



# Tuberculosis y vacuna BCG: papel de las células NK en la respuesta inmune

## Tuberculosis and BCG vaccine: role of NK cells in the immune response

Edwin Uriel Rojas-Valles,<sup>\*‡</sup> Roberto Carlos Antonio-Pablo,<sup>§</sup> María Teresa Herrera-Barrios<sup>‡</sup>

\*Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

‡Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México, México.

§Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México.

**RESUMEN.** La inmunidad innata es la primera línea de defensa del sistema inmune y se caracteriza por la respuesta rápida contra agentes infecciosos a través del reconocimiento de los patrones moleculares. Dentro de las células de la inmunidad innata se encuentran las células asesinas naturales, las cuales, muestran actividad citotóxica contra células infectadas o transformadas. Tienen receptores de activación, inhibición y de citotoxicidad natural que permiten su activación causando la liberación de perforinas, granzimas B y granzimas contenidas en sus gránulos citoplasmáticos que participan en la eliminación de las células blanco. Además, las células asesinas naturales son fuente de citocinas como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-2 y GM-CSF. Son fuente importante de IFN- $\gamma$ , el cual, promueve la activación de los mecanismos bactericidas de los macrófagos en la defensa contra patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* causante de la tuberculosis. La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa que representa un problema de salud a nivel mundial y la única medida preventiva es la vacuna BCG que generalmente se aplica al nacimiento. Se ha reportado que las células asesinas naturales participan en la inmunidad contra la tuberculosis, así como en la protección conferida por BCG. El objetivo de esta revisión es destacar los hallazgos más importantes sobre el papel de las células asesinas naturales en la tuberculosis y en respuesta a la vacunación con BCG en humanos y animales, lo que puede abrir un panorama más amplio para proponer nuevas medidas preventivas o terapias contra la tuberculosis, infecciones o cáncer.

**Palabras clave:** células NK, tuberculosis, vacuna BCG, inmunidad innata, inmunidad entrenada.

**ABSTRACT.** The innate immune is the first line of defense of the immune system and is characterized by the rapid response against infectious agents through the recognition of molecular patterns. Within the cells of innate immunity are natural killer cells, which show cytotoxic activity against infected or transformed cells. They have activation, inhibition and natural cytotoxicity receptors that allow their activation, causing the release of perforins, granzymes B and granzymes contained in their cytoplasmic granules which participate in the elimination of target cells. Furthermore, natural killer are a source of cytokines such as IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-2 and GM-CSF. They are important source of IFN- $\gamma$  which promotes the activation of bactericidal mechanisms in macrophages in defense against intracellular pathogens such as *Mycobacterium tuberculosis*, which causes tuberculosis. Tuberculosis is an infectious disease that represents a global health problem, and the only preventive measure is the BCG vaccine, which is generally applied at birth. Natural killer cells have been reported to participate in immunity against tuberculosis, as well as in the protection conferred by BCG. The objective of this review is to highlight the most important findings on the role of natural killer cells in tuberculosis and in response to BCG vaccination in humans and animals, which may open a broader panorama to propose new preventive measures or therapies against tuberculosis, infections or cancer.

**Keywords:** NK cells, tuberculosis, BCG vaccine, innate immunity, trained immunity.

### Correspondencia:

**Dra. María Teresa Herrera-Barrios**

Departamento de Investigación en Microbiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México, México.

**Correo electrónico:** teresa\_herrera@iner.gob.mx

Recibido: 04-VI-2024; aceptado: 04-VII-2024

**Citar como:** Rojas-Valles EU, Antonio-Pablo RC, Herrera-Barrios MT. Tuberculosis y vacuna BCG: papel de las células NK en la respuesta inmune. *Neumol Cir Torax.* 2024; 83 (2):143-152. <https://dx.doi.org/10.35366/119284>

Artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**Abreviaturas:**

Ag	=	Antígenos
BCG	=	Bacilo de Calmette y Guérin
DC	=	Célula dendrítica ( <i>dendritic cell</i> )
GM-CSF	=	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos ( <i>granulocyte macrophage colony stimulating factor</i> )
HLA	=	Antígenos de leucocitos humanos ( <i>human leucocyte antigens</i> )
IFN- $\gamma$	=	Interferón gamma
IL	=	Interleucina
KIR	=	Killer Inhibitory Receptor
<i>M. bovis</i>	=	<i>Mycobacterium bovis</i>
MHC	=	Complejo mayor de histocompatibilidad ( <i>major histocompatibility complex</i> )
<i>M. tuberculosis</i>	=	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NK	=	Células asesinas naturales ( <i>natural killer</i> )
OMS	=	Organización Mundial de la Salud
PRR	=	Receptores de reconocimiento de patrones ( <i>pattern recognition receptors</i> )
TBL	=	Tuberculosis latente
TBP	=	Tuberculosis pulmonar
TLR	=	Receptores tipo Toll ( <i>toll-like receptors</i> )
TNF- $\alpha$	=	Factor de necrosis tumoral alfa

**INTRODUCCIÓN**

Todos los seres vivos tienen un sistema inmune que los protege de patógenos que pueden causar enfermedad. Involucra a diversas estirpes celulares con funciones específicas en la defensa del hospedero. Las células NK participan en la defensa en la tuberculosis y es importante conocer su función en la infección y como parte de la respuesta a una vacuna como BCG.

**Tuberculosis**

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *M. tuberculosis*, constituyendo un problema de salud pública a nivel mundial. Es la segunda causa de muerte por un solo agente infeccioso, después de la COVID-19; y se ha estimado que la cuarta parte de la población mundial se encuentra infectada.<sup>1</sup> En el 2022 la OMS reportó 10.3 millones de nuevos casos y 1.3 millones de muertes por tuberculosis.<sup>1</sup>

Se transmite por vía aérea, cuando una persona con TBP expulsa las micobacterias a través de la tos o estornudos; éstas se mantienen suspendidas en el medio ambiente y son inhaladas por otras personas y el destino de la infección estará determinada por la inmunidad de la persona y la virulencia de la micobacteria. Cuando *M. tuberculosis* llega a los alvéolos pulmonares es fagocitada principalmente por los macrófagos residentes, iniciando la producción de citocinas y la migración de monocitos al sitio de infección, donde se diferenciarán a macrófagos. Sin embargo, *M. tuberculosis* también es fagocitada por las DC que migran a los nódulos linfáticos del tórax

para presentar los Ag micobacterianos a las células T *naïve*, proliferando y diferenciándose a células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> antígeno-específicas. Estas células migran al sitio de infección, rodeando a las células infectadas y no infectadas en el pulmón, formando parte de la estructura multicelular denominada granuloma. Se ha especulado que el granuloma previene y contiene la diseminación de *M. tuberculosis* a sitios extrapulmonares, pero también se ha considerado como un nicho que aprovechan las micobacterias para persistir en el hospedero.<sup>2</sup>

La mayoría de las personas infectadas (90-95%) controlan la infección y presentan TBL, caracterizada por no presentar signos o síntomas de tuberculosis y no ser contagiosos, pero producen interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) en respuesta a Ag micobacterianos (IGRA positivos). Sin embargo, 5-10% desarrollan la TBP activa en un período de dos años, asociado a factores que reducen la respuesta inmune como son: desnutrición, infección con VIH, sistema inmune comprometido, tabaquismo, alcoholismo y diabetes mellitus.<sup>3-6</sup>

**Inmunidad innata**

En el pulmón, las células de la inmunidad innata representan la primera línea de defensa cuando *M. tuberculosis* llega a los alvéolos pulmonares. Los macrófagos, DC, neutrófilos y células NK interactúan con la micobacteria para tratar de controlar la infección y prevenir la enfermedad.<sup>7</sup> Sin embargo, *M. tuberculosis* puede infectar a las células y replicarse para persistir en el hospedero utilizando sus mecanismos de evasión, como son: 1) alterar la biogénesis del fagosoma-lisosoma, 2) producir componentes (PtpA, 1-TbAd y MarP) para neutralizar y tolerar el ambiente ácido del fagosoma, 3) causar la ruptura de la membrana fagosomal para escapar al citosol y tener acceso a los nutrientes utilizando el sistema de secreción ESX-1, 4) causar la ruptura de la membrana plasmática para infectar a las células cercanas, e 5) inhibir la activación del inflamósoma, piroptosis y autofagia.<sup>8</sup>

**Reconocimiento de *M. tuberculosis***

Las células de la inmunidad innata reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos de *M. tuberculosis* a través de sus PRR, como: lectinas tipo C (receptores de manosas, DC-SIGN, dectina-1, dectina-2 y Mincle); receptores tipo NOD; receptores del complemento (CR3); colectinas (proteínas surfactantes A y D, lectina unida a manosa); receptores scavenger (MARCO, SR-A1, CD36, SR-B1); receptores Fc (Fc $\gamma$ R); receptores de membrana anclados a glicofosfatidil-inositol (CD14); y receptores tipo Toll (TLR-2, TLR-4 y TLR-9).<sup>9</sup>

Particularmente, se han descrito diferentes PRR de las células de la inmunidad innata que reconocen Ag de *M.*

tuberculosis (Tabla 1A), lo que permite la fagocitosis y/o defensa del hospedero a través de la producción de citocinas (IL-1β, IL-6, TNF-α), autofagia y activación del inflamósoma.<sup>9</sup>

*Antígenos micobacterianos que modifican la respuesta inmune*

*M. tuberculosis* tiene componentes que favorecen o inhiben los mecanismos de defensa en el hospedero como la fagocitosis, autofagia, apoptosis e inflamósoma (Tabla 1B).<sup>10</sup>

**Vacuna BCG**

En 1908 Léon Charles Albert Calmette y Jean-Marie Camille Guérin iniciaron la atenuación de *M. bovis* aislada en 1902 de una vaca tuberculosa y generaron la vacuna de carácter vivo-atenuado contra la tuberculosis.<sup>11,12</sup> Hicieron 231 pases seriados de *M. bovis* durante 13 años, hasta que en 1921 obtuvieron la cepa *M. bovis* BCG (Bacilo de Calmette y Guérin), que confirió protección contra la tuberculosis en cobayos.<sup>11-13</sup>

En 1921, la vacuna BCG se aplicó por primera vez en un niño expuesto a los bacilos de la tuberculosis, demostrándose que después de dos años de exposición constante no presentaba lesiones e indicios de tuberculosis.<sup>11,14</sup> Por lo que, a partir de 1924 esta vacuna se distribuyó a 20 países para su aplicación por recomendación de la OMS.<sup>12,15</sup>

Los estudios genómicos han demostrado que la cepa BCG carece de la región de diferencia-1 (RD-1) presente en *M. tuberculosis* y *M. bovis*.<sup>13</sup> En esta región se encuentran los genes que codifican proteínas involucradas en el sistema de secreción (Rv3876, Rv3877 y Rv3878) y los factores de virulencia importantes en la patogenia de la enfermedad (Rv3871, PE35, PPE68, Rv2879c, CFP-10 y ESAT-6).<sup>11,13,16-20</sup>

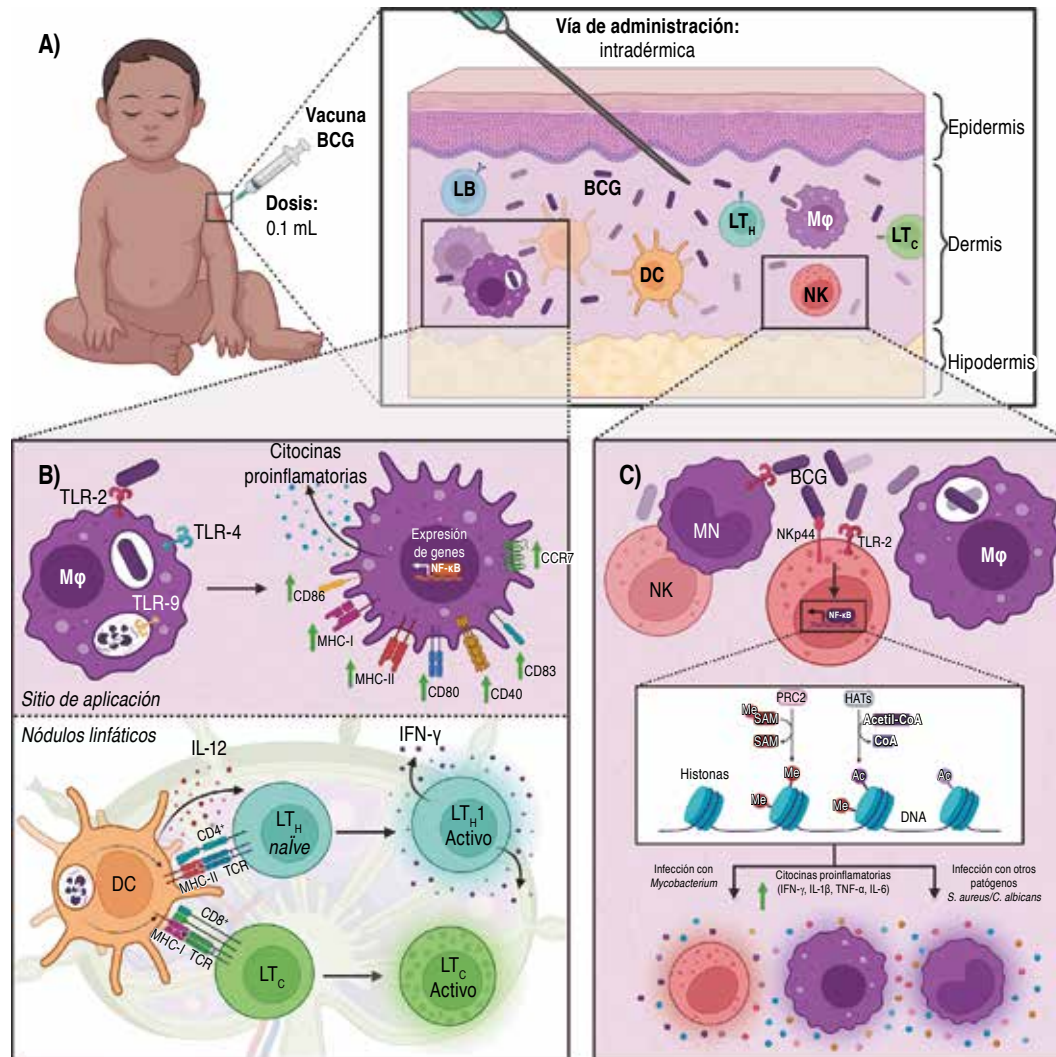
*Inmunidad innata hacia BCG*

La vacuna BCG se aplica intradérmicamente causando una reacción inmune local (Figura 1A), que se inicia por el reconocimiento de los bacilos por los macrófagos y las DC, las cuales, aumentan la expresión de moléculas del MHC de clase I y clase II, moléculas coestimuladoras

**Tabla 1:** Receptores de las células de la inmunidad innata y efecto de los componentes de *M. tuberculosis*.

A) Receptores de las células de inmunidad innata y sus ligandos micobacterianos.		
Célula	Receptor	Antígenos de <i>M. tuberculosis</i>
Macrófago	TLRs RM CD91, calreticulina	LM, LAM, ManLAM, PIM, Hsp60/65, DNA y RNA LAM ManLAM, MBL
DC	TLRs DC-SIGN	LM, LAM, ManLAM, PIM, Hsp60/65, DNA, RNA ManLAM
NK	NKp44 NKp46 NKp30 NKG2D TLR-2	MA, mAPG, AG <i>M. bovis</i> BCG  <i>M. bovis</i> BCG PG
B) Efecto de los antígenos de <i>M. tuberculosis</i> sobre los mecanismos de defensa.		
Mecanismo de defensa	Antígeno que favorece	Antígeno que inhibe
Fagocitosis	PPE57	PIMs, ManLAM, PKG, PtpA, EIS
Autofagia	ESAT-6, c-di-AMP	EIS, SapM, LrpG, PDIM
Apoptosis	LpqH, PE_PGSR3 3, ESAT- 6, OppD, PstS1, Rv0183, Rv0901, PE9/PE10, Mce4A	PtpA, NuoG, PknE, SecA2, SodA, SigH, MPT64, Rv3354
Inflamósoma	EsxA, Mtb DNA	Zmp1

AG = arabinogalactano. c-di-AMP = cyclic di-adenosine monophosphate. DC = células dendríticas. EIS = enhanced intracellular survival. ESAT-6 = early secreted antigenic target of 6 kDa. LAM = lipoarabinomanano. LM = lipomanano. LrpG = leucine-responsive regulatory protein G. MA = ácidos micólicos. ManLAM = lipoarabinomanano monosilado. mAPG = micolil-arabinogalactan-peptidoglicano. MBL = lectina unida a manosa. Mce4A = mammalian cell entry complex 4A. MPT64 = *M. tuberculosis* Protein 64. NK = natural killers. NuoG = subunit of NADH dehydrogenase type I. OppD = oligopeptide permease D. PDIM = phthiocerol dimycocerosates. PE9/PE10 = protein proline-glutamate 9/10. PG = peptidoglicano. PIM = fosfatidil inositol manósido. PKG = protein kinase G. PknE = protein kinase E. PPE57 = protein proline-proline-glutamate 57. PstS1 = phosphate-specific transport substrate binding protein-1. PtpA = protein tyrosine phosphatase. RM = receptor de manosa. SapM = secretory acid phosphatase. SigH = Sigma factor H. TLR = receptores tipo Toll. Zmp1 = zinc metalloprotease.



**Figura 1:** Inmunidad generada hacia la vacuna BCG. **A)** La vacuna BCG se aplica vía intradérmica y las células del sistema inmune interactúan con las micobacterias. **B)** Los M $\phi$  reconocen componentes de BCG a través de sus receptores TLR-2, TLR-4 y TLR-9 y producen citocinas proinflamatorias, aumentan la expresión de las moléculas MHC-I y MHC-II, moléculas coestimuladoras (CD86, CD80, CD83, CD40) y CCR7. Por otro lado, las células dendríticas (DC) migran a los nódulos linfáticos y presentan los antígenos (Ag) de BCG acoplados a las moléculas MHC, a los LT<sub>H</sub> y LT<sub>C</sub>, favoreciendo la producción de IL-12 e IFN- $\gamma$ . **C)** Las células NK, M $\phi$  y los monocitos reconocen a BCG y generan inmunidad entrenada por las modificaciones epigenéticas que involucran las enzimas: PRC2 (con actividad metiltransferasa en la histona H3, utilizando S-adenosil metionina [SAM-Me] como sustrato) y HAT (con actividad acetiltransferasas en las histonas, utilizando acetil-CoA como sustrato). Permitiendo la producción rápida de citocinas proinflamatorias ante la reinfección con *Mycobacterium*, o patógenos no relacionados (*S. aureus* o *C. albicans*).

Creado con BioRender.com, NC26TGXYTT.

Ag = antígenos. BCG = vacuna *M. bovis* BCG. CCR-7 = receptor de la quimiocina 7. DC = célula dendrítica. LT<sub>C</sub> = linfocitos T citotóxicos. LT<sub>H</sub> = linfocitos T cooperadores. MHC = complejo principal de histocompatibilidad. M $\phi$  = macrófagos. NK = células NK. TLR = receptores tipo Toll.

(CD40, CD80, CD83 y CD86) y el receptor de la quimiocina 7 (CCR7); favoreciendo la migración a los nódulos linfáticos y el procesamiento y presentación de Ag a las células T.<sup>12,21</sup> Por otra parte, los macrófagos reconocen, fagocitan y degradan a BCG activando diferentes PRR como TLR-2, TLR-4 y TLR-9; lo que estimula la expresión y secreción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  y MCP-1), favoreciendo una respuesta T<sub>H</sub>1 que

involucra a las células T CD4<sup>+</sup> y, además, la activación de células T CD8<sup>+</sup>.<sup>12</sup> Esta respuesta se caracteriza por la producción de IFN- $\gamma$ , una citocina crucial en la protección contra patógenos intracelulares como *M. tuberculosis*, debido a que activa los mecanismos bactericidas de los macrófagos (Figura 1B).<sup>12</sup>

Esta vacuna también induce inmunidad entrenada no específica (Figura 1C), basada en la reprogramación epi-



genética en los monocitos, macrófagos y células NK. De manera que las células responden con rapidez y fuerza a infecciones secundarias por *Mycobacterium* e incluso hacia diferentes patógenos.<sup>12,15</sup> Esta reprogramación epigenética se lleva a cabo en las histonas por metilación, acetilación, desaminación e isomerización de prolina en los sitios promotores de genes que codifican para citocinas proinflamatorias.<sup>12</sup> Por lo que las células NK producen citocinas proinflamatorias (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ) en respuesta a patógenos relacionados o no con BCG, después de dos a 12 semanas posvacunación.<sup>15</sup>

Si bien se ha sugerido que las células NK son cruciales en la protección cruzada contra otros patógenos que induce BCG, no se ha descrito su importancia en respuesta a la vacuna BCG. Por lo que, más adelante describiremos los reportes recientes.

### Células NK

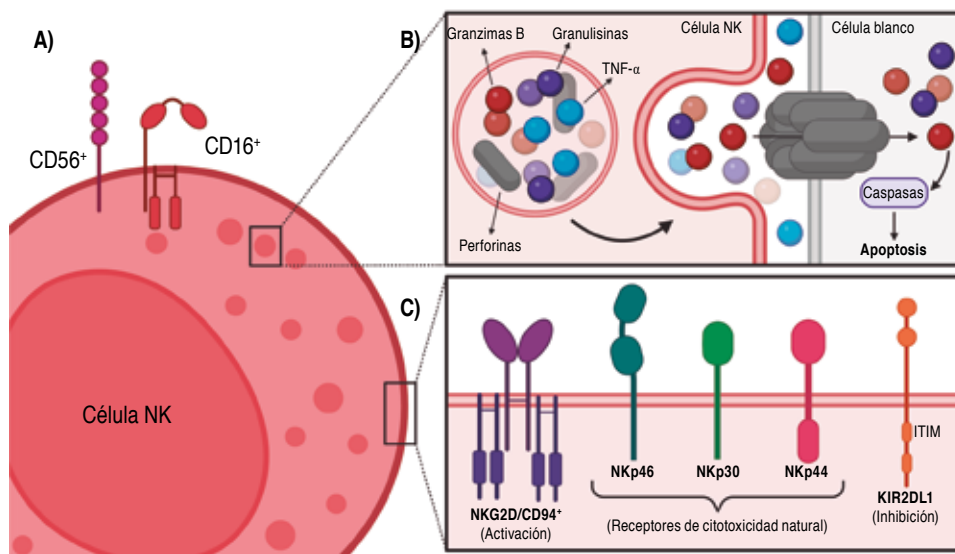
Pertencen al linaje linfoide y tienen actividad citotóxica contra células infectadas (virus, bacterias o parásitos) o tumorales.<sup>22,23</sup> Fueron descritas por primera vez en los años 70, y en la actualidad se reconoce su importancia en la inmunidad innata.<sup>24</sup> Son clasificadas dentro de las células linfoides innatas, aunque bajo determinadas circunstancias muestran características adaptativas y de memoria. Forman parte de la primera línea de defensa que participa en el reconocimiento y eliminación de células infectadas

o transformadas; además, producen IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$  y quimiocinas como MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  e IL-8.<sup>25-27</sup> Se localizan principalmente en la sangre (5-20% de los linfocitos circulantes en humanos) y los nódulos linfáticos, así como en la piel, intestino, hígado y pulmones.<sup>22,28</sup>

### Origen y morfología

Se originan en la médula ósea a partir de una célula madre hematopoyética pluripotencial (CD34<sup>+</sup>), que dará origen a un progenitor linfoide. El proceso de diferenciación y maduración inicia cuando el progenitor linfoide deriva en un biopotencial T/NK que mediado por IL-12, IL-7 e IL-15 y los factores de transcripción eomesodermina (EOMES), E4BP4, Id2, BLIMP y T-bet guiarán el desarrollo a una célula NK inmadura hasta una NK madura. Estas células expresan marcadores específicos en la superficie (CD56<sup>+</sup> y CD16<sup>+</sup>) (Figura 2A) que permiten diferenciarlas de las células T (CD3<sup>+</sup>) y B (CD19<sup>+</sup>). Se han descrito dos subpoblaciones de acuerdo con su maduración: CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> (90% en sangre periférica) y CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>, éstas últimas mostrando mayor citotoxicidad.<sup>29-32</sup>

Las células NK son células granulares (10 a 15  $\mu$ m) con poco retículo endoplasmático rugoso, mitocondrias y ribosomas libres. Se caracterizan por contener gránulos citoplasmáticos que contienen enzimas citolíticas como: perforinas, granzima B, granzima A, granzima C, granzima D, granzima E, granzima F, granzima G, granzima H, granzima I, granzima J, granzima K, granzima L, granzima M, granzima N, granzima O, granzima P, granzima Q, granzima R, granzima S, granzima T, granzima U, granzima V, granzima W, granzima X, granzima Y, granzima Z, granzima AA, granzima AB, granzima AC, granzima AD, granzima AE, granzima AF, granzima AG, granzima AH, granzima AI, granzima AJ, granzima AK, granzima AL, granzima AM, granzima AN, granzima AO, granzima AP, granzima AQ, granzima AR, granzima AS, granzima AT, granzima AU, granzima AV, granzima AW, granzima AX, granzima AY, granzima AZ, granzima BA, granzima BB, granzima BC, granzima BD, granzima BE, granzima BF, granzima BG, granzima BH, granzima BI, granzima BJ, granzima BK, granzima BL, granzima BM, granzima BN, granzima BO, granzima BP, granzima BQ, granzima BR, granzima BS, granzima BT, granzima BU, granzima BV, granzima BW, granzima BX, granzima BY, granzima BZ, granzima CA, granzima CB, granzima CC, granzima CD, granzima CE, granzima CF, granzima CG, granzima CH, granzima CI, granzima CJ, granzima CK, granzima CL, granzima CM, granzima CN, granzima CO, granzima CP, granzima CQ, granzima CR, granzima CS, granzima CT, granzima CU, granzima CV, granzima CW, granzima CX, granzima CY, granzima CZ, granzima DA, granzima DB, granzima DC, granzima DD, granzima DE, granzima DF, granzima DG, granzima DH, granzima DI, granzima DJ, granzima DK, granzima DL, granzima DM, granzima DN, granzima DO, granzima DP, granzima DQ, granzima DR, granzima DS, granzima DT, granzima DU, granzima DV, granzima DW, granzima DX, granzima DY, granzima DZ, granzima EA, granzima EB, granzima EC, granzima ED, granzima EE, granzima EF, granzima EG, granzima EH, granzima EI, granzima EJ, granzima EK, granzima EL, granzima EM, granzima EN, granzima EO, granzima EP, granzima EQ, granzima ER, granzima ES, granzima ET, granzima EU, granzima EV, granzima EW, granzima EX, granzima EY, granzima EZ, granzima FA, granzima FB, granzima FC, granzima FD, granzima FE, granzima FF, granzima FG, granzima FH, granzima FI, granzima FJ, granzima FK, granzima FL, granzima FM, granzima FN, granzima FO, granzima FP, granzima FQ, granzima FR, granzima FS, granzima FT, granzima FU, granzima FV, granzima FW, granzima FX, granzima FY, granzima FZ, granzima GA, granzima GB, granzima GC, granzima GD, granzima GE, granzima GF, granzima GG, granzima GH, granzima GI, granzima GJ, granzima GK, granzima GL, granzima GM, granzima GN, granzima GO, granzima GP, granzima GQ, granzima GR, granzima GS, granzima GT, granzima GU, granzima GV, granzima GW, granzima GX, granzima GY, granzima GZ, granzima HA, granzima HB, granzima HC, granzima HD, granzima HE, granzima HF, granzima HG, granzima HH, granzima HI, granzima HJ, granzima HK, granzima HL, granzima HM, granzima HN, granzima HO, granzima HP, granzima HQ, granzima HR, granzima HS, granzima HT, granzima HU, granzima HV, granzima HW, granzima HX, granzima HY, granzima HZ, granzima IA, granzima IB, granzima IC, granzima ID, granzima IE, granzima IF, granzima IG, granzima IH, granzima II, granzima IJ, granzima IK, granzima IL, granzima IM, granzima IN, granzima IO, granzima IP, granzima IQ, granzima IR, granzima IS, granzima IT, granzima IU, granzima IV, granzima IW, granzima IX, granzima IY, granzima IZ, granzima JA, granzima JB, granzima JC, granzima JD, granzima JE, granzima JF, granzima JG, granzima JH, granzima JI, granzima JJ, granzima JK, granzima JL, granzima JM, granzima JN, granzima JO, granzima JP, granzima JQ, granzima JR, granzima JS, granzima JT, granzima JU, granzima JV, granzima JW, granzima JX, granzima JY, granzima JZ, granzima KA, granzima KB, granzima KC, granzima KD, granzima KE, granzima KF, granzima KG, granzima KH, granzima KI, granzima KJ, granzima KK, granzima KL, granzima KM, granzima KN, granzima KO, granzima KP, granzima KQ, granzima KR, granzima KS, granzima KT, granzima KU, granzima KV, granzima KW, granzima KX, granzima KY, granzima KZ, granzima LA, granzima LB, granzima LC, granzima LD, granzima LE, granzima LF, granzima LG, granzima LH, granzima LI, granzima LJ, granzima LK, granzima LL, granzima LM, granzima LN, granzima LO, granzima LP, granzima LQ, granzima LR, granzima LS, granzima LT, granzima LU, granzima LV, granzima LW, granzima LX, granzima LY, granzima LZ, granzima MA, granzima MB, granzima MC, granzima MD, granzima ME, granzima MF, granzima MG, granzima MH, granzima MI, granzima MJ, granzima MK, granzima ML, granzima MM, granzima MN, granzima MO, granzima MP, granzima MQ, granzima MR, granzima MS, granzima MT, granzima MU, granzima MV, granzima MW, granzima MX, granzima MY, granzima MZ, granzima NA, granzima NB, granzima NC, granzima ND, granzima NE, granzima NF, granzima NG, granzima NH, granzima NI, granzima NJ, granzima NK, granzima NL, granzima NM, granzima NN, granzima NO, granzima NP, granzima NQ, granzima NR, granzima NS, granzima NT, granzima NU, granzima NV, granzima NW, granzima NX, granzima NY, granzima NZ, granzima OA, granzima OB, granzima OC, granzima OD, granzima OE, granzima OF, granzima OG, granzima OH, granzima OI, granzima OJ, granzima OK, granzima OL, granzima OM, granzima ON, granzima OO, granzima OP, granzima OQ, granzima OR, granzima OS, granzima OT, granzima OU, granzima OV, granzima OW, granzima OX, granzima OY, granzima OZ, granzima PA, granzima PB, granzima PC, granzima PD, granzima PE, granzima PF, granzima PG, granzima PH, granzima PI, granzima PJ, granzima PK, granzima PL, granzima PM, granzima PN, granzima PO, granzima PP, granzima PQ, granzima PR, granzima PS, granzima PT, granzima PU, granzima PV, granzima PW, granzima PX, granzima PY, granzima PZ, granzima QA, granzima QB, granzima QC, granzima QD, granzima QE, granzima QF, granzima QG, granzima QH, granzima QI, granzima QJ, granzima QK, granzima QL, granzima QM, granzima QN, granzima QO, granzima QP, granzima QQ, granzima QR, granzima QS, granzima QT, granzima QU, granzima QV, granzima QW, granzima QX, granzima QY, granzima QZ, granzima RA, granzima RB, granzima RC, granzima RD, granzima RE, granzima RF, granzima RG, granzima RH, granzima RI, granzima RJ, granzima RK, granzima RL, granzima RM, granzima RN, granzima RO, granzima RP, granzima RQ, granzima RR, granzima RS, granzima RT, granzima RU, granzima RV, granzima RW, granzima RX, granzima RY, granzima RZ, granzima SA, granzima SB, granzima SC, granzima SD, granzima SE, granzima SF, granzima SG, granzima SH, granzima SI, granzima SJ, granzima SK, granzima SL, granzima SM, granzima SN, granzima SO, granzima SP, granzima SQ, granzima SR, granzima SS, granzima ST, granzima SU, granzima SV, granzima SW, granzima SX, granzima SY, granzima SZ, granzima TA, granzima TB, granzima TC, granzima TD, granzima TE, granzima TF, granzima TG, granzima TH, granzima TI, granzima TJ, granzima TK, granzima TL, granzima TM, granzima TN, granzima TO, granzima TP, granzima TQ, granzima TR, granzima TS, granzima TT, granzima TU, granzima TV, granzima TW, granzima TX, granzima TY, granzima TZ, granzima UA, granzima UB, granzima UC, granzima UD, granzima UE, granzima UF, granzima UG, granzima UH, granzima UI, granzima UJ, granzima UK, granzima UL, granzima UM, granzima UN, granzima UO, granzima UP, granzima UQ, granzima UR, granzima US, granzima UT, granzima UU, granzima UV, granzima UW, granzima UX, granzima UY, granzima UZ, granzima VA, granzima VB, granzima VC, granzima VD, granzima VE, granzima VF, granzima VG, granzima VH, granzima VI, granzima VJ, granzima VK, granzima VL, granzima VM, granzima VN, granzima VO, granzima VP, granzima VQ, granzima VR, granzima VS, granzima VT, granzima VU, granzima VV, granzima VW, granzima VX, granzima VY, granzima VZ, granzima WA, granzima WB, granzima WC, granzima WD, granzima WE, granzima WF, granzima WG, granzima WH, granzima WI, granzima WJ, granzima WK, granzima WL, granzima WM, granzima WN, granzima WO, granzima WP, granzima WQ, granzima WR, granzima WS, granzima WT, granzima WU, granzima WV, granzima WW, granzima WX, granzima WY, granzima WZ, granzima XA, granzima XB, granzima XC, granzima XD, granzima XE, granzima XF, granzima XG, granzima XH, granzima XI, granzima XJ, granzima XK, granzima XL, granzima XM, granzima XN, granzima XO, granzima XP, granzima XQ, granzima XR, granzima XS, granzima XT, granzima XU, granzima XV, granzima XW, granzima XX, granzima XY, granzima XZ, granzima YA, granzima YB, granzima YC, granzima YD, granzima YE, granzima YF, granzima YG, granzima YH, granzima YI, granzima YJ, granzima YK, granzima YL, granzima YM, granzima YN, granzima YO, granzima YP, granzima YQ, granzima YR, granzima YS, granzima YT, granzima YU, granzima YV, granzima YW, granzima YX, granzima YY, granzima YZ, granzima ZA, granzima ZB, granzima ZC, granzima ZD, granzima ZE, granzima ZF, granzima ZG, granzima ZH, granzima ZI, granzima ZJ, granzima ZK, granzima ZL, granzima ZM, granzima ZN, granzima ZO, granzima ZP, granzima ZQ, granzima ZR, granzima ZS, granzima ZT, granzima ZU, granzima ZV, granzima ZW, granzima ZX, granzima ZY, granzima ZZ.



**Figura 2:** Inmunobiología de las células NK. **A)** Las células NK expresan CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> que permiten su identificación. **B)** Tienen gran contenido de gránulos citoplasmáticos con enzimas citolíticas (perforina, granzima y la granzima, así como TNF- $\alpha$ ). Las perforinas favorecen la formación de poros en la membrana, permitiendo la entrada de las granzimas y granzima, las cuales activarán la vía de las caspasas e iniciarán la muerte celular por apoptosis. **C)** Las células NK tienen receptores de inhibición, activación y de citotoxicidad natural, involucrados en el reconocimiento de componentes de las células infectadas o tumorales para poder llevar a cabo la activación o inhibición de la secreción del contenido de sus gránulos.

**Tabla 2:** Receptores de activación e inhibición de las células NK.

Receptores de activación	Ligando	Referencia
NKG2C	HLA-E	34, 35
NKG2D	MIC (a y b) y ULBP (1-6)	34-36
NKG2E	HLA-E	34, 35
KIR2-DS1	HLA-C2 (lisina en posición 80)	34, 37
KIR2-DS2	HLA-C2 con péptido viral	34, 37
KIR3-D	HLA-F	34, 35
NKp30	B7-H6, HCMV-pp65, BAG6, sulfato de heparano	22, 34
NKp44	MLL5, hemaglutinina viral, PCNA, PDGF-DD	22, 34
NKp46	Factor P del complemento, hemaglutinina viral, sulfato de heparano	22, 34
NKp80	AICL	38
CD16	Sección del complejo de anticuerpos IgG	34, 35
CD94	HLA-E	34, 35
DNAM-1	CD155 y CD112	34, 38
Receptores de inhibición		
KIR2DL1	HLA-C2 (lisina en posición 80)	34
KIR2DL2/3	HLA-C1 (asparagina en posición 80) y HLA-C2 (lisina en posición 80)	34
KIR3DL1	HLA-A, HLA-Bw4	34
KIR3DL2	HLA-Aw3, HLA-Aw11	34
NKG2A	Péptido inhibitorio en HLA-E	34
NKRP1A	LLT1	34
KLRG1	Cadherinas	34
PD1	PDL1-L2	38

AICL = activating inducing ligand. BAG6 = scythe protein. HCMV = human cytomegalovirus. HLA = human leukocyte antigen. LLT1 = lectin-like transcript. MIC = class I chain-related protein. MLL5 = mixed lineage leukemia 5. PCNA= proliferating cell nuclear antigen. PDGF-DD = platelet-derived growth factor-DD. PDL1 = programmed death-ligand 1. ULBP= UL16-binding proteins.

### Receptores de las células NK

Estas células en la membrana tienen receptores que les permiten interactuar con otras células y así poder identificar las células infectadas o tumorales (Figura 2C). Poseen: a) receptores tipo lectina C: NKG2D/CD94, que reconocen a los Ag leucocitarios humanos E5 (HLA-E5); b) receptores de activación e inhibición KIR (*Killer Inhibitory Receptor*) que funcionan mediante la detección del aumento o disminución de las moléculas de HLA-I6; c) receptores de citotoxicidad natural, específicos de las células NK que incluyen receptores activadores como NKp30, NKp44 y NKp46; y d) el receptor CD16 (receptor Fc de baja afinidad de IgG, FcγIII) que participa en reconocimiento las células opsonizadas.<sup>22,31</sup> Algunos de los receptores activadores e inhibidores, así como sus ligandos se describen en la [Tabla 2](#).<sup>22,34-38</sup>

### Funciones

Son células efectoras innatas que participan en la respuesta contra patógenos, células infectadas o tumorales, además favorecen una respuesta inmune adaptativa.<sup>26,31,39</sup> Su activación citotóxica ocurre al contacto con células infectadas o tumorales que carecen del MCH-I, o el MHC-I está alterado. También pueden ser activadas con la IL-2, favo-

reciando su acción contra los tumores. Esta actividad citotóxica puede ser inhibida mediante el reconocimiento del MHC-I en células blanco, lo que evita la lisis celular.<sup>35,40,41</sup> Otra de sus funciones es la producción de citocinas (IFN-γ, IL-10, TNF-α, GM-CSF) después de su activación y posterior estimulación con la IL-12.<sup>35</sup>

Debido al perfil de citocinas que producen se pueden clasificar en: **NK1**, secretoras de IFN-γ, IL-10, TNF-α y GM-CSF; y **NK2**, secretoras de IL-5, IL-13, TNF-α y GM-CSF. La producción de IFN-γ es la más importante repercusión sobre el sistema inmune del hospedero ya que promueve los mecanismos bactericidas de los macrófagos, como la fagocitosis y la producción de IL-12 promoviendo la producción de IFN-γ y el desarrollo de la respuesta T<sub>H</sub>1; además modula la respuesta inmune de las células T y DC.<sup>26,31,35</sup>

### Papel de las células NK en la tuberculosis

Las células NK tienen capacidad citolítica que actúan en la etapa inicial de la infección sin restricción del MHC. Se ha descrito que la protección de las células NK contra infecciones por virus, bacterias y parásitos se basa en el reconocimiento de las células y su efecto citolítico, en la producción de IFN-γ, IL-12, IL-22, TNF-α y GM-CSF, y la secreción de proteínas citolíticas (perforina, granzimas y

granulinas). Llevan a cabo la lisis de monocitos y macrófagos humanos infectados con *M. tuberculosis* a través de la interacción con sus receptores de citotoxicidad natural de membrana NKp36 y NKG2D.<sup>42</sup> Existen componentes de *M. tuberculosis* que son reconocidos por receptores presentes en las células NK (Figura 3), tal es el caso de micolil-arabinogalactan-peptidoglicano (mAPG), ácidos micólicos (MA) y arabinogalactano (AG) que son ligandos del receptor NKp44; mientras que el peptidoglicano se une sólo a TLR-2. Durante la TBP y la tuberculosis meníngea en humanos, las células NK de sangre periférica se encuentran activadas al mostrar aumentado el marcador de activación CD69<sup>+</sup>, pero presentan una reducción significativa de los receptores NKp36 y NKG2D en la TBL y TBP en comparación con los sanos, lo que puede afectar el reconocimiento y control de *M. tuberculosis* (Figura 3).<sup>43</sup> Estas células pueden inhibir el crecimiento de *M. tuberculosis* H37Rv en macrófagos humanos infectados a través de la producción de IL-22 que favorece la fusión fagolisosomal, o bien por la degranulación de sus proteínas citolíticas (perforinas, granzimas y granulinas) (Figura 3), a través de la vía de las MAPS cinasas (ERK, JNK, p38) mediada por los receptores NKG2D.<sup>44,45</sup>

### Respuesta de las células NK en la vacunación con BCG

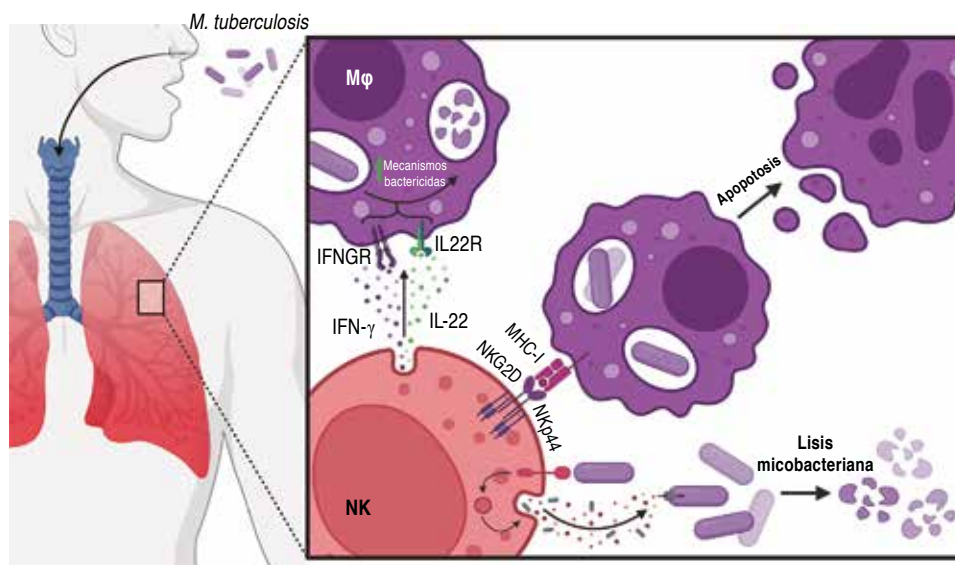
La respuesta de las células NK estimuladas por la vacuna BCG es considerada de mucho interés, ya que puede

provocar inmunidad cruzada contra distintos tipos de infecciones y diversos tipos de cáncer. Esto ha derivado en investigaciones utilizando modelos animales y, además, se ha evaluado la respuesta de estas células en humanos posterior a la vacunación con BCG.

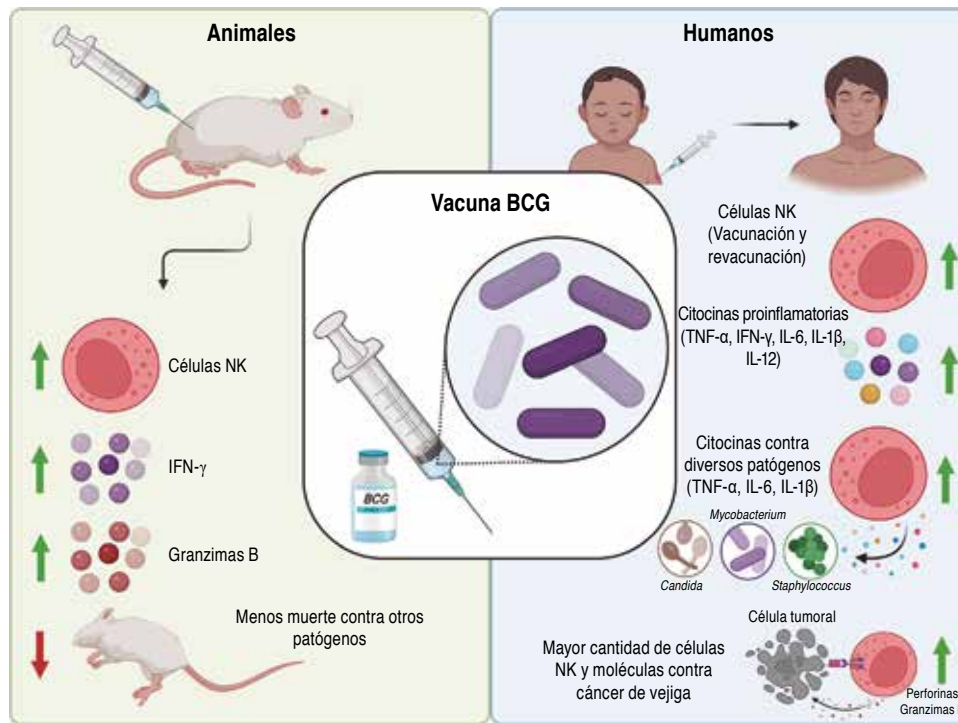
### Respuesta en modelo animal

Tras la inmunización de ratones con BCG, hay una activación de las células NK siendo productoras de IFN- $\gamma$ , lo que favorece la capacidad bactericida de los macrófagos.<sup>46</sup> Además, posvacunación hay migración de neutrófilos hacia la zona de infección para posteriormente producir IL-12 y TNF- $\alpha$  que servirán para estimular la migración, supervivencia y acción de las células NK como fuente de IFN- $\gamma$ . Esto favorece el aumento de las células NK en el sitio de infección y en los nódulos linfáticos, alcanzando el pico máximo de células en pulmón y bazo a los siete días; aunado a la producción de IFN- $\gamma$  a los cinco días.<sup>47,48</sup> La inmunidad generada por BCG en parte se debe a las células NK, ya que promueven la activación de células T<sub>H</sub>1. Algunas de las características de las células NK tratadas con BCG son el aumento en la expresión de granzimas B, los niveles de IFN- $\gamma$ , CD107 y CD11b, y la citotoxicidad contra células tumorales del tipo melanoma en el ratón (B16F10).<sup>46</sup>

Otros estudios han puesto en evidencia la importancia de las células NK en la protección, ya que han reportado



**Figura 3:** Papel de las células NK en la tuberculosis. Participan en la defensa contra *M. tuberculosis* al producir IFN- $\gamma$  e IL-22, activando los mecanismos bactericidas de los macrófagos y favoreciendo la eliminación de las micobacterias. Además, reconocen componentes del MHC-I mediante sus receptores de activación natural (NKG2D) para secretar el contenido de sus gránulos y promover la apoptosis de las células infectadas con las micobacterias. Por último, reconocen componentes micobacterianos a través de sus receptores de citotoxicidad natural, como el NKp44 que reconoce componentes de la pared de *Mycobacterium* (ácidos micólicos, arabinogalactano y micolil-arabinogalactan-peptidoglicano), lo que favorece la liberación de los componentes de sus gránulos sobre las micobacterias y promueven la lisis.



**Figura 4:** Participación de las células NK en respuesta a la vacunación en animales y humanos. Los ratones vacunados con BCG muestran aumento de células NK, mayor producción de IFN- $\gamma$  y granzimas y mayor supervivencia al ser infectados con otros patógenos no relacionados con *Mycobacterium*. En forma similar, se observó aumento de células NK en niños y adultos vacunados con BCG asociado a aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias y mayor respuesta contra patógenos no relacionados. Incluso se ha observado que las células NK humanas estimuladas con BCG muestran mayor actividad citotóxica contra células cancerosas, lo que favorece el desarrollo de terapias antitumorales.

Creado con BioRender.com, NA26TGYQMU.

que los ratones SCID (*severe combined immunodeficient*, carentes de células T y B) y ratones NSG (NOD/SCID/IL2RG, carentes de células T, B y NK) fueron vacunados con BCG o con solución salina (control) y posteriormente fueron retados con *Candida albicans*. Observaron que el 100% de los ratones SCID vacunados sobrevivieron en comparación con el 30% del grupo control; mientras que los ratones NSG murieron gradualmente. Este resultado sustenta la importancia de la presencia de las células NK en la protección conferida por BCG a otras infecciones.<sup>49</sup>

### Respuesta en humanos

Como ya se ha mencionado, estas células son una fuente importante de citocinas, ya que la sangre de cordón umbilical de recién nacidos expuesta a BCG favorece la producción de IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-12, IL-13 e IL-15; demostrándose que sólo las células NK son la fuente de IFN- $\gamma$ , mientras que los monocitos producen la IL-10 e IL-12.<sup>50</sup> Por otra parte, se ha demostrado que las células NK purificadas de sangre periférica de voluntarios sanos cultivadas con *M. bovis* BCG, muestran un estado de activación (aumento de CD69<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>), y son capaces de producir niveles elevados

de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , además de mostrar actividad citotóxica y capacidad para destruir las DC inmaduras a través de un mecanismo que involucra al TLR-2.<sup>51</sup>

En Sudáfrica, un estudio en la población de recién nacidos vacunada con BCG mostró aumento de las células NK secretoras de IFN- $\gamma$  a las cinco y nueve semanas posvacunación, en comparación con los no vacunados.<sup>52</sup> Además, los niños vacunados mostraron mayor secreción de IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en el plasma, lo que sugiere protección contra las infecciones micobacterianas mediadas por citocinas.<sup>52</sup> Hasta hace algunos años se creía que las células innatas no presentaban memoria; sin embargo, la revacunación con BCG en adultos incrementó el número de células NK CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> y CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>, las cuales, persistieron en sangre periférica por más de un año.<sup>53</sup>

La inmunidad entrenada ha sido estudiada en células NK CD56<sup>+</sup> de voluntarios sanos aisladas de sangre antes de la vacunación, dos semanas y tres meses postvacunación con BCG. Las células NK CD56<sup>+</sup> estimuladas con sonificados de *M. tuberculosis* H37Rv, *C. albicans* y *Staphylococcus aureus* inactivado fueron capaces de producir cantidades elevadas de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) en comparación con la condición basal. Esto demostró que las células NK



tienen memoria inmunológica al tener una respuesta proinflamatoria aumentada y una capacidad de reconocimiento a otra micobacteria y otros microorganismos no relacionados con BCG.<sup>49</sup> Otros estudios han reportado que las células mononucleares de sangre periférica de voluntarios sanos estimuladas con BCG inducen la activación y proliferación de las células NK CD56<sup>bright</sup>.<sup>54</sup> Además, el cocultivo de células NK CD56<sup>bright</sup> con BCG mostró niveles elevados de perforinas, granzimas B e IFN- $\gamma$ , así como degranulación eficiente contra células de cáncer de vejiga.<sup>54</sup> Los pacientes con cáncer de vejiga tratados con BCG han mostrado aumento de células NK CD56<sup>bright</sup>, sugiriendo que la activación de las células NK inducidas por BCG pueden ser un componente importante de la respuesta inmune contra el cáncer de vejiga.<sup>54</sup>

## CONCLUSIONES

La tuberculosis es una enfermedad que afecta a la población mundial y la vacuna BCG es la medida preventiva. Sin embargo, se ha demostrado que esta vacuna favorece la inmunidad entrenada en las células innatas como las células NK. Considerando en conjunto los hallazgos que hemos descrito anteriormente (Figura 4), las células NK activadas con BCG juegan un papel importante en el desarrollo de la inmunidad entrenada contra infecciones por otras micobacterias o patógenos no relacionados y como terapia antitumoral contra el cáncer de vejiga. Por lo que pueden generarse nuevas líneas de investigación para proponer nuevos medicamentos o terapias contra diversas infecciones o tipos de cáncer, mediando la activación de las células NK.

**Agradecimientos:** A Edwin Uriel Rojas-Valles y Roberto Carlos Antonio-Pablo por sus valiosas contribuciones en la preparación del manuscrito.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023.; 2023. Accessed March 31, 2024. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
- Cohen SB, Gern BH, Urdahl KB. The tuberculous granuloma and preexisting immunity. *Annu Rev Immunol.* 2022;40:589-614. doi: 10.1146/annurev-immunol-093019-125148.
- Lin PL, Flynn JL. The end of the binary era: revisiting the spectrum of tuberculosis. *J Immunol.* 2018;201(9):2541-2548. doi: 10.4049/jimmunol.1800993.
- Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, Akhlak-UI-Islam M, Khan MHR, Ahmed S, et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2.
- Dhamotharaswamy K, Selvaraj H, Lakshmanaperumal P, Harsha R, Sasankan AS, Thangavelu P, et al. Diabetes and TB: confluence of two epidemic and its effect on clinical presentation. *Curr Diabetes Rev.* 2024;20(1): e310323215348. doi: 10.2174/1573399819666230331113156.
- Martin SJ, Sabina EP. Malnutrition and associated disorders in tuberculosis and its therapy. *J Diet Suppl.* 2019;16(5):602-610. doi: 10.1080/19390211.2018.1472165.
- Sia JK, Georgieva M, Rengarajan J. Innate immune defenses in human tuberculosis: an overview of the Interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and innate immune cells. *J Immunol Res.* 2015;2015: 747543. doi: 10.1155/2015/747543.
- Chai Q, Wang L, Liu CH, Ge B. New insights into the evasion of host innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(9):901-913. doi: 10.1038/s41423-020-0502-z.
- Sia JK, Rengarajan J. Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* infections. In: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Braunstein M, Rood J I, editors. *Gram-Positive Pathogens*. 3rd ed. Washington, USA, American Society for Microbiology; 2019:p.1056-1086. doi:10.1128/9781683670131.ch64.
- Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cell Mol Immunol.* 2017;14(12):963-975. doi: 10.1038/cmi.2017.88.
- Lange C, Aaby P, Behr MA, Donald PR, Kaufmann SHE, Netea MG, et al. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette Guérin. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):e2-e12. doi: 10.1016/s1473-3099(21)00403-5.
- Li J, Zhan L, Qin C. The double-sided effects of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette–Guérin vaccine. *NPJ Vaccines.* 2021;6(1):14. doi: 10.1038/s41541-020-00278-0.
- Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: a journey from BCG to present. *Life Sci.* 2020;252:117594. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117594.
- Calmette A. Preventive vaccination against tuberculosis with BCG. *Proc R Soc Med.* 1931;24(11):1481-1490. doi:10.1177/003591573102401109.
- Cho T, Khatchadourian C, Nguyen H, Dara Y, Jung S, Venketaraman V. A review of the BCG vaccine and other approaches toward tuberculosis eradication. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(8):2454-2470. doi: 10.1080/21645515.2021.1885280.
- Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
- Rivera-Calzada A, Famelis N, Llorca O, Geibel S. Type VII secretion systems: structure, functions and transport models. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(9):567-584. doi: 10.1038/s41579-021-00560-5.
- Sarno A, Bitencourt J, Queiroz A, Arruda S. In silico comparisons of lipid-related genes between *Mycobacterium tuberculosis* and BCG vaccine strains. *Genet Mol Biol.* 2021;44(4):e20210024. doi: 10.1590/1678-4685-gmb-2021-0024.
- Daugelat S, Kowall J, Mattow J, Bumann D, Winter R, Hurwitz R, et al. The RD1 proteins of *Mycobacterium tuberculosis*: expression in *Mycobacterium smegmatis* and biochemical characterization. *Microbes Infect.* 2003;5(12):1082-1095. doi: 10.1016/s1286-4579(03)00205-3.
- Rojas-Valles EU. Evaluación del crecimiento intracelular y la producción de citocinas pro-inflamatorias por los leucocitos de sangre periférica frente a la infección con *Mycobacterium bovis* BCG $\Delta$ BCG1419c y *Mycobacterium bovis* BCG $\Delta$ BCG1419c::Rv1354c, micobacterias candidatas a vacuna contra la tuberculosis pulmonar (tesis). 2023:1-41. Accesible en: <http://132.248.9.195/ptd2023/febrero/0835821/Index.html>
- Kim H, Shin SJ. Pathological and protective roles of dendritic cells in *Mycobacterium tuberculosis* infection: Interaction between host

- immune responses and pathogen evasion. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:891878. doi: 10.3389/fcimb.2022.891878.
22. Tabora NA, Hernández JC, Montoya CJ, Rugeles MT. Natural killer cells and their role in the immune response during Human immunodeficiency virus type-1 infection. *Inmunología*. 2014;33(1):11-20. doi:10.1016/j.inmuno.2013.11.002.
  23. Manaster I, Mandelboim O. The unique properties of human NK cells in the uterine mucosa. *Placenta*. 2008;29 Suppl A:S60-S66. doi: 10.1016/j.placenta.2007.10.006.
  24. Amarnath S. Protocols for innate lymphoid cell phenotypic and functional characterization: an overview. *Methods Mol Biol*. 2020;2121:1-6. doi: 10.1007/978-1-0716-0338-3\_1.
  25. Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural killer cells: development, maturation, and clinical utilization. *Front Immunol*. 2018;9:1869. doi: 10.3389/fimmu.2018.01869.
  26. Tian Z, Gershwin ME, Zhang C. Regulatory NK cells in autoimmune disease. *J Autoimmun*. 2012;39(3):206-215. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.006.
  27. Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: You can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(1):7-19. doi: 10.1038/nrc.2015.5.
  28. Sánchez IP, Leal-Esteban LC, Orrego-Arango JC, et al. Variaciones en el número y función de los linfocitos asesinos naturales durante infecciones recurrentes o graves. *Biomédica*. 2013;34(1):118-131. doi:10.7705/biomedica.v34i1.1606.
  29. Montalvillo E, Garrote A, Bernardo D, Arranz E. Células linfoides innatas y células T natural killer en el sistema inmune del tracto gastrointestinal. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106(5):334-345.
  30. Torres-García D, Barquera R, Zúñiga J. Receptores de células NK (KIR): Estructura, función y relevancia en la susceptibilidad de enfermedades. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2008;21(1):57-65.
  31. Berrien-Elliott MM, Wagner JA, Fehniger TA. Human cytokine-induced memory-like natural killer cells. *J Innate Immun*. 2015;7(6):563-571. doi: 10.1159/000382019.
  32. Liu S, Galat V, Galat Y, Lee YKA, Wainwright D, Wu J. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):7. doi: 10.1186/s13045-020-01014-w.
  33. Iáñez PE. Células del sistema inmune. Curso de inmunología general de la Universidad de Granada; 1999. Available from: [https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap\\_02.htm](https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_02.htm)
  34. Martínez-Loria AB. Efecto del inmunopotent-CRP sobre células NK [maestría]. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2020. Available from: <http://eprints.uanl.mx/21038/1/1080314862.pdf>
  35. Sepúlveda CC, Puente PJ. Células natural killer y el sistema inmune innato en la patología infecciosa. *Rev Méd Chile*. 2000;128(12):1361-1370. doi: 10.4067/S0034-98872000001200009.
  36. García DA, Pérez P, García L, Cid-Arregui A, Aristizabal F. Expresión génica de ligandos mica, micb y ulbp (1-6) del receptor NKG2D de células natural killer y metaloproteinasas adam10, adam17 y mmp14 en líneas celulares de cáncer de cervical. *Rev Colomb Biotecnol*. 2019;21(1):29-38. doi: 10.15446/rev.colomb.biote.v21n1.79730.
  37. López-Cobo S. Ligandos de NKG2D: Nuevos aspectos sobre su bioquímica, su papel en interacciones celulares y su modulación por fármacos antitumorales [doctorado]. Universidad Autónoma de Madrid; 2017. Available from: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/678509>
  38. Quatrini L, Della Chiesa M, Sivori S, Mingari MC, Pende D, Moretta L. Human NK cells, their receptors and function. *Eur J Immunol*. 2021;51(7):1566-1579. doi: 10.1002/eji.202049028.
  39. Molgora M, Bonavita E, Ponzetta A, Riva F, Barbagallo M, Jaillon S, et al. IL-1R8 is a checkpoint in NK cells regulating antitumour and anti-viral activity. *Nature*. doi: 10.1038/nature24293 doi: 10.1038/nature24293.
  40. Pahl JHW, Cerwenka A, Ni J. Memory-Like NK cells: remembering a previous activation by cytokines and NK cell receptors. *Front Immunol*. 2018;9:1-9. doi: 10.3389/fimmu.2018.02796.
  41. Hervier B, Russick J, Cremer I, Vieillard V. NK cells in the human lungs. *Front Immunol*. 2019;10:1-8. doi: 10.3389/fimmu.2019.01263.
  42. Vankayalapati R, Garg A, Porgador A, Griffith DE, Klucar P, Safi H, et al. Role of NK cell-activating receptors and their ligands in the lysis of mononuclear phagocytes infected with an intracellular bacterium. *J Immunol*. 2005;175(7):4611-4617. doi: 10.4049/jimmunol.175.7.4611.
  43. Choroño-Parra JA, Jiménez-Álvarez LA, Maldonado-Díaz ED, Cárdenas G, Fernández-Lopez LA, Soto-Hernandez JL, et al. Phenotype of peripheral NK cells in latent, active, and meningeal tuberculosis. *J Immunol Res*. 2021;2021: 5517856. doi: 10.1155/2021/5517856.
  44. Dhiman R, Indramohan M, Barnes PF, et al. IL-22 produced by human NK cells inhibits growth of *Mycobacterium tuberculosis* by enhancing phagolysosomal fusion. *J Immunol*. 2009;183(10):6639-6645. doi: 10.4049/jimmunol.0902587.
  45. Lu CC, Wu TS, Hsu YJ, Chang CJ, Lin CS, Chia JH, et al. NK cells kill mycobacteria directly by releasing perforin and granulysin. *J Leukoc Biol*. 2014;96(6):1119-1129. doi: 10.1189/jlb.4a0713-363rr.
  46. Moreo E, Jarit-Cabanillas A, Robles-Vera I, Uranga S, Guerrero C, Gómez AB, et al. Intravenous administration of BCG in mice promotes natural killer and T cell-mediated antitumor immunity in the lung. *Nat Commun*. 2023;14(1):6090. doi: 10.1038/s41467-023-41768-8.
  47. Junqueira-Kipnis AP, Trentini MM, Marques Neto LM, Kipnis A. Live vaccines have different NK cells and neutrophils requirements for the development of a protective immune response against tuberculosis. *Front Immunol*. 2020;11: 1-16. doi: 10.3389/fimmu.2020.00741.
  48. Wang D, Gu X, Liu X, Wei S, Wang B, Fang M. NK cells inhibit anti-*Mycobacterium bovis* BCG T cell responses and aggravate pulmonary inflammation in a direct lung infection mouse model. *Cell Microbiol*. 2018;20(7):1-12. doi: 10.1111/cmi.12833.
  49. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Jacobs C, Xavier RJ, et al. BCG-induced trained immunity in NK cells: role for non-specific protection to infection. *Clin Immunol*. 2014;155(2):213-219. doi: 10.1016/j.clim.2014.10.005.
  50. Watkins MLV, Semple PL, Abel B, Hanekom WA, Kaplan G, Ress SR. Exposure of cord blood to *Mycobacterium bovis* BCG induces an innate response but not a T-cell cytokine response. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(11):1666-1673. doi: 10.1128/cvi.00202-08.
  51. Marcenaro E, Ferranti B, Falco M, Moretta L, Moretta A. Human NK cells directly recognize *Mycobacterium bovis* via TLR2 and acquire the ability to kill monocyte-derived DC. *Int Immunol*. 2008;20(9):1155-1167. doi: 10.1093/intimm/dxn073.
  52. Murphy M, Suliman S, Briel L, Veldtsman H, Khomba N, Africa H, et al. Newborn bacille Calmette-Guérin vaccination induces robust infant interferon- $\gamma$ -expressing natural killer cell responses to mycobacteria. *Int J Infect Dis*. 2023;130 Suppl 1:S52-S62. doi: 10.1016/j.ijid.2023.02.018.
  53. Suliman S, Geldenhuys H, Johnson JL, Hughes JE, Smit E, Murphy M, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) revaccination of adults with latent *Mycobacterium tuberculosis* infection induces long-lived BCG-Responsive NK cell responses. *J Immunol*. 2016;197(4):1100-1110. doi: 10.4049/jimmunol.1501996.
  54. García-Cuesta EM, Esteso G, Alvarez-Maestro M, López-Cobo S, Álvarez-Maestro M, Linares A, et al. Characterization of a human antitumoral NK cell population expanded after BCG treatment of leukocytes. *Oncoimmunology*. 2017;6(4): e1293212. doi: 10.1080/2162402x.2017.1293212.