



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

**Evaluación del impacto de las plaquetas en la formación
de macrófagos espumosos durante la infección de
Mycobacterium tuberculosis.**

Tesis para obtener el grado de:
Maestría en Ciencias Farmacobiológicas

Presenta:
Tovar Nieto Andrea Michel

Director de tesis: **Dr. Diana Patricia Portales Pérez**

Codirector de tesis: **Dr. Adrián Rodríguez Carlos**



REPOSITORIO INSTITUCIONAL



UASLP-Sistema de Bibliotecas

Repositorio Institucional Tesis Digitales Restricciones de Uso DERECHOS RESERVADOS

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde se obtuvo, mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto o con fines de lucro, reproducción, edición o modificación será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Evaluación del impacto de las plaquetas en la formación de macrófagos espumosos durante la infección de Mycobacterium tuberculosis. © 2026 por Tovar Nieto, Andrea Michel se distribuye bajo una licencia de Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International

Este proyecto se realizó en la Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas adscrito al Instituto Mexicano del Seguro Social y Laboratorio de Inmunología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Químicas, UASLP, San Luis Potosí. En el periodo comprendido entre agosto del 2024 a junio del 2026, bajo la dirección del Dr. Adrián Rodríguez Carlos y la Dra. Diana Patricia Portales Pérez, bajo el título “Evaluación del impacto de las plaquetas en la formación de macrófagos espumosos durante la infección de *Mycobacterium tuberculosis*” con número de registro: R-2025-3301-023.

El programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del CONAHCYT, registro 003382. Número de la beca otorgada por CONAHCYT: 4023804 (esto último sólo si estuvo becado por CONAHCYT u otros organismos institucionales, según corresponda). Número de CVU: 2044803

Los datos del trabajo titulado “**Evaluación del impacto de las plaquetas en la formación de macrófagos espumosos durante la infección de *Mycobacterium tuberculosis***” se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Solicitud de Registro de Tesis Maestría

San Luis Potosí SLP a octubre/ 18 / 2024

Comité Académico

En atención a: Coordinador/a del Posgrado

Por este conducto solicito a Usted que se lleve a cabo el registro del tema de tesis de maestría, el cual quedó definido de la siguiente manera: “Evaluación del impacto de las plaquetas en la formación de macrófagos espumosos durante la infección de *Mycobacterium tuberculosis*”

que desarrollará el/la estudiante: Andrea Michel Tovar Nieto

bajo la dirección de la Dra. Diana Patricia Portales Pérez y/o Codirección del Dr. Adrián Rodríguez Carlos.

Asimismo, le comunico que el proyecto en el cual trabajará el alumno involucrará el manejo de animales de experimentación, estudios con seres humanos o muestras derivadas de los mismos, el manejo y/o generación de organismos genéticamente modificados y requiere de aval de Comité de Ética e investigación de la FCQ.

(Complete la opción que aplique en su caso):

() Sí debido a que:

(X) No

() No Aplica

Sin otro particular, quedo de Usted.

A T E N T A M E N T E

Dra. Diana Patricia Portales Pérez

Dr. Adrián Rodríguez Carlos

QFB.
Andrea Michel Tovar Nieto



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3301**.
HOSP GRAL ZONA/MF 1 ZACATECAS

Registro COFEPRIS **17 CI 32 056 012**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 32 CEI 001 2017082**

FECHA **Viernes, 30 de mayo de 2025**

Doctor (a) adrian Rodriguez Carlos

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Evaluación del impacto de las plaquetas en la formación de macrófagos espumosos durante la infección de Mycobacterium tuberculosis** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2025-3301-023

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE



Doctor (a) Eduardo Erik Puch Ceballos
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3301



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

**Evaluación del impacto de las plaquetas en la formación de
macrófagos espumosos durante la infección de *Mycobacterium
tuberculosis*.**

Tesis para obtener el grado de:
Maestría en Ciencias Farmacobiológicas

Presenta:
Tovar Nieto Andrea Michel

SINODALES:

Presidente: Dr. Bruno Rivas Santiago

Secretario: Dr. Fidel Martínez Gutiérrez

Vocal: Dra. Diana Patricia Portales Pérez

Vocal: Dr. Adrián Rodríguez Carlos

Suplente: Dr. Juan Valentín Trujillo Páez

SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P.

Julio 2026

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

Dr. Diana Patricia Portales Pérez: Directora de tesis. Adscrito al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. Adrián Rodríguez Carlos: Codirector de tesis. Adscrito a la Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Zacatecas, Zac.

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez: Tutor de tesis. Adscrito al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. Bruno T. Rivas Santiago: Tutor de tesis. Adscrito a la Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Zacatecas, Zac.

Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a julio/ 13 /2026

En la ciudad de San Luis Potosí el día 13 del mes de julio del año 2026 El que suscribe **Andrea Michel Tovar Nieto** Alumno(a) del programa de posgrado **Maestría en Ciencias Farmacobiológicas** adscrito a **Facultad de Ciencias Químicas** manifiesta que es autor(a) intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: Dra. Diana Patricia Portales Pérez y Dr. Adrián Rodríguez Carlos cede los derechos del trabajo titulado “Evaluación del impacto de las plaquetas en la formación de macrófagos espumosos durante la infección de *Mycobacterium tuberculosis*” a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección micheltn25@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Andrea Michel Tovar Nieto

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a julio / 14 /2026

L.B. Reyna Nayeli Ortiz Quintero
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada Evaluación del impacto de las plaquetas en la formación de macrófagos espumosos durante la infección de *Mycobacterium tuberculosis* presentada por el autor Andrea Michel Tovar Nieto. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría en el Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de 11% excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Coordinador Académico del Posgrado
en Ciencias Farmacobiológicas.

Resumen

La tuberculosis (TB) prevalece como un problema de salud global. Uno de los mecanismos que favorecen la persistencia del bacilo es la formación de macrófagos espumosos dentro de los granulomas. Sin embargo, se desconoce si las plaquetas participan en el proceso de generación de estas células. En este proyecto se realizó un estudio experimental controlado para evaluar el impacto que tienen las plaquetas en la diferenciación de los monocitos hacia un fenotipo tipo espumoso y su papel durante la infección de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Para lograr este objetivo se aisló monocitos y plaquetas de sangre periférica de donantes sanos y mediante cultivos de monocitos con plaquetas se observó características típicas de los macrófagos espumosos: los monocitos desarrollaron abundantes gotas lipídicas intracelulares, aumento del tamaño celular, morfología irregular y desplazamiento nuclear. La presencia de plaquetas incrementó significativamente la formación de estas células. Los macrófagos espumosos inducidos sobre expresaron genes clave del metabolismo lipídico, como CD36 y PPAR γ . Al infectarlos con *Mtb*, presentaron un perfil de citocinas con disminución en las proinflamatorias y aumento de las antiinflamatorias. Además, mostraron una mayor capacidad para controlar el crecimiento intracelular del bacilo. En conjunto, la interacción plaqueta-monocito genera macrófagos espumosos con un perfil metabólico e inmunológico alterado que, limita la replicación bacteriana, abriendo nuevas perspectivas en la inmunopatología de la tuberculosis.

Palabras clave: Tuberculosis, macrófagos espumosos, plaquetas, interacción celular, inmunometabolismo.

Abstract

Tuberculosis (TB) remains a global health problem. One of the mechanisms that favors bacillus persistence is the formation of foam macrophages within granulomas. However, it is unknown whether platelets participate in the process of generating these cells. In this project, a controlled experimental study was conducted to evaluate the impact of platelets on monocyte differentiation toward a foam-like phenotype and their role during *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) infection. To achieve this objective, monocytes and platelets were isolated from peripheral blood of healthy donors, and through monocyte cultures with platelets, typical characteristics of foamy macrophages were observed: the monocytes developed abundant intracellular lipid droplets, increased cell size, irregular morphology, and nuclear displacement. The presence of platelets significantly increased the formation of these cells. The induced foam macrophages overexpressed key lipid metabolism genes, such as CD36 and PPAR γ . When infected with *Mtb*, they exhibited a cytokine profile with decreased pro-inflammatory and increased anti-inflammatory cytokines. Furthermore, they showed an enhanced capacity to control intracellular bacillus growth of the bacillus. Altogether, the platelet-monocyte interaction generates foam macrophages with an altered metabolic and immunological profile that limits bacterial replication, opening new perspectives in the immunopathology of tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis, foam macrophages, platelets, cell interaction, immunometabolism.

Índice

Resumen.....	1
Abstract	2
1. Introducción	6
2. Antecedentes.....	8
Generalidades de la tuberculosis.....	8
Epidemiología de la tuberculosis.	9
Infección por tuberculosis.	11
Respuesta inmune contra <i>Mtb</i>	12
Granuloma.....	15
Macrófagos espumosos.	16
Plaquetas	20
Interacción entre plaquetas y monocitos fomenta la formación de macrófagos espumosos.	23
3. Planteamiento del problema	25
4. Justificación	26
5. Hipótesis	27
6. Objetivos.....	27
Objetivo General.....	27
Objetivos Específicos.....	27
7. Material y métodos	29
Obtención de monocitos partir de muestras de sangre periférica.	29
Obtención de plaquetas partir de muestras de sangre periférica.	30
Determinación de la pureza del cultivo celular.	30
Co-cultivo Monocitos-plaquetas.	31
Tinción con Oil Red O de macrófagos espumosos.....	31
Extracción de RNA total	31
Síntesis de cDNA	32
RT-qPCR	33
Evaluación de la interacción monocito-plaqueta mediante microscopía confocal.	34
Cultivo de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	34
Infección de macrófagos espumosos con <i>Mtb</i>	35

Determinación de Unidades Formadoras de Colonia (UFCs).....	35
Análisis estadístico.....	36
8. Bibliografía.....	37
9. Resumen Análisis de Similitud.....	1

Índice de Tablas

Tabla 1. Bacterias que pertenecen al MTBC y su relevancia clínica. 9

Tabla 2. Criterios para considerar a los donadores de banco de sangre. 29

Índice de Figuras.

Figura 1. Respuesta inmune frente a *Mycobacterium tuberculosis*. 1) La entrada de Mtb a los alvéolos desencadena la respuesta inmune del huésped. 2) Inicialmente, se activa la inmunidad innata, caracterizada por la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-12. 3) Esta respuesta promueve el reclutamiento de más células. 4) Posteriormente, se activa la inmunidad adaptativa, particularmente una respuesta tipo Th1. 5) Las células T CD4+ secretan IFN- γ , que activa a los macrófagos para potenciar su capacidad microbicida. 6) Asimismo, las células T CD8+ participan en la eliminación de células infectadas. 7) El resultado de esta respuesta coordinada es la formación del granuloma, una estructura organizada que permite contener la infección y limitar su diseminación. Imagen creada en Adobe Illustrator 2026. 14

Figura 2. Metabolismo lipídico en macrófagos y su relación con la formación de células espumosas. La recaptura de lípidos del entorno aumenta contribuyendo a la acumulación intracelular. Se activan factores de transcripción como LXR y PPAR γ , regulan la expresión de múltiples genes involucrados en este proceso, actuando como sensores del estado lipídico de la célula. La esterificación del colesterol está mediada por las enzimas ACAT-1 y ACAT-2, que convierten el colesterol libre (CE) en ésteres de colesterol para su almacenamiento en gotas lipídicas. Por otro lado, la síntesis de triglicéridos (TAG) depende de la enzima DGAT. El eflujo de colesterol (ABCA1, ABCG1) hacia el exterior celular esta disminuido permitiendo la sobrecarga lipídica. Imagen modificada de: Gui et al., 2022..... 18

1. Introducción

La tuberculosis (TB) es una infección, que se manifiesta principalmente en los pulmones y es causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Esta enfermedad continúa siendo una de las enfermedades infecciosas con mayor impacto en la salud pública a nivel mundial. De acuerdo con el Reporte Global de TB del 2025 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimaron 1.23 millones de muertes relacionadas con la enfermedad y un total de 10.7 millones de personas que contrajeron TB, de las cuales 8.2 millones correspondieron a casos de diagnóstico reciente. Estas cifras ubican a la TB como la principal causa de muerte por un único agente infeccioso, cuya situación es más grave en países de ingresos medios y bajos (World Health Organization, 2025).

Durante la infección, cuando el bacilo es inhalado por el nuevo huésped, este alcanza los espacios alveolares, donde puede ser reconocido y fagocitado por los macrófagos residentes, también llamados macrófagos alveolares (Guirado et al., 2015). Estas células son capaces de activar diferentes mecanismos microbicidas y por la maduración del fagosoma, logran evitar la infección. Sin embargo, *Mtb* ha desarrollado múltiples estrategias para lograr sobrevivir y replicarse dentro del macrófago (Rohde et al., 2007). Esta interacción entre el bacilo y el huésped, puede desencadenar en tres posibles escenarios; i) eliminación de la infección, ii) desarrollo de infección activa y iii) la formación del granuloma. Esta última, es una estructura organizada de células inmunes que contiene la infección, al mismo tiempo que es un nicho de persistencia bacteriana (Ramakrishnan, 2012), clínicamente, este estadio de la infección se conoce como infección latente.

Dentro del granuloma, los macrófagos pueden diferenciarse en diversos fenotipos, uno de los más relevantes son los macrófagos espumosos caracterizados por la acumulación intracelular de lípidos neutros, lo que altera su metabolismo. En pacientes con TB, la presencia de macrófagos espumosos se relaciona con un pronóstico desfavorable, permitiendo la diseminación del bacilo (Peyron et al., 2008; Russell et al., 2009).

Los mecanismos que favorecen la formación de macrófagos espumosos dentro del granuloma son desconocidos. Algunos autores han demostrado que la captación de lipoproteínas modificadas presentes en el microambiente, a través de receptores scavenger, como CD36, así como la captación directa por componentes lipídicos de la pared bacteriana (Mahajan et al., 2012), pueden contribuir a la diferenciación de este tipo celular. Por otra parte, se ha descrito que la interacción entre los macrófagos y las plaquetas, en la aterosclerosis, es determinante para su desarrollo (De Meyer et al., 2002).

Dentro de la fisiopatología de la TB, el recuento aumentado de plaquetas en etapas tempranas se relaciona con un mal pronóstico (Urbán-Solano et al., 2022). Además se ha demostrado que las plaquetas presentan un mayor número de agregados plaqueta-monocito (PMA), en el sitio de infección. (La Manna et al., 2022).

Las plaquetas son reguladores importantes de la respuesta inmune, más allá de su papel en la coagulación, almacenan y liberan una gran variedad de moléculas bioactivas, como citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos (Semple et al., 2011). Se ha demostrado que las plaquetas pueden reconocer a *Mtb*, internalizarlo y modular la respuesta inflamatoria y la diferenciación de células inmunes (Ali et al., 2015; Torres-Juarez et al., 2021). Actualmente se desconoce si la interacción entre los monocitos y las plaquetas favorece la generación de células espumosas en la TB.

Por lo tanto, en el presente trabajo de tesis se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿La interacción de las plaquetas con los monocitos promueve su diferenciación hacia macrófagos espumosos, altera su perfil metabólico e inmunológico y en consecuencia, modifica su capacidad para controlar la infección por *Mtb*?

2. Antecedentes

Generalidades de la tuberculosis.

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que ha afectado a la humanidad por milenios. Actualmente, la TB se posiciona como la enfermedad infectocontagiosa causada por un único agente que ocasiona el mayor número de muertes al año. (World Health Organization, 2025). El agente etiológico responsable de la TB pertenece al género *Mycobacterium*, un conjunto de bacilos, denominados el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC), son patógenos intracelulares que infectan una amplia gama de huéspedes desde humanos hasta animales, en la Tabla 1 se resumen las principales bacterias que integran el MTBC y su relevancia clínica.

El principal bacilo que afecta a los humanos es *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), descubierto en 1882 por Robert Koch (H. Zhang et al., 2022). Morfológicamente, podemos describir a *Mtb*, como un bacilo delgado y ligeramente curvado su tamaño es aproximado a 1-10 μm de largo por 0,2-0,6 μm de ancho. *Mtb* es un microorganismo intracelular facultativo, lo que significa que puede infectar, sobrevivir y replicarse en el interior de las células (Pérez del Molino et al., 2002). Una de sus principales características de *Mtb* es la composición compleja de su pared celular, constituida aproximadamente de 20-40% de lípidos, principalmente ácidos micólicos, lipoarabinomanano, arabinogalactano, entre otros. Esta composición le confiere su propiedad de ácido-alcohol resistente. Además, los lípidos de la pared celular actúan como una barrera que proporciona resistencia natural a una amplia gama de antibióticos y contienen componentes esenciales para la virulencia y patogénesis de la bacteria. Por ejemplo, *Mtb* puede evadir mecanismos de defensa de los macrófagos como la fusión fagosome-lisosome, la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, así la presentación antigénica (Mohammadnabi et al., 2024). La complejidad de la membrana hace que *Mtb* tenga un crecimiento lento, su ciclo de replicación es entre 18 y 24 horas en condiciones óptimas de laboratorio, esta característica tiene implicaciones en el retraso del diagnóstico y el inicio del tratamiento.

Tabla 1. Bacterias que pertenecen al MTBC y su relevancia clínica.

Especie	Huésped	Relevancia clínica	Referencia
<i>M. tuberculosis</i>	Humanos	Principal causante de TB pulmonar y extrapulmonar.	(World Health Organization, 2025)
<i>M. bovis</i>	Bovinos y diversos mamíferos.	Principal agente de TB zoonótica, base de la vacuna BCG	(Brosch et al., 2002)
<i>M. africanum</i>	Humanos	Menos virulento, prevalente en África occidental. Pacientes con VIH tiene mayor probabilidad de progresar de la infección a enfermedad clínica	(De Jong et al., 2009)
<i>M. microti</i>	Roedor topillo campesino	Raramente causa TB humana, ocasional en casos de inmunosupresión.	(Emmanuel et al., 2007)
<i>M. canettii</i>	Humanos	Forma ancestral. Causa tuberculosis no contagiosa en humanos	(Supply et al., 2013)
<i>M. caprae</i>	Cabras	TB zoonótica ocasional. Personas en contacto con cabras infectadas o productos lácteos no pasteurizados.	(Prodingner et al., 2014)
<i>M. pinnipedii</i>	Focas y pinnípedos	Se ha reportado en humanos en contacto con estos animales.	(Kiers et al., 2008)

Epidemiología de la tuberculosis.

El reporte Global de TB del 2025 emitido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la enfermedad causó 1.23 millones de muertes, y aproximadamente 10.7 millones de casos, lo que corresponde a una incidencia de 131 por cada 100 000 habitantes a nivel mundial. El 86% de los casos nuevos se distribuyó por el Sudeste Asiático, Pacífico Occidental y África, concentrando la mayor carga de TB en países de medios y bajos ingresos.

En México, se reportaron 28,301 nuevos casos y recaídas por TB en 2023, esta cifra aproximada reflejó un aumento del 5.7% en comparación con los 26,511 casos con una incidencia de 28 por cada 100,000 habitantes y 4,900 fallecidos, del 2022 (Secretaría de Salud, 2023). A pesar de las estimaciones de la Secretaría de Salud, la OMS reporta cifras superiores debido a la falta de reporte de casos. El último boletín epidemiológico de la Secretaría de Salud del 2026, reportó 8,817 casos confirmados de TB pulmonar en nuestro país. Concentrados principalmente en los siguientes estados: Baja California (922), Veracruz (849 casos), Nuevo León (704), Chiapas (670), Tamaulipas (536), Sinaloa (491), Guerrero (450) , Sonora (463), Jalisco (375), Chihuahua (342) y Tabasco (308). Esto representó un incremento del 31% con respecto a lo observado en el año 2025 en el mismo periodo (Secretaría de Salud, 2026).

En la mayoría de los casos, la respuesta inmunológica del individuo afectado es lo suficientemente efectiva como para evitar la propagación y el desarrollo de la infección. Esta fase de la infección denominada infección latente (TBL), permite la supervivencia bacteriana en el organismo sin desencadenar la manifestación clínica de la enfermedad, debido a la formación de un granuloma. Se ha estimado que cerca de un cuarto de la población mundial está infectada por el bacilo en estado de latencia (World Health Organization, 2025).

Es importante resaltar que las personas infectadas con el bacilo tienen un 10% de probabilidad de enfermar de TB a lo largo de la vida. Este riesgo se ve incrementado en personas cuyo sistema inmunológico está comprometido, como ocurre en casos de la infección por el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humano), consumidores de tabaco y diabetes tipo 2. En este sentido, 5.8% de los casos nuevos y 150,000 muertes, corresponden a personas con VIH (World Health Organization, 2025). La OMS ha sugerido enfocar la investigación e intervenciones en los factores clave que influyen en la tasa de incidencia de la TB.

A pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento, existen retos importantes para el manejo de la enfermedad, por ejemplo solo el 78% de los casos estimados en 2025 fueron diagnosticados y notificados, dejando a más de 2 millones de personas sin tratamiento (World Health Organization, 2025). Aunado a esto, el uso indebido o incorrecto de la terapia antifúngica, sumado a la resistencia natural de las bacterias, fomenta la aparición de cepas TB multirresistente (MDR-TB) y extremadamente resistente (XDR-TB), dificultando el control de la infección. En el reporte de TB del 2025 se estimó que 390,000 personas desarrollaron resistencia, y esto causó alrededor de 150,000 muertes a nivel mundial. La aparición de resistencia en un paciente implica la extensión de esquemas de tratamiento y aumento en los costos, representando un reto adicional para los sistemas de salud (World Health Organization, 2025).

La aparición de cepas resistentes a fármacos antifúngicos en México representa un factor de riesgo, en un estudio de Borrego-Moreno y colaboradores, identificaron que en el centro-norte del país los pacientes con TB con resistencia a la rifampicina tenían un mayor riesgo de morir, incluso después de considerar otros problemas de salud. De hecho, casi uno de cada cinco (el 17.6%) no logró sobrevivir, además el 33% fallecieron en menos de veinte meses (Rivas-Santiago et al., 2026). Entender los procesos biológicos implicados en el proceso de infección, desde la entrada del bacilo a los pulmones y la participación de las células reclutadas, representa un primer paso fundamental en el desarrollo de nuevas terapias.

Infección por tuberculosis.

La infección por TB ocurre, en la mayoría de los casos, a través del contacto directo de persona a persona con la infección activa. Un paciente con la enfermedad activa genera microgotas que transportan al bacilo, al hablar, toser o estornudar. El microorganismo, al ser inhalado por un individuo sano, viaja por las vías respiratorias superiores e inferiores hasta alcanzar el lugar primordial de infección: los pulmones, un ambiente rico en oxígeno, los sitios más comunes de infección en el parénquima

pulmonar son los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores y los segmentos dorsales de los lóbulos inferiores (Elkington & Friedland, 2015).

En la mayoría de los casos, el sistema inmune logra contener la infección sin eliminar por completo al microorganismo. Este fenómeno permite que las bacterias coexistan en el organismo sin desencadenar la manifestación clínica de la enfermedad (TBL) (Koch & Mizrahi, 2018). Dentro del granuloma, las bacterias se vuelven metabólicamente inactivas, pero conservan capacidad de reactivación. El desarrollo de la infección depende en general del establecimiento y la proliferación de bacilos virulentos, así como también, de la propia respuesta del huésped (Trauer et al., 2019).

Respuesta inmune contra *Mtb*.

Nuestro sistema inmune activa esta respuesta desde la entrada del bacilo a través de las vías respiratorias, donde se enfrenta a una serie de barreras físicas y químicas que constituyen la primera línea de defensa, un ejemplo es el moco que recubre las vías respiratorias superiores, su función es atrapar partículas y patógenos, mientras que ayuda a eliminarlos. Sin embargo, aquellas partículas inhaladas con un diámetro menor a 1-2 μm pueden superar estas barreras y alcanzar el tracto respiratorio inferior, hasta llegar a los alvéolos (Herrera et al., 2022).

Dentro de los alveolos, células residentes como los macrófagos alveolares, células dendríticas y el epitelio pulmonar, son las primeras células inmunes innatas en tener contacto con el bacilo, estableciendo una infección primaria. Al reconocer al bacilo, a través de receptores de reconocimiento, como los tipos Toll (TLR), en especial TLR2, TLR4 y TLR9, y receptores como Dectin-1 y de manosa. Esta respuesta inicial coordina la respuesta del resto del organismo ante la presencia de un patógeno, promoviendo la secreción de citocinas proinflamatorias como: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, entre otras (Rahlwes et al., 2023; Sia & Rengarajan, 2019). El estado proinflamatorio establecido genera un gradiente que beneficia la atracción y activación de más células inmunes al sitio de infección, por quimiotaxis, para permitir la llegada de monocitos periféricos, neutrófilos, y también plaquetas, con la finalidad de delimitar el daño y controlar la infección (Ahor et al., 2024).

En la respuesta adaptativa, las células dendríticas, internalizan y procesan al antígeno y migran desde el pulmón a ganglios linfáticos, donde presentan en su superficie antígenos de *Mtb* a través del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC II). En este sitio se realiza la presentación antigénica a linfocitos T vírgenes (naive), para la activación y expansión clonal de una respuesta T específica contra *Mtb*. Las células T CD4+, son importantes para establecer una respuesta Th1 con la producción de IFN- γ , para potenciar la respuesta celular y aumentar la capacidad de los macrófagos para eliminar y limitar la diseminación del bacilo. Las células T CD8+ se especializan en reconocer específicamente a epítomos de *Mtb* unidos a MHC-I en los macrófagos o células dendríticas, eliminando a las células infectadas.(Flynn & Chan, 2001; Sia & Rengarajan, 2019).

La activación de la respuesta inmune, el reclutamiento y aglomeración de células inmunes inducido por la inflamación que ocasiona la infección, lleva a la formación del granuloma (Fig. 1). Logrando establecer, en la mayoría de los casos, el equilibrio *Mtb*-huésped, donde las bacterias quedan encapsuladas en el interior del granuloma, en estado de latencia, entonces la enfermedad no se desarrolla, no hay síntomas, y tampoco es contagiosa (Bozzano et al., 2014).

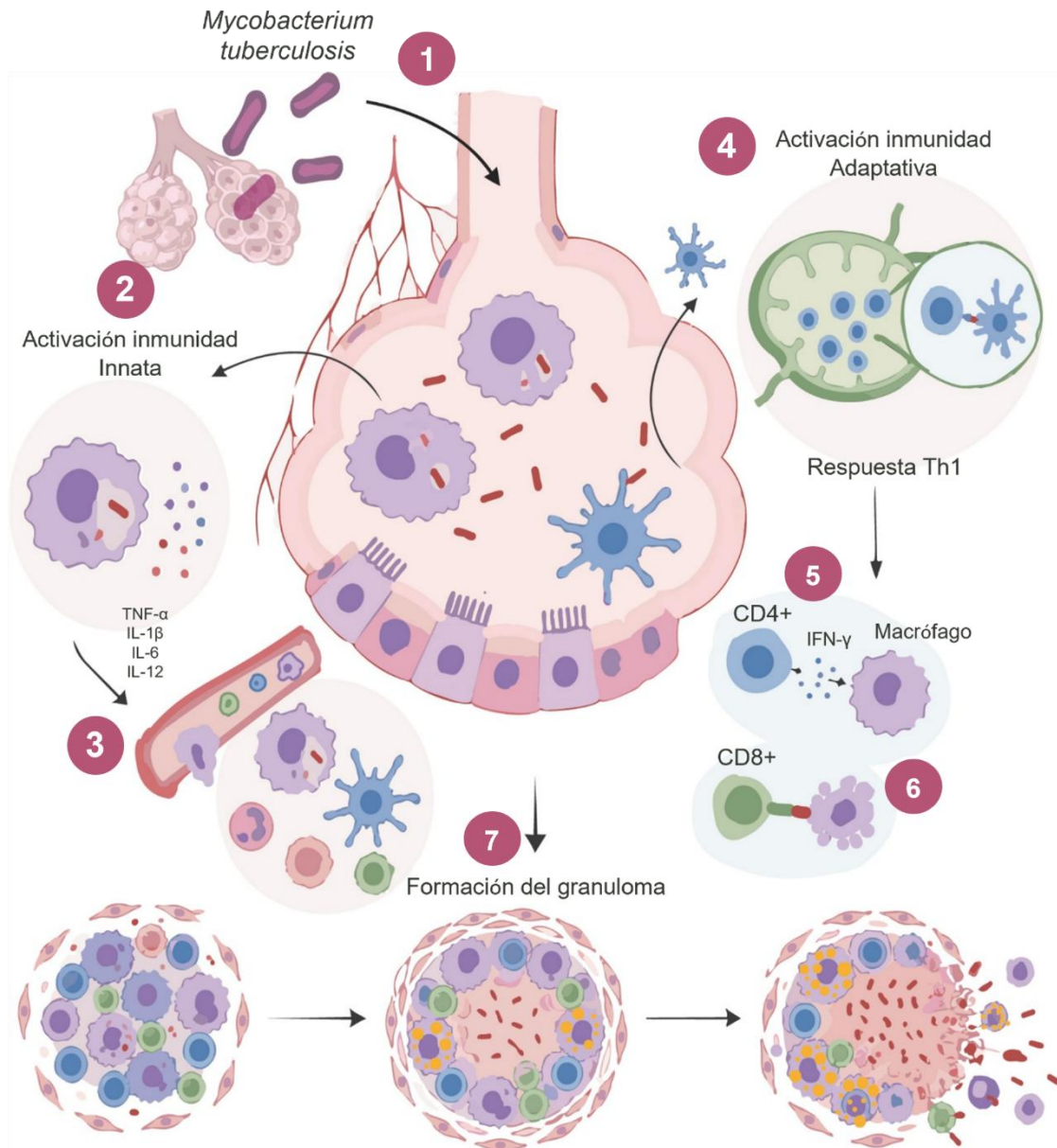


Figura 1. Respuesta inmune frente a *Mycobacterium tuberculosis*. 1) La entrada de *Mtb* a los alvéolos desencadena la respuesta inmune del huésped. 2) Inicialmente, se activa la inmunidad innata, caracterizada por la producción de citocinas proinflamatorias como $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 e IL-12 . 3) Esta respuesta promueve el reclutamiento de más células. 4) Posteriormente, se activa la inmunidad adaptativa, particularmente una respuesta tipo Th1. 5) Las células T CD4^+ secretan $\text{IFN-}\gamma$, que activa a los macrófagos para potenciar su capacidad microbicida. 6) Asimismo, las células T CD8^+ participan en la eliminación de células infectadas. 7) El resultado de esta respuesta coordinada es la formación del granuloma, una estructura organizada que permite contener la infección y limitar su diseminación. Imagen creada en Adobe Illustrator 2026.

Granuloma.

El granuloma es una estructura multicelular, constituida principalmente por macrófagos que tiene como función encapsular y contener a la micobacteria, limitando la diseminación del bacilo (Ramakrishnan, 2012). La formación y estructura del granuloma está mediada por la secreción de citocinas, donde TNF- α e IFN- γ promueven la respuesta, a través de la atracción y organización de las células inmunes, así como de su activación para promover los mecanismos antimicrobianos. Sin embargo, citocinas como la IL-10 y TGF- β en altas concentraciones inhiben la producción de TNF- α e IFN- γ y, limitan la activación de los macrófagos y células T, suprimiendo su capacidad de proliferar (Cavalcanti et al., 2012).

Después de la infección inicial y debido al aumento en la expresión de citocinas, los monocitos de sangre periférica migran hacia el sitio de infección donde maduran a macrófagos, estos poseen diversos receptores de la inmunidad innata como receptores tipo Toll (TLR2, TLR4, TLR9, receptores de lectina tipo C (receptor de manosa, Dectin-1, DC-Sing), receptores tipo NOD (NOD1, NOD2), entre otros, lo que les permite reconocer y fagocitar a *Mtb* y aunque esa es su función principal, en el granuloma no todos están infectados, los macrófagos no infectados ayudan a contener la infección a través de la producción de citocinas (Italiani & Boraschi, 2014). Durante mucho tiempo, la clasificación de los macrófagos fue basada en la polarización M1/M2, extremos que representaban la respuesta proinflamatoria y bactericida (M1) y la antiinflamatoria asociada a la reparación tisular (M2). Sin embargo, los estudios de poblaciones de células han demostrado que esta clasificación no explica toda la diversidad fenotípica que hay en la polarización de los macrófagos en condiciones fisiológicas y patológicas (Murray et al., 2014).

En un estudio de Cooper y colaboradores, demostraron que había una alta variabilidad en la estructura de los granulomas formados durante un proceso infeccioso, cada uno con su propia composición celular y capacidad de controlar a la bacteria (Cooper et al., 2024). Por lo tanto, la presencia, activación y polarización de los macrófagos puede verse comprometida según el microambiente formado en el granuloma.

Este escenario se vuelve más complejo ya que en el granuloma de pacientes con TB, pueden tener diversos perfiles de latencia metabólica y fenotipos que acumulan lípidos, polarizaciones que escapan de la categoría tradicional M1 o M2. Por ejemplo, se ha observado que la mayoría de los macrófagos presentes en el granuloma se diferencian en macrófagos epitelioides, células activas con un citoplasma muy grande y una mayor capacidad de fagocitar a la bacteria (Ahmad et al., 2022).

Además, la diferenciación de los macrófagos depende del microambiente presente, por ejemplo, los factores como la hipoxia, la disminución de nutrientes, la limitada vascularización, cambios metabólicos, acumulación de restos de células muertas, las interacciones célula-célula pueden desarrollar fenotipos que no logran describirse del todo en la clasificación tradicional (Parbhoo et al., 2022). Un ejemplo clave, son las alteraciones metabólicas que facilitan la acumulación de lípidos y permiten la formación de macrófagos denominados espumosos, los cuales pueden actuar como reservorio de nutrientes para *Mtb*, contribuyendo a la persistencia de la infección y a la progresión de la enfermedad (Peyron et al., 2008).

Macrófagos espumosos.

Los macrófagos espumosos son un fenotipo que se caracteriza por la acumulación de gotas lipídicas en su citoplasma, sus cuerpos lipídicos contienen lípidos neutros como colesterol, ésteres de colesterol o triglicéridos, otorgándoles una apariencia espumosa al microscopio. Este tipo de células no son exclusivas de la TB, están presentes en diversas enfermedades crónicas e inflamatorias, como la aterosclerosis, y diversos tipos de cáncer (Guerrini & Gennaro, 2019). Este fenotipo posee similitudes en sus mecanismos de formación entre etiologías, sin embargo, una propiedad que los diferencia es el tipo de grasa que almacenan, en enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis el contenido predominante es el colesterol libre, mientras que en la TB son formadas principalmente de triacilglicerol (TAG). En los granulomas de pacientes con TB avanzada es frecuente encontrar necrosis caseosa en el centro, esta zona tiene una apariencia blanquecina similar al queso, debido a que contiene grandes cantidades de triacilglicerol, colesterol, ésteres de colesterol y lactosilceramida, que

derivan principalmente de células muertas, convirtiéndose en el componente principal para el desarrollo de las células espumosas, un cambio metabólico que puede representar un beneficio para la infección (Agarwal et al., 2021).

El exceso de contenido lipídico en el interior de los macrófagos puede generar cambios en el metabolismo celular. Esta reprogramación se ha visto mediada por el aumento en la expresión de moléculas implicada en la captación de lípidos como CD36, SR-A, LOX-1, la activación de factores de transcripción PPAR γ (receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma) y LXR (receptor X hepático) que regulan el metabolismo de lípidos en las células. De igual manera, se ha observado el incremento en la actividad de enzimas implicadas en la síntesis de lípidos intracelulares como DGAT (Diacilglicerol O-Aciltransferasa 1) y ACAT (Acil-CoA:Colesterol Aciltransferasa 1), además de la reducción de la expresión de transportadores encargados de eliminar el exceso de colesterol en la células como ABCA1 y ABCG1 (Fig. 2) (Gui et al., 2022; Wilson et al., 2019).

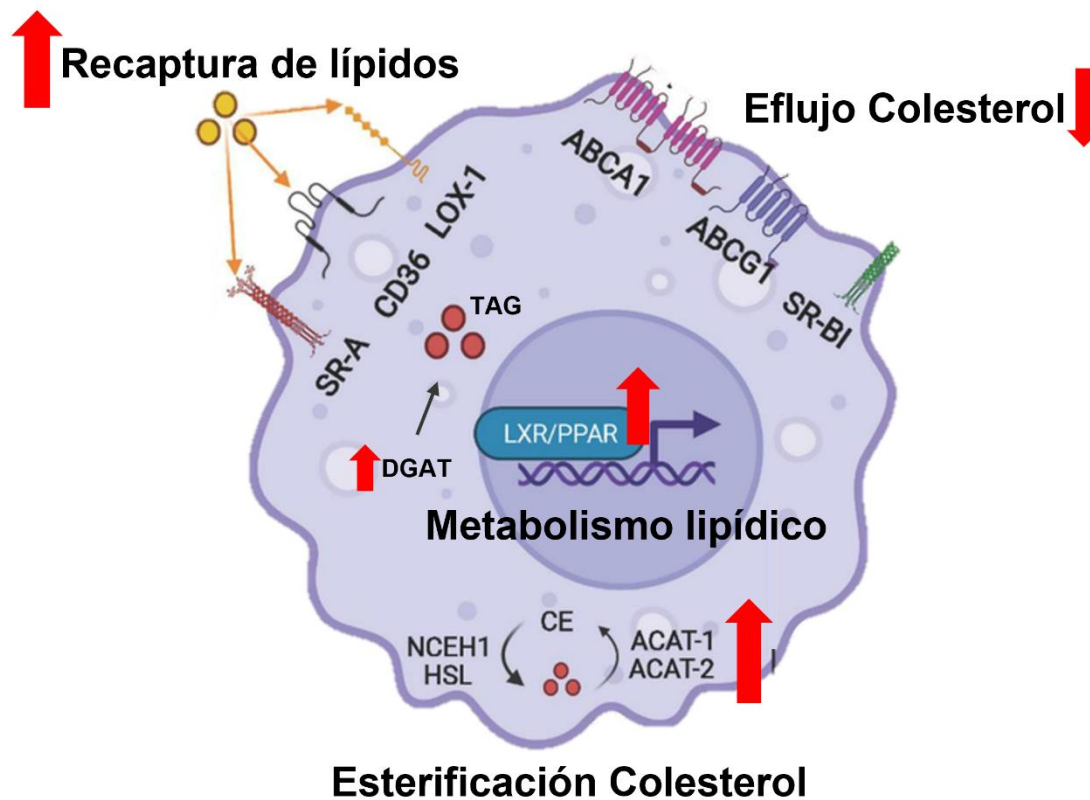


Figura 2. Metabolismo lipídico en macrófagos y su relación con la formación de células espumosas. La recaptura de lípidos del entorno aumenta contribuyendo a la acumulación intracelular. Se activan factores de transcripción como LXR y PPARy, regulan la expresión de múltiples genes involucrados en este proceso, actuando como sensores del estado lipídico de la célula. La esterificación del colesterol está mediada por las enzimas ACAT-1 y ACAT-2, que convierten el colesterol libre (CE) en ésteres de colesterol para su almacenamiento en gotas lipídicas. Por otro lado, la síntesis de triglicéridos (TAG) depende de la enzima DGAT. El eflujo de colesterol (ABCA1, ABCG1) hacia el exterior celular está disminuido permitiendo la sobrecarga lipídica. Imagen modificada de: Gui et al., 2022

El resultado de esta reprogramación metabólica no es solo la acumulación de grasa, esta desregulación tiene como consecuencia principalmente en su función inmunológica. Los macrófagos espumosos reducen su capacidad fagocítica e inducir daño tisular, favoreciendo la supervivencia y persistencia de *Mtb*. (Agarwal et al., 2021; Guerrini & Gennaro, 2019; Ye et al., 2022) Los cuerpos lipídicos que conforman a este fenotipo no representan solo la acumulación de grasa, pueden tener funciones como cualquier otro organelo. En la infección por micobacterias se ha observado que pueden participar en el metabolismo lipídico, almacenar moléculas activas como los eicosanoides (por ejemplo PGE₂), los cuales modulan la respuesta inflamatoria (disminuyen TNF- α y aumentan IL-10). De manera importante pueden influir en retención de proteínas necesarias para la maduración del fagosoma y su futura fusión con el lisosoma (Almeida et al., 2023). Las proteínas de la familia de las perilipinas, particularmente PLIN2 (adipophilin/ADRP), son marcadores clásicos de estos organelos y su expresión esta aumentada en los macrófagos espumosos de granulomas necróticos de ratones infectados con el bacilo (Seto et al., 2025). Lo anterior sugiere que los macrófagos espumosos no constituyen únicamente un depósito lipídico, sino que podrían representar una estrategia de persistencia y evasión empleada por el bacilo para favorecer su supervivencia y perpetuar la infección.

Se ha demostrado que la micobacteria también puede fomentar la formación de macrófagos espumosos, principalmente a través de componentes de su pared celular, que son liberados al medio, un ejemplo son los ácidos micólicos o el lipoarabinomanano (ManLAM), los cuales son reconocidos e internalizados por los macrófagos, desencadenando una señal interna que promueve la acumulación de grasa en los cuerpos lipídicos. Se reportó recientemente que ManLAM, se une a TLR2 y Dectin-2 y activa la vía de señalización que depende de mTORC1 y PPAR γ , aumentando la acumulación de lípidos en el citoplasma (Nag et al., 2026).

El exceso de grasa en estas células lleva a la necrosis celular, promoviendo la carga lipídica ya que se libera todo el contenido lipídico al espacio extracelular, esto

contribuye directamente a la formación del centro necrótico en el granuloma (Russell et al., 2009).

A nivel histológico se ha observado en granulomas de pacientes con TB activa, que los bacilos se asocian estrechamente a las gotas lipídicas dentro de los macrófagos espumosos, lo que refuerza la idea de que ese nicho graso es un centro para la persistencia bacteriana, donde *Mtb* puede formar inclusiones lipídicas intracelulares (ILI) pequeñas reservas de grasa dentro de la propia bacteria, asociados a la persistencia bacteriana y su adaptación a estados de baja actividad metabólica (Peyron et al., 2008). El fenotipo espumoso se ha visto asociado a la ruptura del granuloma, contribuyendo al desarrollo de necrosis caseosa, y posteriormente, a la generación de cavitaciones, espacios donde la bacteria se puede multiplicar de manera activa, lo que favorece la inflamación, el daño tisular y la pérdida de contención del bacilo, causando su reactivación y diseminación (Peyron et al., 2008; Riaz et al., 2020).

Es importante resaltar que durante la formación del granuloma este presenta una composición celular heterogénea y en constante cambio, en este microambiente, las interacciones entre los distintos tipos celulares y las señales que estos generan modulan la diferenciación metabólica y funcional de los macrófagos, promoviendo diversos fenotipos. Las plaquetas se encuentran presentes en los granulomas tuberculosos donde interactúan estrechamente con monocitos y macrófagos (Ali et al., 2015; Torres-Juarez et al., 2021). Además, en la aterosclerosis, las plaquetas pueden promover la transformación de monocitos en células espumosas, lo que plantea la posibilidad de que las plaquetas desempeñen un papel relevante en la generación y mantenimiento de los macrófagos espumosos durante la TB.

Plaquetas

Las plaquetas son fragmentos anucleados derivados de los megacariocitos, conocidas principalmente por su papel como reguladores de procesos hemostáticos, células que a pesar de que carecen de núcleo tienen la capacidad de sintetizar proteínas ya que pueden traducir ARNm derivado de sus precursores, los megacariocitos (Weyrich

et al., 2009). Las plaquetas pueden contener moléculas bioactivas, como factores de coagulación (V, XXII, vWF, fibrinógeno) factores angiogénicos y de crecimiento (TGF- β , VEGF, PDGF), citocinas y quimiocinas (IL-1 β , CCL2, CCL3), moléculas de adhesión (P-selectina), histamina, ATP, calcio, entre otras; almacenadas en el interior de los tres tipos de gránulos que posee: alfa, densos y lisosomales, esas moléculas pueden ser liberadas después de su activación (Huilcaman et al., 2022). También se ha descrito que tienen la capacidad de reconocer patógenos a través del reconocimiento de proteínas tales como C3a, C5a, proteína C reactiva y trombospondina-1, además expresan en su superficie receptores tipo toll (TLR) como TLR-1, TLR-4, TLR-2, TLR-6, estos receptores son capaces de montar una respuesta antimicrobiana efectora, incluyendo la producción de citocinas (TNF- α), especies reactivas de oxígeno (ROS) y proteínas microbidas de plaquetas (PMP) como la kinocidina (Ebermeyer et al., 2021). Estas características han establecido que las plaquetas son células inmunológicamente activas.

Una de sus funciones es la capacidad para modular la respuesta de otras células inmunes, ya sea mediante contacto directo o a través de la secreción de moléculas bioactivas. Las plaquetas pueden inducir el reclutamiento de neutrófilos y aumentar la producción de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), también promueven la maduración de células dendríticas, regulan la polarización y el tipo de respuesta de los linfocitos T, el cambio de isotipo y generación de linfocitos B de memoria, además de interaccionar con monocitos fomentando y modulando su diferenciación a macrófagos (Ebermeyer et al., 2021). Dado estas características actualmente hay investigaciones que se han enfocado en su papel en procesos inflamatorios, enfermedades metabólicas como la aterosclerosis y su papel como inmunomoduladores en procesos infecciosos.

En el contexto específico de la TB, la evidencia sobre la participación plaquetaria ha crecido en los últimos años. Torres-Juárez y colaboradores demostraron en un modelo murino de infección con *Mtb* H37Rv, que hay un nivel basal de plaquetas marcado con CD41+ sin infección, que el reclutamiento de plaqueta al sitio de infección se da en

fases tempranas y tardías, y estas se pueden ver asociadas con células inmunes. Además las plaquetas pueden interactuar directamente con *Mtb*, internalizando al bacilo. A pesar de que observaron la producción de péptidos antimicrobianos (RNasa 7, HBD2, hPF-4) y su asociación con la micobacteria, no hubo un efecto en la disminución de la carga bacteriana (Torres-Juarez et al., 2021). Al parecer las plaquetas son reclutadas al sitio de infección, tienen la capacidad de asociarse con elementos del sistema inmune y las bacterias, sin embargo se desconoce su papel o función activa ante la infección.

Estudios clínicos en pacientes con TB activa han reportado que la trombocitosis, aumento de plaquetas, es un hallazgo presente en hasta el 50% de los pacientes infectados con *Mtb*, en comparación con aquellos que presentan micobacteriosis o con individuos no infectados. Además, la presencia simultánea de granulomas y trombocitosis en los pacientes se ha asociado a una mayor probabilidad de obtener una tinción positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) (Renshaw & Gould, 2013). A nivel molecular, la participación de las plaquetas en la TB se ha observado en la firma transcriptómica de pacientes con TB activa, el análisis del tejido de granulomas humanos reveló la sobreexpresión de 53 genes relacionados con la activación plaquetaria en comparación con tejido pulmonar sano (La Manna et al., 2022). Esto indica la presencia y activación de las plaquetas en la infección por TB, pero nuevamente no nos habla del papel que están desarrollando en la infección, y porque su aumento se ve relacionado de manera negativa con la enfermedad, además su presencia y activación es en granulomas necróticos, esto asociado a un estado de reactivación de la enfermedad.

Entre todas las interacciones que establecen las plaquetas con el sistema inmune, una de las más relevantes es la que ocurre con los monocitos. Esta relación ha sido bien documentada en enfermedades como la aterosclerosis, donde promueven la formación de macrófagos espumosos, sin embargo, en la TB donde se ha reportado su presencia en los granulomas de pacientes y asociación con células del sistema

inmune, aún no se ha demostrado, aunque varios antecedentes sugieren que podría estar ocurriendo algo similar.

Interacción entre plaquetas y monocitos fomenta la formación de macrófagos espumosos.

De las relaciones inmunológicas descritas entre las plaquetas y el sistema inmune, es importante resaltar la asociación célula-plaqueta descrito en diferentes enfermedades inflamatorias, no solo por la frecuencia en la que ocurre, si no por sus funciones que podría desarrollar.

La interacción monocito-plaqueta, se ha estudiado principalmente en la enfermedad de aterosclerosis y otras enfermedades inflamatorias crónicas, ya que se ha reportado que las plaquetas pueden influenciar la diferenciación de los monocitos hacia un fenotipo espumoso. En placas ateroscleróticas la fagocitosis de plaquetas por macrófagos activa a estas células y promueve su transformación en espumosos, un proceso que implica el procesamiento proteolítico de la proteína precursora amiloide derivada de las plaquetas, esto induce la expresión de la enzima iNOS, es decir, la fagocitosis de las plaquetas genera una reprogramación funcional que orienta al macrófago hacia un fenotipo pro-aterogénico (De Meyer et al., 2002b).

De manera similar, cuando una plaqueta interacciona con otra célula, no solo se pega a su superficie, tiene la capacidad de dar señales que modifican su respuesta y su diferenciación. Se ha observado que las células progenitoras CD34⁺ cultivadas en presencia de plaquetas, se ve inducida su diferenciación a macrófagos espumosos en un periodo de 5 días (Daub et al., 2007). Además en modelos *in vitro* se ha observado que la agregación de plaquetas y monocitos aumentan la captación de lípidos (LDL oxidada), gracias a esto el agregado formado podría extravasar con mayor facilidad hacia el endotelio donde se fomentaría su diferenciación a macrófagos espumosos (Badrnya et al., 2014a).

Este efecto se ha visto conservado en enfermedades inflamatorias como la enfermedad arterial coronaria (CAD), donde el co-cultivo de monocitos y plaquetas de

paciente con CAD, en comparación del co-cultivo libre de plaquetas, presentaban una mayor formación de macrófagos espumosos un aumento de marcadores implicados en el metabolismo lipídico (CD36, SR-A, LXR y la enzima ACAT) (Mehrpour et al., 2019).

Como se ha mencionado previamente, las plaquetas están presentes en el sitio de infección. Mediante inmunohistoquímica se ha observado la localización de las plaquetas en lesiones granulomatosas de los pulmones, y su contacto con macrófagos. Esta interacción puede ser mediada por los factores solubles secretados por las plaquetas, por ejemplo, la producción de TGF- β que es el principal responsable de la inhibición de la respuesta de los linfocitos T, inhibiendo la proliferación y la producción de IFN- γ inducido por BCG, mientras que la producción del h-PF4 potenciaba la actividad microbida de los macrófagos, observado por la inhibición del crecimiento de *Mtb* (La Manna et al., 2022).

Por otra parte, el aumento de agregados plaqueta-monocito (CD14⁺CD41⁺) en pacientes con TB activa, se vio asociado con el incremento en la expresión de TLT-1 (un receptor de la familia TREM), P-selectina y CD40L, receptores de adhesión presentes en las plaquetas, además de que se describió que esta interacción promueve la activación de los monocitos de los paciente con la TB activa, en comparación con los control (Wang et al., 2022), y en estudios similares se observaron que disminuía la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IFN- γ) y aumentaba la de citocinas antiinflamatorias IL-10 (Kullaya et al., 2018). Por lo tanto, las plaquetas cumplen una función dentro de la fisiopatología de la TB ya sea por señales activas o por el contacto directo, sin embargo, este campo ha sido poco estudiado.

3. Planteamiento del problema

A pesar de que los macrófagos espumosos se han identificado en los granulomas de pacientes con tuberculosis y su presencia se asocia con un mal pronóstico, los mecanismos que inducen su formación en el contexto de la infección por *Mtb* aún no se comprenden completamente. En otras enfermedades inflamatorias, como la aterosclerosis, se ha demostrado que las plaquetas inducen directamente la transformación de monocitos en macrófagos espumosos a través del contacto célula-célula y señales bioactivas. En la TB, aunque se ha reportado la presencia de plaquetas dentro de los granulomas, no se ha evaluado si la interacción plaqueta-monocito es suficiente para generar macrófagos espumosos, tampoco se ha caracterizado si este fenotipo inducido por las plaquetas permite alteraciones en su perfil metabólico (expresión de CD36, PPAR γ), en su respuesta inmunológica (perfil de citocinas) ni lo más relevante, su capacidad para controlar la replicación bacteriana.

4. Justificación

A pesar de los avances, la tuberculosis sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más letales del mundo, cada año millones de personas enferman y más de un millón muere, lo que demuestra que el conocimiento actual aún no ha logrado controlarla. Por lo tanto, entender los mecanismos que permiten al bacilo persistir dentro del huésped es una necesidad urgente. Uno de esos mecanismos es la formación de macrófagos espumosos, células que actúan como un nicho lipídico para la bacteria, sin embargo, los mecanismos que convierten a un macrófago en una célula espumosa en la TB no se conocen por completo, en particular, qué papel juegan las plaquetas en ese proceso. Comprender el papel de las plaquetas en la formación de macrófagos espumosos durante la infección, es fundamental para avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad. Este nuevo conocimiento brindaría la posibilidad de identificar nuevas dianas terapéuticas orientadas a inhibir la interacción plaqueta-monocito y así evitar la formación de estas células que actúan como un nicho lipídico para la bacteria. Además, permitiría plantear biomarcadores predictivos asociados a mal pronóstico de la TB.

5. Hipótesis

La interacción de plaquetas con monocitos promueve su diferenciación hacia macrófagos espumosos, alterando su perfil metabólico e inmunológico frente a *Mycobacterium tuberculosis*, alterando la capacidad de controlar la infección.

6. Objetivos

Objetivo General

Evaluar si la interacción plaqueta-monocito modula la diferenciación de los monocitos hacia un fenotipo espumoso y su reprogramación metabólica asociada, y si estos macrófagos espumosos, tras la infección con *Mycobacterium tuberculosis*, presentan una respuesta inflamatoria alterada y su capacidad en controlar la replicación de la bacteria.

Objetivos Específicos

- Evaluar si el co-cultivo de monocitos con plaquetas (relación 1:100) induce la formación de macrófagos espumosos, mediante tinción con Oil Red O y cuantificación del porcentaje de células positivas, comparando con monocitos cultivados en condiciones estándar de diferenciación.
- Evaluar el perfil metabólico de los macrófagos espumosos inducidos por plaquetas, mediante la cuantificación de la expresión relativa de los genes CD36 y PPAR γ por RT-qPCR, comparando los niveles de expresión con los macrófagos control .
- Evaluar el perfil de citocinas de los macrófagos espumosos inducidos por plaquetas tras la infección con *Mtb*, mediante la cuantificación de la expresión relativa de los genes IL-1 β , TNF- α (proinflamatorias), IL-10 y TGF- β (antiinflamatorias) por RT-qPCR a las 24 horas post infección, comparado con macrófagos control infectados en las mismas condiciones.
- Evaluar la capacidad de los macrófagos espumosos inducidos por plaquetas para controlar el crecimiento intracelular de *Mtb*, mediante el recuento de

unidades formadoras de colonia (UFC) a las 0 y 24 horas post infección, comparando con los macrófagos control infectados.

7. Material y métodos

Obtención de monocitos partir de muestras de sangre periférica.

A los seis individuos sanos incluidos dentro del experimento se les entregó el consentimiento informado, una vez firmado se tomaron aproximadamente 50 mL de sangre periférica en tubos con citrato de sodio para vacutainer (Beckton Dickinson, Franklin Lakes, USA). Los donadores clínicamente sanos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios para considerar a los donadores de banco de sangre.

Criterios para considerar a los donadores	
Inclusión	Exclusión
Individuos clínicamente sanos	No firmar el consentimiento informado
18-40 años	Diabetes mellitus tipo II
	Tratamiento inmunosupresor
	Enfermedades autoinmunes
	HIV positivos
	Enfermedades metabólicas

La sangre obtenida se diluyó con RPMI 1640 (Corning cellgro, Manassas, VA, USA) y las células mononucleares (PBMCs) se aislaron por gradiente de densidad utilizando Lymphosep (Stemcell Technologies, Vancouver, CA). Posteriormente, los monocitos se obtuvieron por su capacidad de adherencia; para esto se colocaron 2.5×10^6 PBMCs por pozo en placas de 48 pozos (Costar, Corning, NY, USA). Las células fueron incubadas durante dos horas a 37°C con 5% de CO₂ para permitir la adherencia de los monocitos. Pasado este tiempo se lavaron con PBS 1X (Corning cellgro, Manassas, VA, USA) para remover las células no adheridas. Las células adheridas fueron incubadas durante siete días más, a 37°C con 5% de CO₂ para permitir su diferenciación a macrófagos en medio RPMI 1640 (Corning cellgro, Manassas, VA, USA) suplementado al 10% con suero humano (SH) descomplementado, 100 µg/mL

de antibiótico penicilina-estreptomicina (Corning cellgro, Manassas, VA, USA) 2mM de L-glutamina (Corning cellgro, Manassas, VA, USA) y 10 ng/mL de M-CSF.

Obtención de plaquetas partir de muestras de sangre periférica.

Las plaquetas se aislaron a partir de sangre periférica, obtenida de donadores con grupo sanguíneo, factor RH y sexo similar a los donadores de los monocitos, para obtener plaquetas homólogas. Se recolectaron 20 mL de sangre en tubos con buffer ácido-citrato-dextrosa (a-clorohidrina). El tubo se centrifugó a 100g por 15 min para obtener el plasma rico en plaquetas (PRP), el cual se diluyó en una proporción 1:1 con un coctel de inhibición de la activación plaquetaria (EDTA 3mM, PGE1 1mM y ácido acetil salicílico a 195 μ M, diluido en buffer ACD (Ácido cítrico-citrato de sodio-Dextrosa)). Posteriormente las plaquetas fueron aisladas por gradiente de densidad a 1.063 gr/mL utilizando Optiprep (Sigma Aldrich, San Luis, EE.UU), y se centrifugó a 350g durante 20 minutos para recuperar la fracción de plaquetas, después se centrifugó a 800g durante 20 minutos para obtener el pellet plaquetario. Se lavó el pellet con buffer Tyrodes (HEPES 2.5 mmol/L, NaCl 150 mmol/L, KCl 1 mmol/L, NaHCO₃ 2.5 mmol/L, NaH₂PO₄ 0.36 mmol/L- glucosa (Glc) 5.5 mmol/L, BSA 1 mg/ml, pH 6.5). Después de remover el sobrenadante el pellet fue re suspendido en buffer Tyrodes (pH 7.4) para el conteo de las plaquetas en cámara de Neubauer. Se evaluó el aislamiento de las plaquetas con CD41-Alexa Fluor 488 y la activación de las plaquetas con CD62P-APC, mediante citometría de flujo en un FACS CANTO II (Beckton Dickinson).

Determinación de la pureza del cultivo celular.

Los monocitos aislados por medio de adherencia en placa con una densidad de 2.5×10^5 por pozo en placas de 48 pozos (Costar, NY, USA) en medio RPMI, con 10% Suero humano descomplementado, 1% de L-glutamina y antibiótico, fueron tratados con Tripsina para despegar las células del pozo. Con el fin de evaluar la pureza celular del cultivo, se marcó la población de monocitos con CD14-PerCP y las plaquetas con CD41-Alexa Fluor 488, y se analizó por citometría de flujo en un FACS CANTO II (Beckton Dickinson).

Co-cultivo Monocitos-plaquetas.

Después de la separación de ambas células, los monocitos fueron co-cultivados con plaquetas homólogas en una relación 1:100 monocito/plaqueta, bajo condiciones estándar de cultivo a 37°C con 5% de CO₂. Después de un cultivo total de siete días las células flotantes o plaquetas fueron removidas y se lavó con PBS el cultivo de macrófagos obtenido.

Tinción con Oil Red O de macrófagos espumosos.

Después del co-cultivo de monocitos en presencia de plaquetas se evaluó el porcentaje de macrófagos que desarrollaron el fenotipo espumoso por medio de la tinción de lípidos neutros vacuolares Oil Red O. Siete días post incubación se realizó un lavado con PBS 1X y se fijaron las células con PFA al 4% durante 15 minutos, posterior a ello, se enjuagó rápidamente con isopropanol al 60 % ya que los lípidos se pueden solubilizar. Las células cultivadas fueron teñidas con Oil Red O (Sigma-Aldrich, USA) al 0.4% durante 30 minutos. Para eliminar cualquier residuo de tinción en las células se utilizó isopropanol al 60% y se realizó un lavado con agua bidestilada. Posteriormente las células se contra tiñeron con Hematoxilina durante 4 minutos y se realizaron dos lavados con agua bidestilada. Se agregó carbonato de litio durante 1 minuto, el cual actúa como agente azulante y se realizó un lavado con agua bidestilada. Los macrófagos espumosos se determinaron en base a la positividad al colorante lipídico Oil Red O. El porcentaje de macrófagos espumosos se determinó contando cinco campos al azar por pozo, con un conteo mínimo de 200 macrófagos totales. Los recuentos fueron realizados por dos personas independientes y se promediaron.

$$\% \text{Macrófagos espumosos} = \left(\frac{\text{Número de macrófagos teñidos Oil Red O}}{\text{Número de macrófagos totales}} \right) \times 100$$

Extracción de RNA total

Para la extracción de RNA total del co-cultivo monocito-plaqueta, se retiró el medio de cultivo y se colocaron 200 uL/pozo de Trizol (Invitrogen, Auckland Nueva Zelanda), se dejó reposar 5 min, posteriormente los fragmentos celulares fueron recolectados en

tubos eppendorf de 1.5 mL (Axygen-scientific, Union, CA, USA) y se almacenaron a -70°C hasta su procesamiento. Pasado el tiempo de estabilización con Trizol, los tubos se homogeneizaron en vórtex. La extracción de RNA total se realizó agregando a cada tubo 40 µL de cloroformo: alcohol isoamílico (24:1) (Sigma-Aldrich, Missouri, USA); posteriormente se homogeneizó en vórtex y se centrifugó durante 20 minutos a 13,000 rpm a 4°C; se recuperó la fase acuosa y se les añadieron 50 µL de isopropanol frío (Sigma-Aldrich, Missouri, USA), dejándolo precipitar a -70°C por una hora. Posterior a esto, las muestras se centrifugaron por 16 minutos a 13,000 rpm a 4°C y se retiró el sobrenadante con cuidado de no llevarse el pellet formado. Se le agregó 200 µL de etanol frío al 75% (Sigma-Aldrich, Missouri, USA), se mezcló por inmersión cinco veces y en seguida las muestras se centrifugaron por 16 minutos a 13,000 rpm a 4°C, nuevamente se desechó el sobrenadante. Las muestras se colocaron en el Speed Vac Concentrator (Thermo Fisher Scientific, Lithuania, EU) por 12 minutos a una velocidad de drenado media para remover el etanol al 75% restante. Finalmente, el RNA obtenido fue re suspendido en 11 µL de agua dietilpirocarbonato (DEPC) para continuar con la síntesis de cDNA.

Síntesis de cDNA

La síntesis de cDNA se realizó en el termociclador AppliedBiosystems siguiendo las especificaciones de la enzima utilizada. Para esto se colocaron, en tubos eppendorf de 200 µL (Axygen-scientific, Union, CA, USA) 0.5 µL de Oligo-dT (Thermo Fisher Scientific, Lithuania, EU) y los 11 µL del RNA previamente extraído y re suspendido en agua DEPC. Las muestras se colocaron en el termociclador inicialmente por 10 min a 72°C seguido de 5 min a 4°C, tiempo en el que se añadieron 5 µL de Buffer 5x (Thermo Fisher Scientific, Lithuania, EU), 1 µL de dNTP's 10 mM (Invitrogen, Auckland Nueva Zelanda). Posteriormente las muestras se incubaron a 25°C por 5 min, seguido de otro ciclo a 4°C donde se agregaron 0.5uL de la enzima Transcriptasa reversa (Thermo Fisher Scientific, Lithuania, EU). Después de esto, se procedió con la incubación de las muestras siguiendo un ciclo de 42°C por 50 min y el ciclo final de 70°C durante 15 min. El cDNA sintetizado se cuantificó en el NanoDrop® ND-100 (NanoDrop

Technologies, Inc, USA) colocando 2 µL de cada muestra. Las lecturas de cDNA se realizaron a una longitud de onda de 260 nm para determinar la concentración en ng/µL. Además se determinó la relación 260/280 nm y 260/230 nm para verificar la pureza. A partir de las concentraciones obtenidas de cada muestra, se realizaron alícuotas de trabajo a una concentración de 75ng/µL, las cuales se almacenaron a -20°C hasta su uso.

RT-qPCR

Para realizar la amplificación de los genes de interés se utilizó un intercalante de cDNA: Eva Green (Biotium, California, E.U) y primers específicos, para citocinas proinflamatorias, como IL-1β, TNF-α, y antiinflamatorias, como TGF-β e IL-10, así como reguladores metabólicos como CD36 y PPARγ.

La amplificación del cDNA de cada muestra se realizó por duplicado en placas de 96 pocillos (Roche LifeScience, USA) colocando 8µL de la mezcla de reacción (0.2 uL enzima , 5 µL Buffer 2X PCR, 0.25 µL Primer reverse, 0.25 µL Primer forward y 0.5 µL EvaGreen, 1.8 µL de agua DEPC) y 2 µL de cDNA por pozo. Cada uno con concentración final de 150 ng/µL, a excepción del control negativo donde se colocaron 2 µL de agua DEPC en sustitución de la muestra.

Una vez que la placa es cargada en su totalidad, se selló y centrifugó a 1200 rpm durante 2 min. Finalmente se colocó en el termociclador Lyght Cyclor® 480 (Roche Life Science, USA).

El análisis de las curvas de amplificación para la determinación de los puntos de cruzamiento (crossing point, CP's) se realizó en el Lightcycler software 4.05 (Roche Applied Science), para normalizar los valores promedios de CP se utilizó el valor de CP del gen constitutivo HPRT. Para el cálculo de la expresión relativa se utilizó el método $\Delta\Delta C_t$ descrito Livak y Schmittgen, siguiendo la ecuación:

$$\text{Expresión relativa} = 2^{-\Delta\Delta C_p}$$

Evaluación de la interacción monocito-plaqueta mediante microscopía confocal.

Para evaluar la interacción entre plaquetas y monocitos, las plaquetas aisladas (según se describió previamente) se centrifugaron y el pellet se resuspendió en una solución de CFSE (carboxifluoresceína diacetato succinimidil éster) a una concentración final de 5 μ M en PBS. La suspensión se incubó durante 20 minutos a 37 °C en oscuridad para permitir el marcaje intracelular. Transcurrido este tiempo, las plaquetas se lavaron dos veces con PBS para eliminar el CFSE libre no incorporado. Posteriormente, las plaquetas marcadas con CFSE se co-cultivaron con los monocitos aislados en una proporción 1:100 (monocito:plaqueta) durante 24 horas a 37 °C. Finalizado el tiempo, las células se lavaron con PBS para eliminar las plaquetas que no habían interactuado con los monocitos. Las células se fijaron con paraformaldehído (PFA) al 4% durante 20 minutos a 4 °C. Se permeabilizaron utilizando el reactivo PermiFix (Thermo Fisher Scientific), siguiendo las instrucciones del fabricante. Para reducir las uniones inespecíficas y minimizar la fluorescencia de fondo, las células se bloquearon con albúmina sérica bovina (BSA) al 5% diluida en PBS durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las muestras se lavaron nuevamente con PBS y los núcleos de los monocitos se tiñeron con DRAQ7 a una concentración de 3 μ M durante 30 minutos a 4 °C en oscuridad. Finalmente, las células se lavaron con PBS para eliminar el exceso de colorante. La adquisición de imágenes bidimensionales se realizó con el microscopio confocal Leica DM2500.

Cultivo de *Mycobacterium tuberculosis*

La cepa de referencia Mtb H37Rv (ATCC 27294) fue cultivada en cajas de cultivo de 25 cm² con 10 mL de medio Middlebrook 7H9 (DIFCO, USA) suplementado al 10% de ácido oleico, albúmina, dextrosa y catalasa (medio de enriquecimiento OADC; BBL, Becton Dickinson), 0.5% de Tween 80 y 0.2% de glicerol, incubada a 37°C de temperatura y 5% de CO₂ hasta obtener la concentración de cultivo deseada en suspensión. La densidad óptica (DO 600 nm) se midió todos los días para evaluar la curva de crecimiento de *Mtb*. Una vez en fase logarítmica se centrifugó para obtener

el pellet y se le agregó medio Middlebrook 7H9 suplementado con OADC al 10% (Becton Dickinson and Co, USA), se realizaron las alícuotas de trabajo de 1 mL con una concentración final de 1×10^8 micobacterias por vial, verificando la concentración por unidades formadoras de colonias (UFC), las bacterias se sembraron en agar 7H10 antes y después de cada experimento.

Infección de macrófagos espumosos con *Mtb*.

Se realizó un modelo de infección *in vitro*, los macrófagos espumosos inducidos por el cultivo de monocitos con plaquetas fueron infectados con *Mtb* cepa de referencia H37Rv (ATCC 27294) a una multiplicidad de infección de 5:1, proporción bacilos: células. Después de 2 horas de infección, las células se lavaron para eliminar las bacterias extracelulares. A las 24 horas post infección a las células se les añadió Trizol para el análisis transcripcional de las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. En otro ensayo independiente se evaluó el control del crecimiento micobacteriano en cada condición a través de la determinación de unidades formadoras de colonia.

Determinación de Unidades Formadoras de Colonia (UFCs)

Una vez cumplido el tiempo de infección de los macrófagos espumosos, se retiró el medio de cada pozo y de forma independiente se lisaron las células adicionando 50 μ L de SDS al 0.01% (Boehringer Mannheim, Indianápolis, EE. UU.) durante 10 min, posteriormente se añadió 50 μ L de medio Middlebrook 7H9 (DIFCO, USA) suplementado al 20% de albúmina sérica bovina (BSA, Sigma-Aldrich, Germany) para detener la reacción de lisis. Se procedió a realizar 4 diluciones seriadas por cada condición: para esto se prepararon 4 pozos con 270 μ L de medio Middlebrook 7H9 (DIFCO, USA) y se tomarán 30 μ L de la primera dilución (1:10) continuando sucesivamente hasta el cuarto pozo. Por último, se tomaron 10 μ L de cada dilución y se sembraron por triplicado en cajas Petrí preparadas con medio sólido Middlebrook 7H10 (DIFCO, USA) que fueron incubadas durante 14 días a 37 °C y 5% CO₂. Una vez cumplido el tiempo, se contó el número de colonias formadas y se multiplicó por el factor de dilución correspondiente. Los valores fueron reportados como UFCs/mL.

Análisis estadístico

Todos los ensayos se realizaron por duplicado con al menos seis repeticiones experimental independientes. Se utilizó una prueba de bondad de ajuste de Kolmogórov-Smirnov para determinar si los datos tenían una distribución normal. El análisis de comparación de grupos para los datos de PCR tiempo real para la comparación de los grupos se realizó para los datos paramétricos la prueba t de Student no pareada, en el caso de los datos no paramétricos se aplicó la prueba U de Mann Whitney. En el caso del análisis del ensayo UFCs entre grupos y diferentes tiempos se realizó una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis con post hoc de Dunn. Se consideró para todos los análisis un valor estadísticamente significativo cuando $p < 0.05$. El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el uso del paquete estadístico GraphPAD Prism 6.1 (GraphPad software, La Jolla, CA, USA).

8. Bibliografía

- Agarwal, P., Combes, T. W., Shojaaee-Moradie, F., Fielding, B., Gordon, S., Mizrahi, V., & Martinez, F. O. (2020). Foam Cells Control Mycobacterium tuberculosis Infection. *Frontiers in Microbiology*, *11*, 1394.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01394>
- Agarwal, P., Gordon, S., & Martinez, F. O. (2021). Foam Cell Macrophages in Tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, *12*, 775326.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.775326>
- Ahmad, F., Rani, A., Alam, A., Zarin, S., Pandey, S., Singh, H., Hasnain, S. E., & Ehtesham, N. Z. (2022). Macrophage: A Cell With Many Faces and Functions in Tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, *13*, 747799.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.747799>
- Ahor, H. S., Vivekanandan, M. M., Adankwah, E., Minadzi, D., Acheampong, I., Aniagyei, W., Yeboah, A., Arthur, J. F., Lamptey, M., Abass, M. K., Kumbel, F., Osei-Yeboah, F., Gawusu, A., Petzsch, P., Köhrer, K., Debrah, L. B., Owusu, D. O., Debrah, A., Mayatepek, E., ... Jacobsen, M. (2024). Monocyte transcriptome signatures of inflammation and enhanced neutrophil recruitment characterize immunopathology in the blood of tuberculosis patients. *Journal of Infection*, *89*(6), 106359. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106359>
- Ali, R. A., Wuescher, L. M., & Worth, R. G. (2015). Platelets: Essential components of the immune system. *Current Trends in Immunology*, *16*, 65–78.

- Almeida, A. S., Lago, P. M., Boechat, N., Huard, R. C., Lazzarini, L. C. O., Santos, A. R., Nociari, M., Zhu, H., Perez-Sweeney, B. M., Bang, H., Ni, Q., Huang, J., Gibson, A. L., Flores, V. C., Pecanha, L. R., Kritski, A. L., Lapa E Silva, J. R., & Ho, J. L. (2009). Tuberculosis Is Associated with a Down-Modulatory Lung Immune Response That Impairs Th1-Type Immunity. *The Journal of Immunology*, 183(1), 718–731. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801212>
- Almeida, P. E. D., Pereira De Sousa, N. M., Rampinelli, P. G., Silva, R. V. D. S., Correa, J. R., & D'Avila, H. (2023). Lipid droplets as multifunctional organelles related to the mechanism of evasion during mycobacterial infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1102643. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1102643>
- Badrnya, S., Schrottmaier, W. C., Kral, J. B., Yaiw, K.-C., Volf, I., Schabbauer, G., Söderberg-Nauclér, C., & Assinger, A. (2014). Platelets Mediate Oxidized Low-Density Lipoprotein–Induced Monocyte Extravasation and Foam Cell Formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(3), 571–580. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302919>
- Barati, F., Bashash, D., Mohamadi, M. H., Mehrpori, M., & Hamidpour, M. (2023). The effect of ox-LDL and platelets on macrophages M2 macrophage polarization and foam cell formation. *ARYA Atherosclerosis Journal*, 19(January). <https://doi.org/10.48305/arya.2022.11777.2422>
- Battaglia, D. M., Post, C. E., Yao, W., Wahl, A., Gralinski, L. E., Liu, H., Dang, H., Madden, V. J., White, K. K., Leist, S. R., Dinnion, K. H., De La Cruz, G., Midkiff, B. R., Froggatt, H. M., Gully, K., Zweigart, M., Reader, J. R., Olstad, K.

- J., Everitt, J. I., ... Garcia, J. V. (2025). SARS-CoV-2 infection induces pro-fibrotic and pro-thrombotic foam cell formation. *Nature Microbiology*, 10(10), 2616–2630. <https://doi.org/10.1038/s41564-025-02090-9>
- Bozzano, F., Marras, F., & De Maria, A. (2014). IMMUNOLOGY OF TUBERCULOSIS. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 6(1), e2014027. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2014.027>
- Brosch, R., Gordon, S. V., Marmiesse, M., Brodin, P., Buchrieser, C., Eiglmeier, K., Garnier, T., Gutierrez, C., Hewinson, G., Kremer, K., Parsons, L. M., Pym, A. S., Samper, S., Van Soolingen, D., & Cole, S. T. (2002). A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(6), 3684–3689. <https://doi.org/10.1073/pnas.052548299>
- Caire-Brändli, I., Papadopoulos, A., Malaga, W., Marais, D., Canaan, S., Thilo, L., & De Chastellier, C. (2014). Reversible Lipid Accumulation and Associated Division Arrest of Mycobacterium avium in Lipoprotein-Induced Foamy Macrophages May Resemble Key Events during Latency and Reactivation of Tuberculosis. *Infection and Immunity*, 82(2), 476–490. <https://doi.org/10.1128/IAI.01196-13>
- Cavalcanti, Y. V. N., Brelaz, M. C. A., Lemoine Neves, J. K. D. A., Ferraz, J. C., & Pereira, V. R. A. (2012). Role of TNF-Alpha, IFN-Gamma, and IL-10 in the Development of Pulmonary Tuberculosis. *Pulmonary Medicine*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/745483>

- Chen, Y., Zhang, J., Cui, W., & Silverstein, R. L. (2022). CD36, a signaling receptor and fatty acid transporter that regulates immune cell metabolism and fate. *Journal of Experimental Medicine*, 219(6), e20211314. <https://doi.org/10.1084/jem.20211314>
- Chinetti, G., Fruchart, J.-C., & Staels, B. (2000). Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflammation Research*, 49(10), 497–505. <https://doi.org/10.1007/s000110050622>
- Choudhuri, S., & Garg, N. J. (2022). Platelets, Macrophages, and Thromboinflammation in Chagas Disease. *Journal of Inflammation Research*, Volume 15, 5689–5706. <https://doi.org/10.2147/JIR.S380896>
- Cooper, S. K., Ackart, D. F., Lanni, F., Henao-Tamayo, M., Anderson, G. B., & Podell, B. K. (2024). Heterogeneity in immune cell composition is associated with *Mycobacterium tuberculosis* replication at the granuloma level. *Frontiers in Immunology*, 15, 1427472. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1427472>
- Daub, K., Lindemann, S., Langer, H., Seizer, P., Stellos, K., Siegel-Axel, D., & Gawaz, M. (2007). The Evil in Atherosclerosis: Adherent Platelets Induce Foam Cell Formation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 33(2), 173–178. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969031>
- De Jong, B. C., Antonio, M., Awine, T., Ogungbemi, K., De Jong, Y. P., Gagneux, S., DeRiemer, K., Zozio, T., Rastogi, N., Borgdorff, M., Hill, P. C., & Adegbola, R. A. (2009). Use of Spoligotyping and Large Sequence Polymorphisms To Study the Population Structure of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex in a

- Cohort Study of Consecutive Smear-Positive Tuberculosis Cases in The Gambia. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(4), 994–1001.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01216-08>
- De Meyer, G. R. Y., De Cleen, D. M. M., Cooper, S., Knaapen, M. W. M., Jans, D. M., Martinet, W., Herman, A. G., Bult, H., & Kockx, M. M. (2002). Platelet Phagocytosis and Processing of β -Amyloid Precursor Protein as a Mechanism of Macrophage Activation in Atherosclerosis. *Circulation Research*, 90(11), 1197–1204. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000020017.84398.61>
- Ebermeyer, T., Cognasse, F., Berthelot, P., Mismetti, P., Garraud, O., & Hamzeh-Cognasse, H. (2021). Platelet Innate Immune Receptors and TLRs: A Double-Edged Sword. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7894.
<https://doi.org/10.3390/ijms22157894>
- Elkington, P. T., & Friedland, J. S. (2015). Permutations of time and place in tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(11), 1357–1360.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00135-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00135-8)
- Emmanuel, F. X., Seagar, A.-L., Doig, C., Rayner, A., Claxton, P., & Laurensen, I. (2007). Human and Animal Infections with *Mycobacterium microti*, Scotland. *Emerging Infectious Diseases*, 13(12), 1924–1927.
<https://doi.org/10.3201/eid1312.061536>
- Flynn, J. L., & Chan, J. (2001). Immunology of Tuberculosis. *Annual Review of Immunology*, 19(1), 93–129. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.93>
- Gao, L.-N., Zhou, X., Lu, Y.-R., Li, K., Gao, S., Yu, C.-Q., & Cui, Y.-L. (2018). Dan-Lou Prescription Inhibits Foam Cell Formation Induced by ox-LDL via the

- TLR4/NF- κ B and PPAR γ Signaling Pathways. *Frontiers in Physiology*, 9, 590. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00590>
- Genoula, M., Marín Franco, J. L., Dupont, M., Kviatcovsky, D., Milillo, A., Schierloh, P., Moraña, E. J., Poggi, S., Palmero, D., Mata-Espinosa, D., González-Domínguez, E., León Contreras, J. C., Barrionuevo, P., Rearte, B., Córdoba Moreno, M. O., Fontanals, A., Crotta Asis, A., Gago, G., Cougoule, C., ... Balboa, L. (2018). Formation of Foamy Macrophages by Tuberculous Pleural Effusions Is Triggered by the Interleukin-10/Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Axis through ACAT Upregulation. *Frontiers in Immunology*, 9, 459. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00459>
- Guerrini, V., & Gennaro, M. L. (2019). Foam Cells: One Size Doesn't Fit All. *Trends in Immunology*, 40(12), 1163–1179. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.10.002>
- Guerrini, V., Prideaux, B., Blanc, L., Bruiners, N., Arrigucci, R., Singh, S., Ho-Liang, H. P., Salamon, H., Chen, P.-Y., Lakehal, K., Subbian, S., O'Brien, P., Via, L. E., Barry, C. E., Dartois, V., & Gennaro, M. L. (2018). Storage lipid studies in tuberculosis reveal that foam cell biogenesis is disease-specific. *PLOS Pathogens*, 14(8), e1007223. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007223>
- Gui, Y., Zheng, H., & Cao, R. Y. (2022). Foam Cells in Atherosclerosis: Novel Insights Into Its Origins, Consequences, and Molecular Mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 845942. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.845942>
- Guirado, E., Mbawuike, U., Keiser, T. L., Arcos, J., Azad, A. K., Wang, S.-H., & Schlesinger, L. S. (2015). Characterization of Host and Microbial Determinants

- in Individuals with Latent Tuberculosis Infection Using a Human Granuloma Model. *mBio*, 6(1), e02537-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.02537-14>
- Guo, J., Cui, B., Zheng, J., Yu, C., Zheng, X., Yi, L., Zhang, S., & Wang, K. (2024). Platelet-derived microparticles and their cargos: The past, present and future. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(2), 100907. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2024.100907>
- Hawwari, I., Rossnagel, L., Rosero, N., Maasewerd, S., Vasconcelos, M. B., Jentzsch, M., Demczuk, A., Teichmann, L. L., Meffert, L., Bertheloot, D., Ribeiro, L. S., Kallabis, S., Meissner, F., Arditi, M., Atici, A. E., Noval Rivas, M., & Franklin, B. S. (2024). Platelet transcription factors license the pro-inflammatory cytokine response of human monocytes. *EMBO Molecular Medicine*, 16(8), 1901–1929. <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00093-3>
- Herrera, M. T., Guzmán-Beltrán, S., Bobadilla, K., Santos-Mendoza, T., Flores-Valdez, M. A., Gutiérrez-González, L. H., & González, Y. (2022). Human Pulmonary Tuberculosis: Understanding the Immune Response in the Bronchoalveolar System. *Biomolecules*, 12(8), 1148. <https://doi.org/10.3390/biom12081148>
- Huilcaman, R., Venturini, W., Fuenzalida, L., Cayo, A., Segovia, R., Valenzuela, C., Brown, N., & Moore-Carrasco, R. (2022). Platelets, a Key Cell in Inflammation and Atherosclerosis Progression. *Cells*, 11(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/cells11061014>

- Italiani, P., & Boraschi, D. (2014). From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Frontiers in Immunology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>
- Kiers, A., Klarenbeek, A., Mendelts, B., Van Soolingen, D., & Koëter, G. (2008). Transmission of *Mycobacterium pinnipedii* to humans in a zoo with marine mammals. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 12(12), 1469–1473.
- Koch, A., & Mizrahi, V. (2018). *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends in Microbiology*, 26(6), 555–556. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.02.012>
- Kullaya, V., Van Der Ven, A., Mpagama, S., Mmbaga, B. T., De Groot, P., Kibiki, G., & De Mast, Q. (2018). Platelet-monocyte interaction in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Tuberculosis*, 111, 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.05.002>
- La Manna, M. P., Orlando, V., Badami, G. D., Tamburini, B., Shekarkar Azgomi, M., Lo Presti, E., Del Nonno, F., Petrone, L., Belmonte, B., Falasca, L., Di Carlo, P., Dieli, F., Goletti, D., & Caccamo, N. (2022). Platelets accumulate in lung lesions of tuberculosis patients and inhibit T-cell responses and *Mycobacterium tuberculosis* replication in macrophages. *European Journal of Immunology*, 52(5), 784–799. <https://doi.org/10.1002/eji.202149549>
- Linke, B., Schreiber, Y., Picard-Willems, B., Slattey, P., Nüsing, R. M., Harder, S., Geisslinger, G., & Scholich, K. (2017). Activated Platelets Induce an Anti-Inflammatory Response of Monocytes/Macrophages through Cross-Regulation

of PGE₂ and Cytokines. *Mediators of Inflammation*, 2017, 1–14.

<https://doi.org/10.1155/2017/1463216>

Mahajan, S., Dkhar, H. K., Chandra, V., Dave, S., Nanduri, R., Janmeja, A. K., Agrewala, J. N., & Gupta, P. (2012). *Mycobacterium tuberculosis* Modulates Macrophage Lipid-Sensing Nuclear Receptors PPAR γ and TR4 for Survival. *The Journal of Immunology*, 188(11), 5593–5603.

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103038>

Maréchal, L., Laviolette, M., Rodrigue-Way, A., Sow, B., Brochu, M., Caron, V., & Tremblay, A. (2018). The CD36-PPAR γ Pathway in Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5), 1529.

<https://doi.org/10.3390/ijms19051529>

Mehlem, A., Hagberg, C. E., Muhl, L., Eriksson, U., & Falkevall, A. (2013). Imaging of neutral lipids by oil red O for analyzing the metabolic status in health and disease. *Nature Protocols*, 8(6), 1149–1154.

<https://doi.org/10.1038/nprot.2013.055>

Mehrpouri, M., Bashash, D., Mohammadi, M. H., Gheydari, M. E., Satlsar, E. S., & Hamidpour, M. (2019). Co-culture of platelets with monocytes induced M2 macrophage polarization and formation of foam cells: Shedding light on the crucial role of platelets in monocyte differentiation. *Turkish Journal of Hematology*. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0449>

Mohammadnabi, N., Shamseddin, J., Emadi, M., Bodaghi, A. B., Varseh, M., Shariati, A., Rezaei, M., Dastranj, M., & Farahani, A. (2024). *Mycobacterium tuberculosis*: The Mechanism of Pathogenicity, Immune Responses, and

- Diagnostic Challenges. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 38(23), e25122. <https://doi.org/10.1002/jcla.25122>
- Murray, P. J., Allen, J. E., Biswas, S. K., Fisher, E. A., Gilroy, D. W., Goerdt, S., Gordon, S., Hamilton, J. A., Ivashkiv, L. B., Lawrence, T., Locati, M., Mantovani, A., Martinez, F. O., Mege, J.-L., Mosser, D. M., Natoli, G., Saeij, J. P., Schultze, J. L., Shirey, K. A., ... Wynn, T. A. (2014). Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*, 41(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>
- Nag, D., Radeny, J., Cui, J., Vehra, O., Yu, Y., Nigou, J., Bell, S. L., & Gennaro, M. L. (2026). *A single mycobacterial ligand organizes multi-receptor signaling to reprogram macrophage lipid metabolism*. *Microbiology*. <https://doi.org/10.64898/2026.02.18.706227>
- Parbhoo, T., Mouton, J. M., & Sampson, S. L. (2022). Phenotypic adaptation of *Mycobacterium tuberculosis* to host-associated stressors that induce persister formation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 956607. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.956607>
- Patkó, Z., Császár, A., Acsády, G., Óry, I., Takács, É., & Fűrész, J. (2012). Elevation of monocyte-platelet aggregates is an early marker of type 2 diabetes. *Interventional Medicine and Applied Science*, 4(4), 181–185. <https://doi.org/10.1556/imas.4.2012.4.2>
- Pérez del Molino, M. L., Tuñez Bastida, V., García Ramos, M. R., & Lado Lado, F. L. (2002). *Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis*. 39(5), 207–215.

- Peyron, P., Vaubourgeix, J., Poquet, Y., Levillain, F., Botanch, C., Bardou, F., Daffé, M., Emile, J.-F., Marchou, B., Cardona, P.-J., De Chastellier, C., & Altare, F. (2008). Foamy Macrophages from Tuberculous Patients' Granulomas Constitute a Nutrient-Rich Reservoir for *M. tuberculosis* Persistence. *PLoS Pathogens*, 4(11), e1000204. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000204>
- Prodinger, W. M., Indra, A., Koksalan, O. K., Kilicaslan, Z., & Richter, E. (2014). *Mycobacterium caprae* infection in humans. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 12(12), 1501–1513. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.974560>
- Rahlwes, K. C., Dias, B. R. S., Campos, P. C., Alvarez-Arguedas, S., & Shiloh, M. U. (2023). Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Virulence*, 14(1), 2150449. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2150449>
- Ramakrishnan, L. (2012). Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nature Reviews Immunology*, 12(5), 352–366. <https://doi.org/10.1038/nri3211>
- Remels, A. H. V., Langen, R. C. J., Gosker, H. R., Russell, A. P., Spaapen, F., Voncken, J. W., Schrauwen, P., & Schols, A. M. W. J. (2009). PPAR γ inhibits NF- κ B-dependent transcriptional activation in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 297(1), E174–E183. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90632.2008>
- Renshaw, A. A., & Gould, E. W. (2013). Thrombocytosis Is Associated With *Mycobacterium tuberculosis* Infection and Positive Acid-Fast Stains in Granulomas. *American Journal of Clinical Pathology*, 139(5), 584–586. <https://doi.org/10.1309/AJCPCM1CKASVBMBP>

Riaz, S. M., Bjune, G. A., Wiker, H. G., Sviland, L., & Mustafa, T. (2020).

Mycobacterial antigens accumulation in foamy macrophages in murine pulmonary tuberculosis lesions: Association with necrosis and making of cavities. *Scandinavian Journal of Immunology*, 91(4), e12866.

<https://doi.org/10.1111/sji.12866>

Rivas-Santiago, B., J. Serrano, C., P. Ávila-Hernández, F., & C. Borrego-Moreno, J.

(2026). Supervivencia y factores predictores de mortalidad en tuberculosis en el centro-norte de México. Cohorte analítica de cinco años. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*, 84(2), 19208. <https://doi.org/10.24875/NCT.M25000042>

Rohde, K. H., Abramovitch, R. B., & Russell, D. G. (2007). Mycobacterium

tuberculosis Invasion of Macrophages: Linking Bacterial Gene Expression to Environmental Cues. *Cell Host & Microbe*, 2(5), 352–364.

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.09.006>

Russell, D. G., Cardona, P.-J., Kim, M.-J., Allain, S., & Altare, F. (2009). Foamy

macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma.

Nature Immunology, 10(9), 943–948. <https://doi.org/10.1038/ni.1781>

Sanjurjo, L., Amézaga, N., Vilaplana, C., Cáceres, N., Marzo, E., Valeri, M., Cardona,

P.-J., & Sarrias, M.-R. (2013). The Scavenger Protein Apoptosis Inhibitor of

Macrophages (AIM) Potentiates the Antimicrobial Response against

Mycobacterium tuberculosis by Enhancing Autophagy. *PLoS ONE*, 8(11),

e79670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079670>

Santoso, A., Rasiha, R., Zainal, A. T. F., Khairunnisa, I. N., Fais, M. K., & Gunawan,

A. M. A. K. (2023). Transforming growth factor- β and matrix metalloproteinases

as potential biomarkers of fibrotic lesions induced by tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 13(10), e070377. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070377>

Secretaría de Salud. (2023). *En 2022 se registran más de 28 mil casos de tuberculosis en México* (Comunicado de Prensa No. 079). Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/prensa/079-en-2022-se-registran-mas-de-28-mil-casos-de-tuberculosis-en-mexico>

Secretaría de Salud. (2026). *Boletín Epidemiológico, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de información*. (Vigilancia Epidemiológica No. 21). Subsecretaria de Políticas de Salud y Bienestar Poblacional. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/documentos/boletinepidemiologico-sistema-nacional-de-vigilancia-epidemiologica-sistema-unico-de-informacion-417103>

Seizer, P., Schiemann, S., Merz, T., Daub, K., Bigalke, B., Stellos, K., Müller, I., Stöckle, C., Müller, K., Gawaz, M., & May, A. (2010). CD36 and Macrophage Scavenger Receptor A Modulate Foam Cell Formation via Inhibition of Lipid-Laden Platelet Phagocytosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 36(02), 157–162. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1251499>

Seto, S., Omori, S., Nakamura, H., Hijikata, M., & Keicho, N. (2025). Single-cell transcriptomic profiling reveals a novel signature of necrotizing granulomatous lesions in the lungs of Mycobacterium tuberculosis-infected C3HeB/FeJ mice. *Frontiers in Immunology*, 16, 1624072. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1624072>

- Sia, J. K., & Rengarajan, J. (2019). Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* Infections. *Microbiology Spectrum*, 7(4), 7.4.6.
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018>
- Simwela, N. V., Jaecklein, E., Sassetti, C. M., & Russell, D. G. (2024). *Impaired fatty acid import or catabolism in macrophages restricts intracellular growth of Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology*.
<https://doi.org/10.1101/2024.07.22.604660>
- Singh, R., Kaushik, S., Wang, Y., Xiang, Y., Novak, I., Komatsu, M., Tanaka, K., Cuervo, A. M., & Czaja, M. J. (2009). Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature*, 458(7242), 1131–1135. <https://doi.org/10.1038/nature07976>
- Stewart, C. R., Stuart, L. M., Wilkinson, K., Van Gils, J. M., Deng, J., Halle, A., Rayner, K. J., Boyer, L., Zhong, R., Frazier, W. A., Lacy-Hulbert, A., Khoury, J. E., Golenbock, D. T., & Moore, K. J. (2010). CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nature Immunology*, 11(2), 155–161. <https://doi.org/10.1038/ni.1836>
- Supply, P., Marceau, M., Mangenot, S., Roche, D., Rouanet, C., Khanna, V., Majlessi, L., Criscuolo, A., Tap, J., Pawlik, A., Fiette, L., Orgeur, M., Fabre, M., Parmentier, C., Frigui, W., Simeone, R., Boritsch, E. C., Debie, A.-S., Willery, E., ... Brosch, R. (2013). Genomic analysis of smooth tubercle bacilli provides insights into ancestry and pathoadaptation of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Genetics*, 45(2), 172–179. <https://doi.org/10.1038/ng.2517>
- Torres-Juarez, F., Trejo-Martínez, L. A., Layseca-Espinosa, E., Leon-Contreras, J. C., Enciso-Moreno, J. A., Hernandez-Pando, R., & Rivas-Santiago, B. (2021).

Platelets immune response against Mycobacterium tuberculosis infection.

Microbial Pathogenesis, 153, 104768.

<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104768>

Trauer, J. M., Dodd, P. J., Gomes, M. G. M., Gomez, G. B., Houben, R. M. G. J., McBryde, E. S., Melsew, Y. A., Menzies, N. A., Arinaminpathy, N., Shrestha, S., & Dowdy, D. W. (2019). The Importance of Heterogeneity to the Epidemiology of Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 69(1), 159–166.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciy938>

Ueda, W., Fujiwara, H., Tsuyuguchi, I., Kuroki, T., & Yano, I. (1998). Increased Production of Interleukin-10 by Human Blood Monocytes Stimulated with Mycobacterium avium-intracellulare complex. *Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*, 72(7), 753–760.
<https://doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi1970.72.753>

Urbán-Solano, A., Flores-Gonzalez, J., Cruz-Lagunas, A., Pérez-Rubio, G., Buendia-Roldan, I., Ramón-Luing, L. A., & Chavez-Galan, L. (2022). High levels of PF4, VEGF-A, and classical monocytes correlate with the platelets count and inflammation during active tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, 13, 1016472.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1016472>

Wang, M., Li, X., Wang, Q., Zhang, M., He, J., Ming, S., Wang, Z., Cao, C., Zhang, S., Geng, L., Gong, S., Huang, X., Chen, K., & Wu, Y. (2022). TLT-1 Promotes Platelet–Monocyte Aggregate Formation to Induce IL-10–Producing B Cells in Tuberculosis. *The Journal of Immunology*, 208(7), 1642–1651.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001218>

- Weyrich, A. S., Schwertz, H., Kraiss, L. W., & Zimmerman, G. A. (2009). Protein synthesis by platelets: Historical and new perspectives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(2), 241–246. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03211.x>
- Wilson, J. L., Mayr, H. K., & Weichhart, T. (2019). Metabolic Programming of Macrophages: Implications in the Pathogenesis of Granulomatous Disease. *Frontiers in Immunology*, 10, 2265. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02265>
- World Health Organization. (2025). *Global tuberculosis report 2025* (p. 74). World Health Organization. <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025>
- Ye, Y., Liu, J., Guo, Y., Gao, Y., Rao, J., Su, R., Zhang, L., Huang, Z., Luo, Q., & Li, J. (2022). PPAR γ Ameliorates Mycobacterium tuberculosis H37Ra-Induced Foamy Macrophage Formation via the ABCG1-Dependent Cholesterol Efflux Pathway in THP-1 Macrophages. *Frontiers in Microbiology*, 13, 829870. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.829870>
- Yi, X., Zhang, J., Zhuang, R., Wang, S., Cheng, S., Zhang, D., Xie, J., Hu, W., Liu, X., Zhang, Y., Ding, Y., & Zhang, Y. (2018). Silencing LAIR-1 in human THP-1 macrophage increases foam cell formation by modulating PPAR γ and M2 polarization. *Cytokine*, 111, 194–205. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.08.028>
- Zhang, H., Liu, M., Fan, W., Sun, S., & Fan, X. (2022). The impact of Mycobacterium tuberculosis complex in the environment on one health approach. *Frontiers in Public Health*, 10, 994745. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.994745>

- Zhang, S., Peng, X., Yang, S., Li, X., Huang, M., Wei, S., Liu, J., He, G., Zheng, H., Yang, L., Li, H., & Fan, Q. (2022). The regulation, function, and role of lipophagy, a form of selective autophagy, in metabolic disorders. *Cell Death & Disease*, 13(2), 132. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04593-3>
- Zheng, Y., Shao, M., Zheng, Y., Sun, W., Qin, S., Sun, Z., Zhu, L., Guan, Y., Wang, Q., Wang, Y., & Li, L. (2025). PPARs in atherosclerosis: The spatial and temporal features from mechanism to druggable targets. *Journal of Advanced Research*, 69, 225–244. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.03.020>
- Zhong, J., Gong, W., Chen, J., Qing, Y., Wu, S., Li, H., Huang, C., Chen, Y., Wang, Y., Xu, Z., Liu, W., Li, H., & Long, H. (2018). Micheliolide alleviates hepatic steatosis in db/db mice by inhibiting inflammation and promoting autophagy via PPAR- γ -mediated NF- κ B and AMPK/mTOR signaling. *International Immunopharmacology*, 59, 197–208. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.036>

9. Resumen Análisis de Similitud

TesisAMTN-FinalSinFirmas-13-07-2026.docx

 Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::3117:607652223

Fecha de entrega

13 jul 2026, 1:46 p.m. GMT-6

Fecha de descarga

13 jul 2026, 1:58 p.m. GMT-6

Nombre del archivo

TesisAMTN-FinalSinFirmas-13-07-2026.docx

Tamaño del archivo

14.5 MB

86 páginas

18.475 palabras

107.285 caracteres

11% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto citado
- Coincidencias menores (menos de 14 palabras)
- Methods and Materials
- Trabajos entregados

Fuentes principales

- 11%  Fuentes de Internet
- 2%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión



Caracteres reemplazados

62 caracteres sospechosos en N.º de páginas

Las letras son intercambiadas por caracteres similares de otro alfabeto.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Fuentes principales

- 11%  Fuentes de Internet
- 2%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Internet	repositorioinstitucional.uaslp.mx	7%
2	Internet	ninive.uaslp.mx	1%
3	Internet	lionheart.blog.rendez-vous.be	<1%
4	Internet	www.medigraphic.com	<1%
5	Internet	eprints.uanl.mx	<1%
6	Internet	www.fasebj.org	<1%
7	Internet	tesis.ipn.mx	<1%
8	Internet	www.slideshare.net	<1%
9	Internet	bibliotecas.uaslp.mx	<1%
10	Internet		

repositorio.usmp.edu.pe

<1%

11

Internet

www.coursehero.com

<1%

12 Internet**dehesa.unex.es****<1%****13** Internet**www.bdigital.unal.edu.co****<1%****14** Internet**doczz.es****<1%****15** Internet**patents.google.com****<1%****16** Internet**www.intechopen.com****<1%**