67** (7): 3558 – 3565.
- 43. Méndez, P., and E. García-Martínez.** 2001. CD40 Ligand Expression in *Mycobacterium bovis* BCG Infection and its Regulation by Cytokines: A Direct Role of Interleukin 12. *ELSEVIER.* **32**: 108-112.
- 44. Spear, G., C. Ou, H. Kessler, J. Moore, G. Schochetman, and A. Landay.** 1990. Analysis of Lymphocytes, Monocytes, and Neutrophils from Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Persons for HIV DNA. *J. Infect. Diseases.* **162**: 1239-1244.
- 45. Cheng-Mayer, C., D. Seto, M. Tateno, and J. A. Levy.** 1988. Biologic Features of HIV-1 that Correlate with Virulence in the Host. *Science.* **240**: 80-82.
- 46. Nightingale, S., L. Byrd, P. Southern, J. Jockusch, S. Cal, and B. Wynne.** 1992. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* Complex Bacteremia in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients. *J. Infect. Diseases.* **165**: 1082-1085.
- 47. Góngora-Biachi, R., C. Castro, P. González, N. Pavía-Ruíz, R. Rodríguez-Sánchez, J. Flores, M. Puc-Franco.** 1997. Infección por *M. avium* en

pacientes con SIDA en la Península de Yucatán. *Enf. Infecciosas y Microbiol.* **17**: 63.

- 48. Havlir, D., F. Torriani, R. Schrier, J. Huang, M. Lederman, K. Chervenak, and W. Boom.** 2001. Serum Interleukin-6 (IL-6), IL-10, Tumor Necrosis Factor (TNF) Alpha, Soluble Type II TNF Receptor, and Transforming Growth Factor Beta Levels in Human Immunodeficiency Virus Type-1 Infected Individuals with *Mycobacterium avium* Complex Disease. *J. Clin. Microbiol.* **39**(1): 298-303.
- 49. Sepkowitz, K., J. Raffalli, L. Riley, T. Kiehn, and D. Armstrong.** 1995. Tuberculosis in the AIDS Era. *Clin. Microbiol. Reviews.* **8**(2): 180-199.
- 50. Goletti, D., D. Weissman, R. Jackson, N. Graham, D. Vlahov, R. Klein, S. Munsiff, L. Ortona, R. Cauda, A. Fauci.** 1996. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of Immune Activation. *J. Immunol.* **157**: 1271-1278.
- 51. Essex, M.** 1985. Africa and the Origin of AIDS. *Science.* **230**: 1141-1142.
- 52. Bentwich, Z., Kalinkovich, A., and Weisman, Z.** 1995. Immune Activation is a Dominant Factor in the Pathogenesis of African AIDS. *Immunol. Today.* **16**: 187-191.
- 53. Brown, C., G. Poli, N. Lubaki, M. Louis, F. Davachi, L. Musey, T. Manzila, A. Kovacs, T. Quinn, and A. Fauci.** 1994. Elevated Level of Tumor Necrosis Factor- α in Zairian Neonate Plasmas : Implications for Perinatal Infection with the Human Immunodeficiency Virus. *J. Infect. Dis.* **169** : 975-980.
- 54. Thea, D., R. Porat, K. Nagimbi, M. Baangi, M. St Louis, G. Kaplan, C. Dinarello, and G. Keusch.** 1996. Plasma Cytokines, Cytokines Antagonists, and Disease Progression in Africa Women Infected with HIV-1. *Ann. Intern. Med.* **124**: 757-762.
- 55. Ostrowski, M., S. Stanley, J. Justemen, K. Gantt, D. Goletti, and A. Fauci.** 1997. Increased in vitro tetanus-induced production of HIV type 1-infected individuals with tetanus toxoid. *AIDS Res. Hum. Retrovirus.* **13**(6): 473-480.

- 56. Kinter, A., G. Poli, L. Fox, E. Hardy, and A. Fauci.** 1995. HIV Replication in IL-12-Stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells Is Driven in an Autocrine/Paracrine Manner by Endogenous Cytokines. *J. Immunol.* **154**: 2448-2459.
- 57. Kinter, A., M. Ostrowski, D. Goletti, A. Oliva, D. Weissman, K. Gantt, E. Hardy, R. Jackson, L. Ehler, and A. Fauci.** 1996. HIV Replication in CD4⁺ T Cells of HIV-Infected Individuals is Regulated by a Balance between the Viral Suppressive Effects of Endogenous β -Chemokines and the Viral Inductive Effects of other Endogenous Cytokines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **93**: 14076-14081.
- 58. Cocchi, F., A. DeVico, A. Garzino-Demo, S. Arya, R. Gallo, and P. Lusso.** 1995. Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the Major HIV-Suppressive Factors Produced by CD8⁺ T Cells. *Science.* **270**: 1811-1815.
- 59. Breen, E., M. McDonald, J. Fan, J. Boscardin, and J. Fahey.** 2000. Cytokine Gene Expression Occurs More Rapidly in Stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells from Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons. *Clin. and Diagnost. Laborat. Immunol.* **7(5)**: 769-773.
- 60. MEDICAL MAG.** 1999. Importancia de las quimiocinas en la infección por HIV. **8(89)**: 21-25.
- 61. Yi, Y., S. Isaacs, D. Williams, I. Frank, D. Scols, E. Clercq, D. Kolson, and R. Collman.** 1999. Role of CXCR4 in Cell-Cell Fusion and Infection of Monocytes-Derived Macrophages by Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Strain: Two Distinct Mechanisms of HIV-1 Dual Tropism. *J. of Virology.* **73(9)**: 7117-7125.
- 62. Berger, E., R. Doms, E. Fenyö, B. Korber, D. Littman, J. Moore, Q. Sattentau, H. Schuitemaker, J. Sodroski, and R. Weiss.** 1998. A New Classification for HIV-1. *Nature.* **391**:240.
- 63. Zhang, L. Y. Huang, T. He, Y. Cao, and D. Ho.** 1996. HIV-1 Subtype and Second-Receptor Use. *Nature.* **383(6603)**: 76.

- 64. Dittmar, M., M. Aine, S. Graham, P. Clapham, R. Weiss, and P. Simmonds.** 1997. HIV-1 tropism and co-receptor use. *Nature*. **385** (6616): 495 - 496.
- 65. Cho, M., M. Lee, M. Carney, J. Berson, R. Doms, and M. Martin.** 1998. Identification of Determinants on a Dualtropic Human Immunodeficiency Virus Type 1 Envelope Glycoprotein that Confer Usage of CXCR4. *J. of Virology*. **72**(3): 2509-2515.
- 66. Simmons, G., D. Wilkinson, J. Reeves, M. Dittmar, S. Beddows, J. Weber, G. Carnegie, U. Desselberger, P. Gray, R. Weiss, and P. Clapham.** 1996. Primary, Syncytium-Inducing Human Immunodeficiency Virus Type 1 Isolates are Dual-Tropic and Most Can Use Either Lestr or CCR5 as Coreceptors for Virus Entry. *J. of Virology*. **70**(12): 8355-8360.
- 67. Feng, Y., C. Broder, P. Kennedy, and E. Berger.** 1996. HIV-1 Entry Cofactor: Functional cDNA Cloning of a Seven-Transmembrane, G Protein-Coupled Receptor. *Science*. **272**: 872-877.
- 68. Tuttle, D., J. Harrison, C. Anders, J. Sleasman, and M. Goodenow.** Expression of CCR5 Increases during Monocyte Differentiation and Directly Mediates Macrophage Susceptibility to Infection by Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J. of Virology*. **72** (6): 4962 – 4969.
- 69. Ghorpade, A., M. Xia, B. Hyman, Y. Persidsky, A. Nukuna, P. Bock, M. Che, J. Limoges, H. Gendelman, and C. Mackay.** 1998. Role of the β -Chemokine Receptors CCR3 and CCR5 in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection of Monocytes and Microglia. *J. of Virology*. **72**(4): 3351-3361.
- 70. Lapham, C., M. Zaitseva, S. Lee, T. Romanstseva, and H. Golding.** 1999. Fusion of monocytes and macrophages with HIV-1 correlates with biochemical properties of CXCR4 and CCR5. *Nat. Med.* **5**:303-308.
- 71. Sozzani, S., W. Luini, A. Borsatti.** 1997. Receptor expression and responsiveness of human dendritic cells to a defines set of CC and CXC chemokines. *J. Immunol.* **159**: 1993-2000.

- 72. Manual de Métodos:** Laboratorio de Hematología, Facultad de Medicina, U.A.N.L.
- 73. Stent, G., P. U. Cameron and S.M. Crowe.** 1994. Expression of CD11/CD18 and ICAM-1 on monocytes and lymphocytes of HIV-1-infected individuals. *J. Leukoc. Biol.* **56** (3): 304 – 309.
- 74. Savedra, R., R. Delude, R. Ingalls, M. Fenton and D. Golenbock.** 1996. Mycobacterial lipoarabinomannan recognition requires a receptor that shares components of the endotoxin signaling system. *J. Immunol.* **157**: 2549 – 2554.
- 75. Larkin R., C. Benjamin, Y. Hsu, Q. Li, L. Zukoski and R. Silver.** 2002. CD40 Ligand (CD154) does not contribute to lymphocyte-mediated inhibition of virulent *Mycobacterium tuberculosis* within human monocytes. *Infect. Immun.* **70** (8): 4716 – 4720.
- 76. Wang, Y., C. Kelly, J. Karttunen, T. Whittall, P. Lehner, L. Duncan, P. MacAry, J. Younson, M. Singh, W. Oehlmann, G. Cheng, L. Bergmeier and T. Lehner.** 2001. CD40 is a cellular receptor mediating mycobacterial heat shock protein 70 stimulation of CC-Chemokines. *Immunity.* **15**: 971-983.
- 77.- Ostrowski, M., S. Justement, A. Catanzaro, C. Hallahan, L. Ehler, S. Mizell, P. Kumar, J. Mican, T. Chun, and A. Fauci.** 1998. Expression of Chemokine Receptors CXCR4 and CCR5 in HIV-1-Infected and Uninfected Individuals. *J. Immunol.* **161**: 3195 - 3201.
- 78. Lee, B., M. Sharron, L. Montaner, D. Weissman and R. Doms.** 1999. Quantification of CD4, CCR5, and CXCR4 levels on lymphocyte subsets, dendritic cells, and differentially conditioned monocyte-derived macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **96** : 5215 – 5220.
- 79. Verani, A., E. Pesenti, S. Polo, E. Tresoldi, G. Scarlatti, P. Lusso, A. Siccardi and D. Vercelli.** 1998. CXCR4 is a functional coreceptor for infection of human macrophages by CXCR4-dependent primary HIV-1 isolates. *J. Immunol.* **161**: 2084 – 2088.

- 80.- Cohen, O., S. Paolucci, S. M. Bende, M. Daucher, H. Moriuchi, M. Moriuchi, C. Cicala, R. Davey Jr., B. Baird, and A. Fauci. 1998. CXCR4 and CCR5 Genetic Polymorphisms in Long-Term Nonprogressive Human Immunodeficiency Virus Infection: Lack of Association with Mutations other than CCR5-Δ32. *J. Virol.* **72**(7): 6215-6217.**
- 81.- Wahl, S., T. Wild, G. Peng, H. Donze, T. Doherty, D. Mizel and J. Orenstein. 1998. Mycobacterium avium complex augments macrophage HIV-1 production and increases CCR5 expression. . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **95** : 12574 – 12579.**
- 82.- Wahl, S., T. Wild, G. Peng, H. Donze, and J. Orenstein. 1999. Co-infection with opportunistic pathogens promotes Human Immunodeficiency Virus type 1 infection in macrophages. *J. Infect Dis.* **179** (3): S457 – S460.**
- 83.- Juffermans, N., W. Paxton, P. Dekkers, A. Verbon, E. Jonge, P. Speelman, S. van Deventer and T. van der Poll. 2000. Up-regulation of HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 on CD4⁺ T cells during human endotoxemia and after stimulation with (myco)bacterial antigens: the role of cytokines. *Blood.* **96** (8): 2649 – 2654.**
- 84.- Casarini, M., F. Ameglio, L. Alemanno, P. Zangrilli, P. Mattia, G. Paone, A. Bisetti and S. Giosue. 1999. Cytokine levels correlate with a Radiologic Score in Active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* **159**: 143 – 148.**
- 85.- Law, K., M. Weiden, T. Harkin, K. Tchou-Wong, C. Chi, and W. Rom. 1996. Increase release of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha by bronchoalveolar cells lavaged from involved sites in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* **153** (2): 799 – 804.**
- 86.- Bergeron, A., M. Bonay, M. Kambouchner, D. Lecossier, M. Riquet, P. Soler, A. Hance and A. Tazi. 1997. Cytokine patterns in tuberculous and sarcoid granulomas :correlations with histopathologic features of the granulomatous response. *J. Immunol.* **159**: 3034-3043.**
- 87.- Flynn, J., and J. Chan. 2001. Immunology of Tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.* **19**: 93-129.**

- 88.- Nakata, K., W. Rom, Y. Honda, R. Condos, S. Kanegasaki, Y. Cao and M. Weiden. 1997. *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **155** (3): 996-1003.**
- 89.- van Crevel, R., T. Ottenhoff, and J. van der Meer. 2002. Innate Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev.* **15**(2):294-309.**
- 90.- Somoskovi, A. Zissel, G. Zipfel, P. Different cytokine patterns correlate with the extension of disease in pulmonar tuberculosis. *Eur. Cytokine Newt.* June, 1999.**
- 91.- Arellano-Rangel, G. Determinación de citocinas en liquido broncoalveolar de pacientes con tuberculosis. Tesis de Maestría. 2002.**
- 92.- Kurashima, K., N. Mukaida, M. Fujimura, M. Yasui, Y. Nakazumi, T. Matsuda and K. Matsushima. 1997. Elevated chemokine levels in brochoalveolar lavage fluid of tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med.* **159**: 1474 –1477.**



