

# Reguladores de la expresión de genes de *Mycobacterium tuberculosis*: implicaciones en la virulencia y persistencia en la tuberculosis latente

María Victoria Méndez-López

Departamento Clínico Integral, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Maracay, Venezuela.

**email:** mvmendezster@gmail.com

---

La tuberculosis pulmonar (TB) es un problema de salud pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estimó para el año 2017 alrededor de 10 millones de personas enfermas y 1,3 millones de muertes. La facultad que posee MTB para modular la respuesta inmune, sobrevivir y persistir bajo el ambiente hostil en el hospedero y en la TB latente ha sido ampliamente investigada, y requiere de regulación y control de la expresión genética. El objetivo es presentar una revisión de las investigaciones relacionadas con los reguladores de la expresión de genes de MTB que están asociados con la virulencia, persistencia y supervivencia en la TB latente. Se hizo una revisión de las investigaciones de los últimos 20 años. Se concluye que MTB posee una maquinaria genética que controla la expresión de genes que participan en virulencia y persistencia, en respuesta a la hipoxia, estrés oxidativo, falta de nutrientes y pH ácido. Entre ellos, participan los sistemas de dos componentes, factores sigma y reguladores transcripcionales. En algunos casos se ha comprobado que funcionan interconectados como una red. Los hallazgos de las investigaciones aportan conocimientos para el descubrimiento de nuevos blancos para el desarrollo de drogas antituberculosas, nuevas vacunas y métodos de diagnóstico de la TB, con el propósito de proveer nuevas estrategias para el control de la enfermedad.

**Palabras clave:** *Mycobacterium tuberculosis*; virulencia; genes reguladores; tuberculosis pulmonar.

---

## Introducción

La tuberculosis pulmonar (TB) causada por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), es considerada un problema de salud pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estimó para el año 2017 cerca de 10 millones de personas enfermas y 1,3 millones de muertes.<sup>(1)</sup> La TB se transmite por contacto directo persona a persona; principalmente se adquiere por vía aérea, cuando un individuo enfermo con TB activa, considerado la fuente primaria de infección, expulsa aerosoles cargados con MTB. Entre los individuos que entran en contacto con MTB, solo un 10 a 30% se infectan, de ellos, 90% entran en el periodo de latencia, en el que pueden mantenerse por décadas, mientras que entre un 5 a 10%, la infección evoluciona a la TB activa, como consecuencia de supresión o fallas en el sistema inmunológico del hospedero.<sup>(2,3)</sup>

La importancia de estudiar los genes de virulencia y los reguladores de la expresión genética, permite conocer los posibles mecanismos que utiliza la bacteria para resistir al ambiente hostil en el interior del macrófago, sobrevivir, adaptarse y persistir en el hospedero por

largos periodo de tiempo.<sup>(4)</sup> Además, el conocimiento sobre la virulencia y la expresión genética, incentivará el descubrimiento de nuevos blancos para el desarrollo de drogas antituberculosas, nuevas vacunas y métodos de diagnóstico de la TB, con el propósito de aportar nuevas estrategias para el control de la enfermedad.<sup>(5)</sup>

En consecuencia, El objetivo de este trabajo es presentar una revisión de las investigaciones relacionadas con los reguladores de la expresión de genes de MTB que están asociados con la virulencia, persistencia y supervivencia en la TB latente.

## Estrategias de búsqueda

Brevemente, se realizó una revisión de los principales artículos de investigación relacionados con los reguladores de la expresión de genes que participan en la virulencia de la bacteria. La búsqueda se llevó a cabo en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y en SciELO (<https://scielo.org/es/>). Se utilizaron como palabras clave: “*Mycobacterium tuberculosis and virulence*”, “*Mycobacterium tuberculosis and two component system*”, “*PhoP and Mycobacterium tuberculosis*”, “*Mycobacterium tuberculosis virulence*”.

and sigma factors”, “*Mycobacterium tuberculosis* and virulence genes”. La base de datos de PubMed arrojó un total de 5799 artículos de virulencia entre el 2000 al 2019, y en los últimos 10 años (2009-2019) un total de 3705 publicaciones. Por otra parte, de manera específica, se encontraron entre el 2000 al 2019 cerca de 134 publicaciones de virulencia y sistemas de dos componentes, 85 relacionados con factores sigma, 16 con proteínas reguladoras de la expresión de genes y 437 de virulencia y reguladores de la expresión de genes. En el caso de SciELO se localizaron un total de 24 publicaciones. Se consideró la inclusión de los trabajos entre el 2000-2019, seleccionando aquellos artículos que mostraron relación con el tema y aquellos reguladores mejor estudiados, las investigaciones más relevantes y actualizadas. Finalmente, el presente trabajo se basó en 34 referencias del último decenio (2009-2019) y 22 referencias del 2000 al 2008. Una referencia de 1998 relacionado al descubrimiento de la secuencia del genoma de MTB.

### Características del genoma de MTB

Se ha descrito que el genoma de la cepa H37Rv de MTB posee alrededor de 4.000 genes, entre los que se incluyen aquellos que codifican enzimas relacionadas con el metabolismo de los ácidos grasos, la familia de proteínas PE y PPE, trece factores sigma pertenecientes a la clase  $\sigma^{70}$ , de ellos, el factor sigma A pertenece al grupo 1 (factor sigma primario) y es esencial para la viabilidad de MTB. Por su parte, sigma B pertenece al grupo 2, mientras que de los 11 restantes, sigma F pertenece al grupo 3 y el resto al grupo 4.<sup>(6,7)</sup> Todos los factores sigma de MTB con excepción de sigma A, B, I y J poseen la característica de ser regulados post-traduccionalmente por sus factores anti-sigma correspondientes. Además, posee genes que codifican más de cien proteínas reguladoras de los tipos represor/activador transcripcional, genes relacionados con los sistemas de señalización de dos componentes, los sistemas serina-treonina quinasas (STPKs) y otros genes reguladores.<sup>(7,8)</sup>

### Estudios de virulencia de MTB

Un gen de virulencia se define como aquel cuya ausencia produce atenuación del microorganismo en modelos in vivo, de tal manera que los estudios de virulencia se fundamentan en la inducción de mutaciones en los genes de MTB, para luego provocar infección en macrófagos, monocitos, células dendríticas, neumocitos y modelos animales, con el fin de evaluar la progresión y evolución de la enfermedad.<sup>(9,10)</sup> Entre los modelos

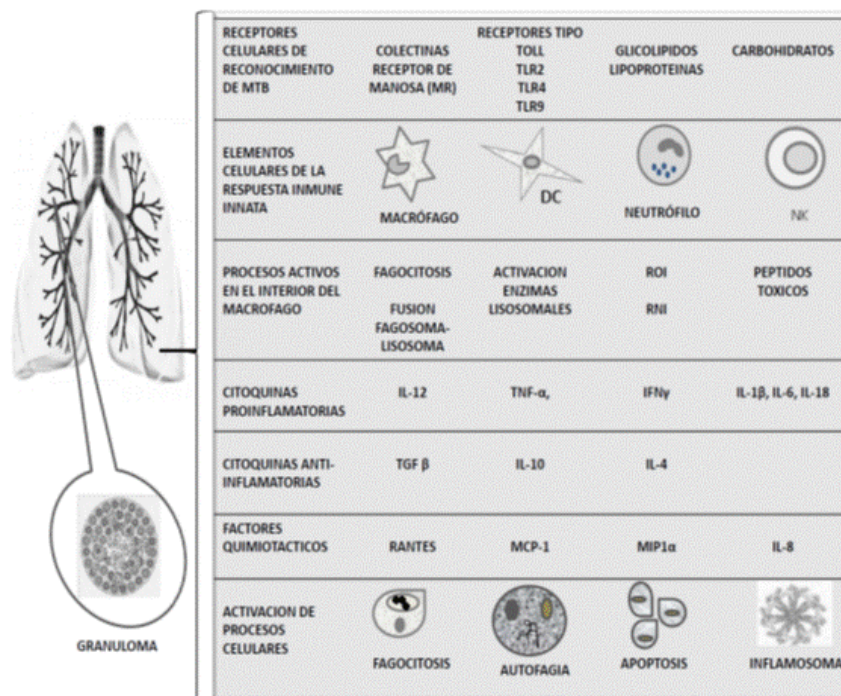
animales empleados están los cobayos, el primate no humano y el ratón, que es el que se utiliza con mayor frecuencia, específicamente las cepas BALB/c, SCID (ratones con inmunodeficiencia combinada severa por sus siglas en inglés), CJ57/c, CBA/J. Los macrófagos pueden provenir de ratones o humanos, y pueden ser principalmente de cultivos primarios o líneas celulares inmortalizadas, como la línea J774, las células MHS y las THP-1. Los métodos utilizados para la manipulación genética de MTB en estudios de virulencia han sido la interrupción de genes, la complementación, RNAs anti-sentido, la fusión de genes reporteros, los métodos de hibridación y los microarrays.<sup>(9,10)</sup> Por otra parte, las cepas de MTB que se utilizan para estudios de virulencia son CDC1551, H37Rv, HN878 y NHN5.<sup>(10)</sup>

### Respuesta inmune y virulencia

La respuesta inmune (RI) se inicia cuando MTB interactúa con una serie de receptores de superficie en los macrófagos alveolares como las colectinas, el receptor de manosa (MR), los receptores tipo toll (TLR-2, TLR-4 y TLR-9), glicolípidos, lipoproteínas y carbohidratos.<sup>(10,11)</sup> Seguidamente, en el interior del macrófago se activa la fagocitosis, la fusión fagosoma-lisosoma, los intermediarios de oxígeno reactivo (ROI), citoquinas, enzimas lisosomales, péptidos tóxicos y los intermediarios de nitrógeno reactivo (RNI).<sup>(10,11)</sup> Adicionalmente, la activación de procesos celulares como la autofagia, la producción de inflamosomas y la apoptosis promueven la eliminación del bacilo (Fig. 1).<sup>(10,11)</sup>

Por otra parte, otras células participan en la RI contra MTB como las asesinas naturales (NK), neutrófilos y células dendríticas.<sup>(12,13)</sup> Asimismo, intervienen las citoquinas proinflamatorias (IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18), las anti-inflatorias (TGF- $\beta$ , IL-10 e IL-4) y los factores quimiotácticos (RANTES, MCP-1, MIP1 $\alpha$  e IL-8).<sup>(11,12,13)</sup> De igual manera, se produce una RI adaptativa con la presentación de antígenos de MTB, por intermedio de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), activando a linfocitos T CD4+ y CD8+.<sup>(11)</sup>

Finalmente, se produce la formación de granulomas, estructura constituida por linfocitos T, macrófagos activados y células gigantes, donde la micobacteria es sometida a un ambiente con reducida tensión de oxígeno, disminución de pH, limitación de nutrientes y ácidos grasos que inhiben la multiplicación bacteriana; sin embargo, pudiera mantenerse viable en esas condiciones, provocando la infección latente (Fig. 1).<sup>(11,12)</sup>



**Fig. 1.** Respuesta inmune contra MTB en pulmón.

MTB ha sido catalogado un patógeno intracelular exitoso, no posee los factores de virulencia clásicos de otras bacterias, y aun así, tiene la capacidad de sobrevivir y persistir en el granuloma por prolongados periodos de tiempo, como sucede en la TB latente. Para comprender ese comportamiento, existen una serie de investigaciones basadas en el conocimiento de su genoma y en los estudios de los genes de virulencia.

La comprensión de las estrategias de virulencia de MTB es complejo; sin embargo, existen innumerables investigaciones que han demostrado como genes y determinantes de virulencia le confieren la cualidad de evadir la RI y le permiten a la bacteria sobrevivir a los eventos inmunológicos. De acuerdo a los resultados de las investigaciones, para MTB el arte de modular la RI consiste en interferir sobre las rutas de señalización celular y afectar la activación de citoquinas pro y anti-inflamatorias.<sup>(14)</sup>

Otro mecanismo descrito en la evasión de la RI es a través de inhibición de la fusión fagosoma-lisosoma en el macrófago, por la intervención de una Proteína quinasa G (*pknG*).<sup>(15)</sup> De acuerdo a los estudios realizados, el mecanismo parece depender del aumento de la expresión de los genes que codifican para Ag85A y Ag85C.<sup>(15, 16)</sup> Otro mecanismo de evasión es por perforación del fagosoma, en la que participan los sistemas de secreción ESX-1 tipo VII (representado por ESAT-6 y CFP-10)

de la región RD1 de MTB, permitiéndole a la bacteria trasladarse al citosol, tener acceso a los nutrientes, y alterar las rutas de activación de efectores celulares de la RI y de las vías de señalización para la activación de moléculas inflamatorias.<sup>(17)</sup>

Otros genes, como el caso de *katG*, con actividad de catalasa-peroxidasa, actúa para garantizar la supervivencia de MTB al estrés oxidativo que se genera en el macrófago. Las mutaciones en dicho gen afectan la virulencia y disminuyen su actividad enzimática,<sup>(18)</sup> mientras otros, tienen actividad antiapoptótica, como *nuoG* que conforma la NADH dehidrogenasa, *katG*, *sodA/secA2* (una súper oxido dismutasa), *pknE* (serin-treonin-quinasa) y *Rv3654c/Rv3655c*.<sup>(19,20)</sup> La intervención de *phoP* y ESAT-6 en la inhibición de la autofagia en macrófagos y células dendríticas, constituyen otro ejemplo de genes que intervienen en la evasión de la RI por MTB.<sup>(21)</sup>

Por otra parte, se conoce de la existencia de genes que actúan en el metabolismo de la bacteria, y además, forman parte de la maquinaria que utiliza MTB para su adaptación durante la TB latente. Un ejemplo lo constituye el gen que codifica para la enzima isocitrato liasa (*icl*), que transforma el isocitrato a succinato en el ciclo del glioxilato, permitiéndole al microorganismo crecer en ambientes donde la única fuente de carbono son acetato y ácidos grasos, para suplir los requerimientos de la bacteria en los granulomas.<sup>(22)</sup>



La capacidad que muestra MTB para escapar de la RI, sobrevivir y persistir, requiere de un control exigente de la expresión genética, que regula todos los mecanismos necesarios a través de activadores/represores, que responden a rutas de señalización que se activan según las condiciones del microambiente (hipoxia, escasez de nutrientes, estrés oxidativo, alteraciones del pH, lípidos tóxicos).

### **Reguladores de la expresión de genes de MTB asociados a virulencia y persistencia**

Entre los reguladores de la expresión de genes involucrados en la virulencia de MTB se han descrito aquellos que pertenecen a los sistemas de dos componentes, los reguladores transcripcionales y los factores Sigma.

#### **Sistemas de dos componentes (SDC)**

En el caso de MTB, los SDC regulan diversos aspectos que incluyen la virulencia, la persistencia y la resistencia a los medicamentos. MTB posee 12 SDC, de ellos, se hará referencia a los mejor estudiados que son PhoP/PhoR, SenX3-RegX3 y DosR/DosS/T.<sup>(23)</sup>

**1-PhoP/PhoR.** Este SDC está asociado al metabolismo de fosfato de MTB y es similar al sistema PhoP/PhoQ de otras bacterias. PhoR actúa como un sensor de histidina quinasa y autofosforila un residuo de histidina en respuesta a las señales ambientales. Posteriormente, el grupo fosforilo unido a histidina es transferido a un residuo de ácido aspártico en el regulador transcripcional PhoP.<sup>(24)</sup> Se ha demostrado por una serie de estudios bioquímicos y genéticos que PhoP regula la expresión de más de 110 genes en el genoma de MTB y juega un papel clave en su virulencia.<sup>(25)</sup>

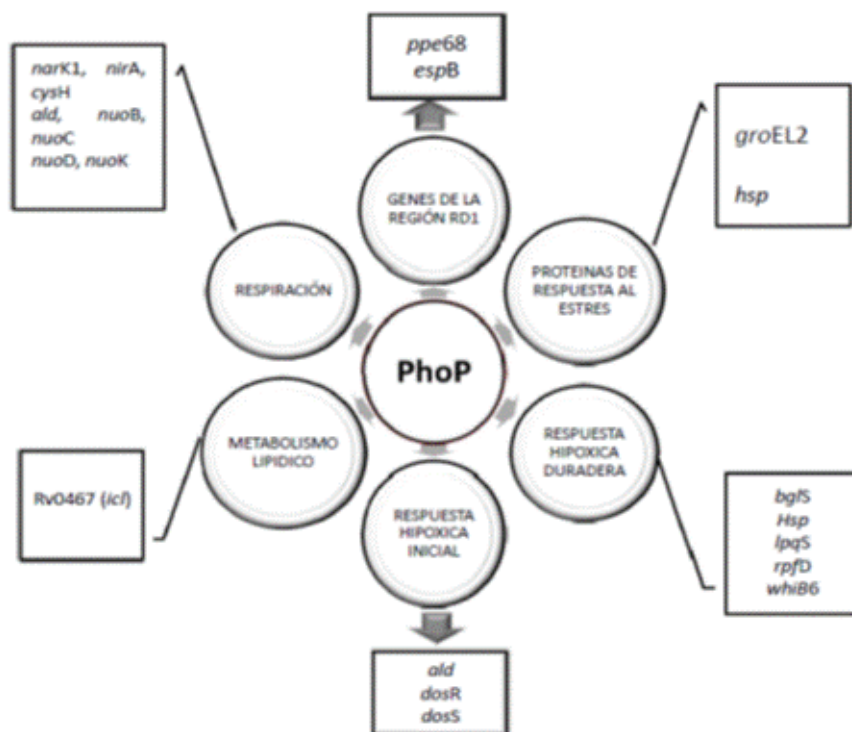
Una de las primeras evidencias del papel de PhoP en la virulencia de MTB fue el estudio de Pérez *et al.*,<sup>(26)</sup> quienes construyeron una cepa mutante de MTB por interrupción del gen *phoP*. Los resultados mostraron atenuación de la cepa mutante en macrófagos provenientes de médula ósea, hígado y pulmón, con disminución en su replicación, y sin pérdida de su capacidad de supervivencia. Sin embargo, *in vivo*, en ratones infectados, encontraron que hubo una disminución en el crecimiento de la bacteria en hígado, pulmón y bazo.

Gonzalo-Asensio *et al.*,<sup>(27)</sup> compararon el transcriptoma y el proteoma de una cepa silvestre (WT) y una mutante de MTB, con el propósito de caracterizar el regulón PhoP, y en base a sus resultados, sugirieron que PhoP regula

positivamente aquellos genes requeridos para hipoxia, estrés oxidativo, disminuciones de pH, respiración aeróbica/anaeróbica, genes de la región RD1, genes que codifican para las proteínas de choque térmico y los genes que están involucrados en el metabolismo de proteínas y lípidos. Por el contrario, regula negativamente el gen *icl* que codifica para la enzima isocitrato liasa. Según los investigadores, PhoP actúa a través de una red regulatoria que incluye otros sistemas de dos componentes (DosR/DosS) y reguladores transcripcionales (WhiB6) (Fig. 2).

Los resultados hallados demuestran la influencia de PhoP en genes importantes para la virulencia y persistencia de MTB, lo que significa que PhoP participa en la adaptación de MTB a bajas tensiones de oxígeno y a la exposición de la bacteria a los ROI y RNI, que se activan en las fases iniciales de la infección en el macrófago. Además, todo indica que su función regulatoria en el metabolismo lipídico tiene impacto en la supervivencia de MTB en el hospedero y en la síntesis de elementos de su pared celular. En efecto, otros estudios de investigación señalaron que las cepas mutantes PhoP carecen de ciertos compuestos en la envoltura celular (sulfátidos, diaciltrehalosas y poliactiltrehalosas),<sup>(28,29)</sup> y generan elementos de la envoltura celular deficientes, un ejemplo es lipoarabinomanam mannosilado (ManLam).<sup>(30)</sup> El hecho de afectar elementos de la envoltura celular como ManLam tiene consecuencias en la virulencia de MTB, ya que ManLam es un fuerte modulador de la RI por inhibición de la apoptosis, la secreción de IL-12 y de la activación de linfocitos T CD4+ y CD8+.<sup>(31)</sup>

**2-DosR/DosS/T.** El SDC conocido como DosR/DosS/T, junto con PhoP/PhoR es de los más estudiados para MTB. El sistema está conformado por un elemento que actúa como regulador (DosR), que se activa mediante la acción de DosS/T, dos sensores que son histidina quinasa, en respuesta a estímulos ambientales como la hipoxia, las fluctuaciones de óxido nítrico (NO) y monóxido de carbono (CO).<sup>(32)</sup> La hipoxia constituye el medio ambiente en el que se encuentra MTB en los granulomas durante la latencia, y experimentalmente se ha demostrado que DosR/DosS/T juega un papel crítico en la supervivencia y el metabolismo de MTB en modelos anaeróbicos de la latencia *in vivo*.<sup>(32)</sup> De Majumdar *et al.*,<sup>(33)</sup> demostraron que la concentración intracelular de DosR es crucial para la adaptación de MTB a las condiciones de hipoxia, permitiéndole a la bacteria una fuerte inducción de *dosR* y mantener la viabilidad bajo hipoxia prolongada.



**Fig. 2.** Genes regulados por PhoP en MTB en condiciones de estrés intracelular.

El papel de DosR/DosS/T en la virulencia de MTB fue demostrado inicialmente por Parish *et al.*<sup>(34)</sup> quienes observaron que la delección del gen *dosR* incrementó significativamente la virulencia de la cepa mutada con respecto a la WT, cuando posterior a la infección de ratones SCID observaron una marcada disminución en los tiempos de supervivencia. Posteriormente, los resultados obtenidos de la infección en macrófagos, hizo posible evidenciar un incremento en el crecimiento de las mutantes con relación a la WT en las primeras 24 h luego de la infección.

Otros estudios contradicen los resultados obtenidos por Parish *et al.*<sup>(34)</sup> En efecto, De Majumdar *et al.*<sup>(33)</sup> observaron en las cepas mutantes con delección en el gen *dosR* una disminución en su virulencia, viabilidad y en su capacidad de resistir las condiciones de hipoxia en los cobayos infectados. De igual manera, Smiriti *et al.*<sup>(35)</sup> evidenciaron que la cepa mutante *dosR* fracasó en causar la infección y provocar la enfermedad, a diferencia de lo observado en la cepa complementada, que fue capaz de producir la infección e inducir la enfermedad. De la misma forma, propusieron que *dosR* es capaz de regular aspectos clave en el ciclo de vida de MTB. La estrategia experimental empleada por Smiriti *et al.*<sup>(35)</sup> se basó en la infección de macacos con cepas con mutaciones en el regulón DosR y con la cepa complementada.

Las diferencias encontradas entre los estudios citados que indican que la delección del gen *dosR* en MTB produzca una hipo o hipervirulencia, pudieran deberse a la diversidad de cepas utilizadas, distintos modelos animales, constructos genéticos o rutas de infección empleados. Por consiguiente, las evidencias parecieran indicar que el papel de DosR en la TB latente en humanos posiblemente no está bien entendido. En definitiva, para determinar la importancia de DosR en virulencia de una manera clara, es necesario utilizar modelos animales que reproduzcan la TB latente y activa del ser humano, por ello el uso de primates no humanos es considerado el modelo predictivo de la enfermedad, por lo que es posible que los resultados planteados por Smiriti *et al.*<sup>(35)</sup> se aproximen a lo que sucede en la TB en el humano.

El hecho de que el regulón DosR participa en la regulación de aspectos fundamentales en el ciclo de vida de MTB fue además propuesto por De Majumdar *et al.*<sup>(33)</sup> En ese mismo orden de ideas, los investigadores utilizaron la comparación de transcriptomas y microarray, emplearon cepas de MTB WT, mutantes por delección o por interrupción del gen *dosR* y la cepa complementada. Los resultados demostraron que en condiciones de hipoxia, en la cepa WT se produjo la inducción de alrededor de 40 genes bajo el control del regulón DosR, y 66 genes que pertenecen a aquellos de respuesta hipóxica duradera.

De la misma forma, demostraron que durante la hipoxia son reprimidos genes del metabolismo de nucleótidos y lípidos, aquellos de la biosíntesis de aminoácidos y lípidos, así como los genes *nuoABEFIJKLMN* y ATP sintasa (*atpABDEFGH*). Asimismo, encontraron que el mayor número de genes reprimidos lo registraron las cepas mutantes con respecto a la WT. Por otra parte, encontraron otro grupo de genes que son regulados negativamente; entre ellos, los que participan en el metabolismo intermedio, la respiración y la síntesis de la pared celular.<sup>(33)</sup>

Otros estudios han tratado de investigar el papel que pudiesen jugar los sensores de histidina quinasa (DosS/T) en la virulencia. En ese sentido, los resultados de las investigaciones de Gautam *et al.*,<sup>(36)</sup> sugieren que DosS parece ser relativamente más importante que DosT para la virulencia y persistencia de MTB *in vivo*, y que DosS podría regular funciones desconocidas de manera independiente de DosR.

**3-SenX3/RegX3.** Este SDC fue uno de los primeros identificados en MTB. La porción citoplasmática de SenX3 es capaz de autofosforilarse y transferir el grupo fosfato a RegX3, y este último regula la expresión de alrededor de 100 genes funcionalmente diversos, involucrados en actividades fisiológicas, funciones regulatorias y metabólicas.<sup>(37)</sup>

Entre las primeras investigaciones que propusieron el papel de SenX3/RegX3 en la virulencia de MTB se encuentra el de Parish *et al.*,<sup>(37)</sup> quienes evidenciaron que una cepa mutante con delección de *senX3-regX3* mostró atenuación significativa en macrófagos activados y la línea celular THP-1, así como en ratones inmunocompetentes (DBA/2) e inmunosuprimidos (SCID). Asimismo, a través de microarray demostraron que no se producía activación de la expresión de *senX3-regX3* en respuesta a condiciones de estrés como pH extremo, privación de nutrientes y peróxido de hidrógeno.

La pregunta que surge es como actúa o bajo qué condiciones se activa SenX3/RegX3 para contribuir a la virulencia de MTB. En ese sentido, se ha demostrado que *senX3-regX3* interviene en la supervivencia de MTB en condiciones de bajas concentraciones de fosfato.<sup>(38,39)</sup> Por su parte, Tischler *et al.*,<sup>(40)</sup> identificaron la existencia de un sistema de señales de traducción, compuesta por un transportador específico de fosfato (Pst) y RegX3, confirmando que actúa bajo deficiencia de fosfato, y regulado por Pst; sin embargo, se desconocen los detalles del mecanismo molecular.

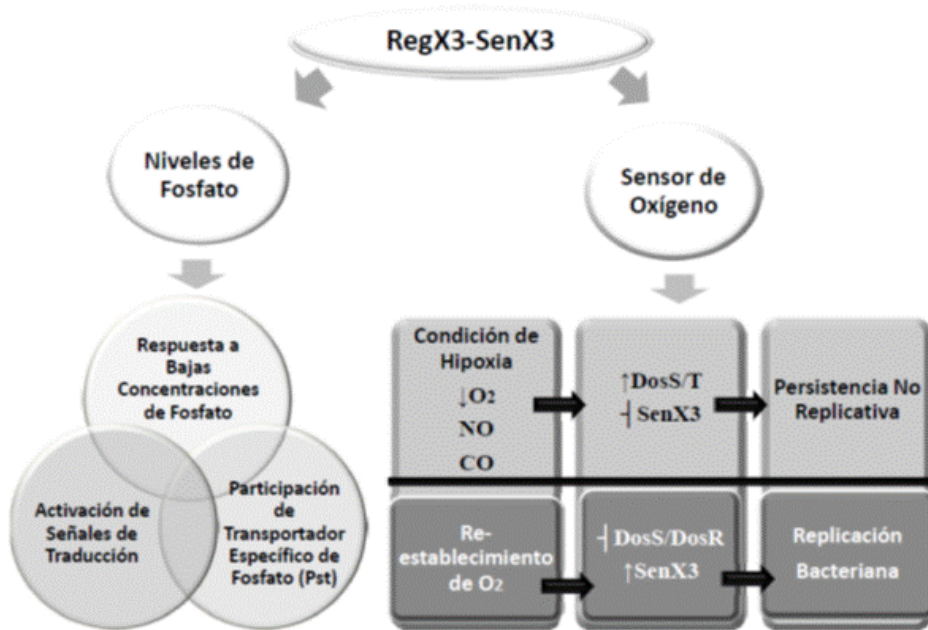
Otras investigaciones basadas en análisis bioquímicos y de secuencias de ADN, demostraron que SenX3 es un sensor de oxígeno, ya que demostraron la presencia de un grupo Hemo en su estructura. El hecho de detectar niveles de oxígeno, parece que le permite contribuir en la reactivación del crecimiento de MTB para pasar de la fase de latencia a la replicación activa. Con base a los resultados, ha sido propuesto un modelo en el que la hipoxia, NO y CO inducen a otro SDC (DosS/DosR) e inhibe a SenX3 para que se produzca el estadio de persistencia no replicativo. El re-establecimiento de las condiciones aeróbicas inhibe al SDC DosS/DosR e induce a SenX3 para facilitar la transición al estadio de replicación bacteriana activa (Fig. 3).<sup>(41)</sup> Sin embargo, serán necesarias nuevas evidencias y otras investigaciones que confirmen o reproduzcan el modelo propuesto.

### Reguladores transcripcionales

Uno de los campos menos explorados en los estudios de virulencia de MTB es aquel relacionado con el papel que juegan los reguladores transcripcionales. Sin embargo, aunque solo pocos genes han sido mutados para evaluar sus efectos en macrófagos y modelos animales, los resultados obtenidos concluyen que juegan un papel importante, tanto en la virulencia como en la modulación de la RI en el macrófago, garantizando la supervivencia y persistencia de MTB.

En ese sentido, uno de los reguladores transcripcionales que fue motivo de investigación es la familia de reguladores AraC, que controla la expresión de genes relacionados al metabolismo de carbono, respuesta al estrés y virulencia. En el genoma de MTB se han descrito seis miembros de esta familia, algunos de ellos han sido estudiados previamente, como el caso de *Rv1395* por mutagénesis sitio dirigida, confirmando su atenuación en la infección en pulmón de ratones BALB/c.<sup>(42)</sup> Otro miembro de esta familia es *Rv3082c* (*virS*), que es importante para resistir el estrés oxidativo en el macrófago y por su actividad en el operón *mymA*.

Se ha propuesto que actúa en el mantenimiento de la composición del ácido micólico y la permeabilidad de la pared celular.<sup>(42,43)</sup> De hecho, se demostró que la interrupción de los genes *virS* y *mymA* reduce la capacidad de MTB de resistir a condiciones de estrés como pH ácido, disminuye su supervivencia a la actividad de los macrófagos; además, altera la producción de ácidos micólicos, lo que genera defectos en la pared celular.<sup>(44)</sup> Los hallazgos de las investigaciones precitadas evidencian que *virS* y el operón *mymA* juegan un papel



**Fig. 3.** Regulación de la expresión de genes por RegX3-SenX3 de MTB según los niveles de fosfato y como sensor de oxígeno de acuerdo a lo publicado por Singh y Kumar (41). ↑: Incremento. ↓: Disminución. ⊥: Inhibición. NO: Óxido Nítrico. CO: Monóxido de Carbono.

significativo, tanto en la resistencia de la bacteria a medios y condiciones hostiles, como al mantenimiento de la integridad de su pared celular, que garantiza el equilibrio osmótico y su virulencia, partiendo del hecho de que los elementos de la pared celular, como el caso de ManLAM han sido considerados moduladores de la RI.

Otros reguladores transcripcionales relacionados a virulencia y persistencia son aquellos genes pertenecientes a la familia WhiB, involucrados en un rango amplio de eventos celulares en MTB como la ausencia de nutrientes, patogénesis, resistencia a antibióticos, división celular y estrés oxidativo.<sup>(45)</sup> En el genoma de MTB se han descrito siete proteínas WhiB (*WhiB1-7*), altamente conservadas que conforman una red regulatoria.<sup>(45)</sup>

Respecto al papel de las proteínas WhiB en virulencia y persistencia, existen numerosas investigaciones; sin embargo, la publicación de Larsson *et al*,<sup>(46)</sup> es una de las más completas, porque presenta hallazgos y resultados relacionados con la actividad de los genes de la familia *whiB1-7*. Los autores aplicaron una estrategia de investigación basada en mimetizar las condiciones que MTB encuentra in vivo durante la RI, como la exposición prolongada a ambientes redox, hipoxia durante la formación de granulomas (modelo de Wayne), incubación con DETA-NO reforzado con NO.

Por otra parte, indujeron la infección de células J774, y para los estudios in vivo infectaron ratones C3HeB/FeJ, con el fin de evaluar la expresión de los genes *whiB* en granulomas hipóxicos. Para medir la expresión de los genes *whiB1-7* utilizaron PCR en tiempo real. Adicionalmente, evaluaron la importancia del AMPc en la regulación y expresión de genes *whiB*.

Los resultados de la investigación de Larsson *et al*,<sup>(46)</sup> mostraron que durante la fase anaeróbica intervienen los genes *whiB3* y *whiB7*, mientras que el incremento de NO celular aumentó la expresión de *whiB3*, *whiB6* y *whiB7*. Otros son regulados por AMPc; es el caso de los genes *whiB1*, *whiB2* y *whiB4*, en cambio, existe otro grupo, que su expresión fue inducida en el modelo animal, tal es el caso de *whiB1*, *whiB4* y *whiB7*. Adicionalmente, demostraron que durante la infección de macrófagos se incrementó la expresión de los genes *whiB5*, *whiB6* y *whiB7* (Tabla 1). Con base a los hallazgos de esta investigación, es posible inferir que los reguladores transcripcionales de la familia WhiB poseen funciones diferentes y son inducidos bajo distintas condiciones de estrés.

Otras investigaciones han demostrado que *WhiB3* actúa conjuntamente con el factor transcripcional sigma A, ejerciendo el control transcripcional, detecta las señales redox, responde al estrés reductivo y mantiene la homeostasis redox a través de la regulación del



**Tabla 1.** Expresión de los reguladores transcripcionales *WhiB1-7* de MTB a diferentes condiciones y ambientes de estrés.

Genes	Regulado por AMPc	O <sub>2</sub>	NO	Respuesta Hipóxica Inicial	Respuesta Hipóxica Prolongada	Pulmón Modelo Animal	Macrófago
<i>whiB1</i>	IND					IND	
<i>whiB2</i>	IND	INH					
<i>whiB3</i>			IND	IND	IND		
<i>whiB4</i>	IND					IND	
<i>whiB5</i>		INH					INH
<i>whiB6</i>			IND	IND			IND
<i>whiB7</i>			IND	IND	IND	IND	IND

NO: Óxido Nítrico. IND: Inducción. INH: Inhibición.

anabolismo de lípidos. Además, se ha propuesto que *WhiB3* actúa como un modulador indirecto de la RI, ya que induce la producción de citoquinas pro y anti inflamatorias en macrófagos, contribuyendo con la virulencia de MTB.<sup>(47)</sup>

**Factores sigma.** Se conocen como pequeñas subunidades de la RNA polimerasa, que intervienen en el inicio de la transcripción de genes en respuesta a estímulos ambientales. En MTB, juegan un papel crucial en la fisiología, diversas investigaciones han sugerido que los factores sigma A, C, E y H participan activamente en la patogénesis y virulencia de MTB.<sup>(48,49,50)</sup>

Sigma A, también conocido como RpoV, regula la expresión de aquellos genes que son inducidos en respuesta al estrés y participa en la modulación de la virulencia.<sup>(48)</sup> Por otra parte, existen evidencias de que sigma A regula la expresión de genes de virulencia y otros reguladores transcripcionales.<sup>(49)</sup> También, se demostró que el incremento de la expresión de sigma A en la cepa recombinante H37Rv aumentó la replicación y el crecimiento del microorganismo en macrófagos y pulmón de ratones infectados, además de su resistencia a la acción de los superóxidos.<sup>(50)</sup>

Otro factor, sigma C, regula la expresión de alrededor de 200 genes de virulencia, muchos de ellos importantes determinantes de virulencia, entre ellos un homólogo de la proteína  $\alpha$ -cristalina HspX (proteína de choque térmico), cuya expresión se incrementa durante la latencia. Otros genes bajo el control de sigma C son el regulador MtrA y el sensor histidina quinasa SenX3, ambos pertenecen a los SDC.<sup>(48)</sup> Por otra parte, otras investigaciones han propuesto que sigma C participa en la modulación de la RI, es importante para la supervivencia de MTB en los granulomas, y su ausencia

reduce los niveles de las citoquinas pro-inflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) en ratones inmunocomprometidos e inmunocompetentes.<sup>(51,52,53)</sup>

El factor sigma E, uno de los mejor estudiados, juega un papel importante en la virulencia. Entre sus propiedades destacan su requerimiento en el crecimiento de MTB en macrófagos, de hecho, se demostró que cepas mutantes de MTB carentes de este factor, presentan una disminución en su capacidad de crecimiento en macrófagos y son más susceptibles al choque térmico.<sup>(54)</sup> Adicionalmente, el factor sigma E le confiere a MTB la capacidad para resistir la respuesta innata, y se ha demostrado que es esencial para bloquear la maduración del fagosoma en células THP-1.<sup>(55)</sup>

Relacionado con el factor sigma H, se ha demostrado que es necesario para la inmunopatología y la letalidad de MTB. Evidencias experimentales han demostrado que cepas mutantes con sigma H deletado, originan un fenotipo que retarda la inducción de la RI y el daño tisular. Asimismo, se ha indicado que el fenotipo resultante, genera proteínas y antígenos bacterianos desnaturalizados u oxidados que no inducen RI en el pulmón, y hacen a la micobacteria más susceptible al estrés oxidativo.<sup>(56)</sup>

## Conclusiones

Estudiar la virulencia de MTB es un tema complejo, profundo, extenso, pero fascinante. La presente revisión se enfocó principalmente en los reguladores de la expresión de genes, la virulencia y persistencia de MTB. A través de las investigaciones presentadas, fue posible evidenciar que MTB posee una maquinaria amplia de reguladores que le garantizan resistir en ambientes inhóspitos y condiciones hostiles en el



hospedero. Adicionalmente, fueron presentadas algunas investigaciones que confirman que los reguladores de la expresión de genes asociados a virulencia, actúan como una red interconectada que asegura una respuesta efectiva de MTB a las condiciones del microambiente y le permite sobrevivir.

De acuerdo a las publicaciones aquí presentadas, se han empleado una variedad de técnicas moleculares, modelos animales y líneas celulares; sin embargo, muy pocos han empleado aquellos que se acercan a lo que sucede en el humano. La condición ideal sería la utilización de modelos in vivo e in vitro que se aproximen mejor al desarrollo de la TB en el humano. El uso del macaco *cynomolgus* pareciera ser el modelo ideal, ya que permite el estudio de la TB latente y la inmunopatología de la enfermedad; sin embargo, sus limitaciones son los altos costos y la necesidad de infraestructura apropiada. <sup>(57)</sup> Adicionalmente, las investigaciones requerirán de nuevas estrategias moleculares, entre ellas la proteómica y el análisis de transcriptomas.

Estudiar la virulencia de MTB tiene impacto en salud pública, ya que contribuye al desarrollo de nuevos tratamientos, vacunas y pruebas diagnósticas, que mejorarían las estrategias de prevención y control de la TB en el futuro. Finalmente, la eliminación de la TB en el mundo también dependerá del compromiso de las naciones de aplicar las medidas adecuadas para eliminar la pobreza, garantizar mejores condiciones de vida, asegurar la atención médica, así como el diagnóstico y el tratamiento oportuno.

## Agradecimientos

Al Dr. Howard Takiff y Jacobus De Waard por apoyar mi formación en el campo de la tuberculosis.

## Referencias

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO; 2019. Disponible en: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (Consultado en línea: 27 de Julio del 2019).
- Bañuls AL, Sanou A, Van Ah N, Godreuil S. Mycobacterium tuberculosis: Ecology and evolution of a human bacterium. *J of Med Microbiol.* 2015;64:1261-9.
- Serafino-Wania RL. Tuberculosis 2: Pathophysiology and microbiology of pulmonary tuberculosis. *SSMJ.* 2013;6 (1):10-2.
- Prozorov A, Fedorova I, Bekker B, Danilenko B. The virulence factors of Mycobacterium tuberculosis: Genetic control, new conceptions. *Rus J Gen.* 2014;50(8):775-97.
- Voss G, Casimiro D, Neyrolles O, Williams A, Kaufmann S, McShane H, et al. Progress and challenges in TB vaccine development. *F1000Res.* 2018;7:199. doi: 10.12688/f1000research.13588.1 (Consultado en línea: 15 de Mayo del 2019).
- Sachdeva P, Misra R, Tyagi AK, Singh Y. The sigma factors of Mycobacterium tuberculosis: regulation of the regulators. *FEBS J.* 2010;277:605-26.
- Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature* 1998;393:537-44.
- Fontalvo D, Gómez D. Genes de Mycobacterium tuberculosis involucrados en la patogenicidad y resistencia a antibióticos durante la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. *MÉD. UIS.* 2015;28(1):39-51. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v28n1/v28n1a04.pdf> (Consultado en línea: 15 de Mayo del 2019).
- Borrero R, Álvarez N, Reyes F, Sarmiento ME, Acosta A. Mycobacterium tuberculosis: factores de virulencia. *VacchiMonitor* 2011;20(1):34-38. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v20n1/vac06111.pdf> (Consultado en línea: 25 de Julio del 2019).
- Smith I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16 (3):463-96.
- Ciu Huag L, Haiying L, Baoxue G. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cell & Mol Immunol.* 2017;14:963-75.
- Lerner TR, Borel S, Gutierrez MG. The innate immune response in human tuberculosis. *Cell Microbiol.* 2015; 17:1277-85.
- Maertzdorf J, Tönnies M, Lozza L, Schommer-Leitner S, Mollenkopf H, Torsten T, et al. Mycobacterium tuberculosis invasion of the human lung: First contact. *Front. Immunol.* 2018;9:1346. doi: 10.3389/fimmu.2018.01346 (Consultado en línea: 28 de Julio del 2019).
- Guirado E, Schlesinger LS. Modeling the Mycobacterium tuberculosis granuloma-The critical battlefield in host immunity and disease. *Front. Immunol.* 2013;4:98. doi: 10.3389/fimmu.2013.00098 (Consultado en línea: 27 de Julio del 2019).
- Walburger A, Koul A, Ferrari G, Nguyen L, Prescianotto-Baschong C, Huygen K, et al. Protein kinase G from pathogenic mycobacteria promotes survival within macrophages. *Science* 2004;304:1800-4.
- Wong D, Chao JD, Av-Gay Y. Mycobacterium tuberculosis-secreted phosphatases: From pathogenesis to targets for TB drug development. *Trends Microbiol.* 2013;21(2):100-9.
- Augenreich J, Arbues A, Simeone R, Haanappel E, Wegener A, Sayes F, et al. ESX-1 and phthiocerol dimycocerosates of Mycobacterium tuberculosis act in concert to cause phagosomal rupture and host cell apoptosis. *Cell Microbiol.* 2017;19(7):e12726. doi: 10.1111/cmi.12726 (Consultado en línea: 27 de Julio del 2019).
- Nieto LM, Mehaffy C, Creissen E, Trout J, Troy A, Bielefeldt-Ohmann H, et al. Virulence of Mycobacterium tuberculosis after acquisition of isoniazid resistance: Individual Nature of katG mutants and the possible role of AhpC. *PLoS ONE*

- 2016;11(11):e0166807. doi: 10.1371/journal.pone.0166807 (Consultado en línea: 10 de Junio del 2019).
19. Danelishvili L, Yamazaki Y, Selker J, Bermudez LE. Secreted *Mycobacterium tuberculosis* Rv3654c and Rv3655c proteins participate in the suppression of macrophage apoptosis. *PLoS ONE* 2010;5(5):e10474. doi: 10.1371/journal.pone.0010474 (Consultado en línea: 5 de Mayo del 2019).
  20. Miller JL, Velmurugan K, Cowan MJ, Briken V. The type I NADH dehydrogenase of *Mycobacterium tuberculosis* counters phagosomal NOX2 activity to inhibit TNF-alpha-mediated host cell apoptosis. *PLoS Pathog.* 2010;6 (4):e1000864. doi: 10.1371/journal.ppat.1000864 (Consultado en línea: 30 de Mayo del 2019).
  21. Chandra P, Ghanwat S, Kumar-Matta S, Seth-Yadav S, Mehta M, Siddiqui Z, et al. *Mycobacterium tuberculosis* inhibits RAB7 recruitment to selectively modulate autophagy flux in macrophages. *Sci Rep.* 2015;5:16320. doi: 10.1038/srep16320 (Consultado en línea: 2 de Abril del 2019).
  22. McKinney J, Höner K, Muñoz E, Mlczak A, Cheng B, Swenson D, et al. Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase. *Nature* 2000;406:435-8.
  23. Zhou P, Long Q, Zhou Y, Wang H, Xie J. *Mycobacterium tuberculosis* two-component systems and implications in novel vaccines and drugs. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2012;22(1):37-52.
  24. Goyal R, Das AK, Singh R, Singh PK, Korpole S, Sarkar D. Phosphorylation of PhoP protein plays direct regulatory role in lipid biosynthesis of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem.* 2011;286:45197-208. doi: 10.1074/jbc.M111.307447 (Consultado en línea: 15 de Julio del 2019).
  25. Walters SB. The *Mycobacterium tuberculosis* PhoPR two-component system regulates genes essential for virulence and complex lipid biosynthesis. *Mol. Microbiol.* 2006;60:312-30.
  26. Pérez E, Samper S, Bordas Y, Guillhot C, Gicquel B, Martín C. An essential role for phoP in *Mycobacterium tuberculosis* virulence. *Mol. Microbiol.* 2001;41:179-87.
  27. Gonzalo-Asensio J, Mostowy S, Harders-Westerveen J, Huygen K, Hernández-Pando R, Thole J, et al. PhoP: a missing piece in the intricate puzzle of *Mycobacterium tuberculosis* virulence. *PLoS ONE* 2008;3(10):e3496. doi: 10.1371/journal.pone.0003496 (Consultado en línea: 4 de Julio del 2019).
  28. Walters SB. The *Mycobacterium tuberculosis* PhoPR two-component system regulates genes essential for virulence and complex lipid biosynthesis. *Mol. Microbiol.* 2006;60:312-30.
  29. Gonzalo-Asensio J. The virulence-associated two-component PhoP-PhoR system controls the biosynthesis of polyketide-derived lipids in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem.* 2006;281:1313-6.
  30. Ludwiczak P, Gilleron M, Bordat Y, Martin C, Gicquel B, Puzo G. *Mycobacterium tuberculosis* phoP mutant: lipoarabinomannan molecular structure. *Microbiol.* 2002;148:3029-37.
  31. Nigou J, Puzo G, Olivier M. Mannosylated lipoarabinomannan antagonize *Mycobacterium tuberculosis*-induced macrophage apoptosis by altering Ca<sup>2+</sup>-dependent cell signaling. *J Infect Dis.* 2000;182:240-51.
  32. Boon C, Dick T. How *Mycobacterium tuberculosis* goes to sleep: the dormancy survival regulator DosR a decade later. *Future Microbiol.* 2012;7:513-8.
  33. De Majumdar S, Vashist A, Dhingra S, Gupta D, Singh D, Vijay K, et al. Appropriate DevR (DosR)-Mediated Signaling Determines Transcriptional Response, Hypoxic Viability and Virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS ONE* 2012;7(4):e35847. doi: 10.1371/journal.pone.0035847 (Consultado en línea: 3 de Agosto del 2019).
  34. Parish T, Smith D, Kendall S, Casali N, Bancroft G, Stoker N. Deletion of Two-Component Regulatory Systems Increases the Virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect and Immun.* 2003;71(3):1134-40.
  35. Smriti M, Foreman T, Didier P, Ahsan M, Hudock T, Kisse R, et al. The DosR Regulon Modulates Adaptive Immunity and Is Essential for *Mycobacterium tuberculosis* Persistence. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1185-96.
  36. Gautam U, McGillivray A, Smriti M, Didier P, Midkiff C, Kisse R. DosS Is Required for the Complete Virulence of *Mycobacterium tuberculosis* in Mice with Classical Granulomatous Lesions. *Am J of Resp Cell and Mol Biol* 2015;52(6):708-16.
  37. Parish T, Smith DA, Roberts G, Betts J, Stoker NG. The senX3-regX3 two-component regulatory system of *Mycobacterium tuberculosis* is required for virulence. *Microbiol.* 2003;149:1423-35.
  38. Rifat D, Bishai WR, Karakousis PC. Phosphate depletion: a novel trigger for *Mycobacterium tuberculosis* persistence. *J Inf Dis* 2009;200:1126-35.
  39. Rifat D, Karakousis P. Differential regulation of the two-component regulatory system senX3-regX3 in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol* 2014;160:1125-33.
  40. Tischler A, Leistikow D, Kirksey R, Voskuil MI, McKinney J. *Mycobacterium tuberculosis* requires phosphate-responsive gene regulation to resist host immunity. *Infect Immun.* 2013;81:317-28.
  41. Singh N, Kumar A. Virulence Factor SenX3 Is the oxygen-controlled replication switch of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antioxid Redox Signal* 2015;22(7):603-13.
  42. Frota C, Papavinasasundaram K, Davis K, Colston M. The AraC Family Transcriptional Regulator Rv1931c Plays a Role in the Virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect and Immun.* 2004;72(9):5483-6.
  43. Singh A, Gupta R, Vishwakarma RA, Narayanan PR, Paramasivan CN, Ramanathan VD, et al. Requirement of the *mymA* operon for appropriate cell Wall ultrastructure and persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in the spleens of guinea pigs. *J Bacteriol.* 2005;187:4173-86.
  44. Cheruvu M, Plikaytis BB, Shinnick TM. The acid induced operon Rv3083-Rv3089 is required for growth of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages. *Tuberculosis* 2007;87(1):12-20.
  45. Zheng F, Long Q, Xie J. The function and regulatory network of WhiB and WhiB-like protein from comparative genomics and systems biology perspectives. *Cell Biochem Biophys.* 2012;63(2):103-8.

46. Larsson C, Luna B, Ammerman N, Maiga M, Agarwal N, and Bishai W. Gene expression of *Mycobacterium tuberculosis* putative transcription factors whiB1-7 in redox environments. *PLoS ONE* 2012;7(7):e37516. doi: 10.1371/journal.pone.0037516 (Consultado en línea: 20 de Agosto del 2019).
47. Singh A, Crossman DK, Mai D, Guidry L, Voskuil MI, Renfrow MB, et al. *Mycobacterium tuberculosis* WhiB3 maintains redox homeostasis by regulating virulence lipid anabolism to modulate macrophage response. *PLoS Pathog.* 2009;5(8):e1000545. doi: 10.1371/journal.ppat.1000545 (Consultado en línea: 30 de abril de 2019).
48. Manganelli R. Sigma factors: key molecules in *Mycobacterium tuberculosis* physiology and virulence. *Microbiol Spectr.* 2014;2(1):MGM2-0007-2013. doi: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0007-2013 (Consultado en línea: 30 de Mayo del 2019).
49. Steyn AJ, Collins DM, Hondalus MK, Jacobs WR Jr, Kawakami RP, Bloom BR. *Mycobacterium tuberculosis* WhiB3 interacts with RpoV to affect host survival but is dispensable for in vivo growth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(5):3147-52.
50. Wu S, Howard ST, Lakey DL, Kipnis A, Samten B, Safi H, et al. The principal sigma factor SigA mediates enhanced growth of *Mycobacterium tuberculosis* in vivo. *Mol Microbiol.* 2004;51:1551-62.
51. Fontan PA, Voskuil MI, Gómez M, Tan D, Pardini M, Manganelli R, et al. The *Mycobacterium tuberculosis* sigma factor SigB is required for full response to cell envelope stress and hypoxia in vitro, but it is dispensable for in vivo growth. *J Bacteriol.* 2009;191:5628-33.
52. Abdul-Majid KB, Ly LH, Converse PJ, Geiman DE, McMurray DN, Bishai WR. Altered cellular infiltration and cytokine levels during early *Mycobacterium tuberculosis* sigC mutant infection are associated with late-stage disease attenuation and milder immunopathology in mice. *BMC Microbiol.* 2008;8(1):151-62.
53. Karls RK, Guarner J, McMurray DN, Birkness KA, Quinn FD. Examination of *Mycobacterium tuberculosis* sigma factor mutants using low-dose aerosol infection of guinea pigs suggests a role for SigC in pathogenesis. *Microbiol.* 2006;152:1591-600.
54. Manganelli R, Fattorini L, Tan D, Iona E, Orefici G, Altavilla G, et al. The extra cytoplasmic function sigma factor E is essential for *Mycobacterium tuberculosis* virulence in mice. *Infect. Immun.* 2004;72(5):3038-41.
55. Manganelli R, Voskuil M, Schoolink GK, Smith H. The *Mycobacterium tuberculosis* ECF sigma factor  $\sigma E$  : role in global gene expression and survival in macrophages. *Mol Microbiol.* 2001;41(2):423-37.
56. Kaushal D, Schroeder B, Tyagi S, Yoshimatsu T, Scott C, Ko C, et al. Reduced immunopathology and mortality despite tissue persistence in a *Mycobacterium tuberculosis* mutant lacking alternative factor, SigH. *PNAS* 2002;99(12):8330-5.
57. Capuano S, Croix DA, Pawar S, ZinoviK A, Myers A, Lin P, et al. Experimental *Mycobacterium tuberculosis* infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of humans *M. tuberculosis* infections. *Infect. Immun.* 2003;71:5831-44

---

## **Regulators of *Mycobacterium tuberculosis* gene expression: implications in virulence and persistence in latent tuberculosis**

### **Abstract**

Pulmonary tuberculosis (TB) is a public health problem worldwide. The World Health Organization estimated about 10 million sick people and 1.3 million deaths in 2017. The ability of MTB to modulate the immune response, survive and persist under the hostile environment in the host and in latent TB has been extensively investigated, and requires regulation and control of genetic expression. The objective is to present a review of research related to regulators of MTB gene expression that are associated with virulence, persistence and survival in latent TB. A review of the investigations of the last 20 years was made. Finally, it is concluded that MTB has a genetic machinery that controls the expression of genes that participate in virulence and persistence in response to hypoxia, oxidative stress, lack of nutrients and acidic pH. Among them, two-component systems, sigma factors and transcriptional regulators participate. It has been proven that they work interconnected as a network in some cases. The research findings provide insights for the discovery of new targets for the development of anti-tuberculosis drugs, new vaccines and methods for diagnosis of TB, with the purpose of providing new strategies for disease control.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*; virulence; regulator genes; pulmonary tuberculosis.

---