



# Tüberküloz İmmünolojisi; Kadim Hastalığın Ambivalansı Şaşırtmaya Devam Ediyor

## Tuberculosis Immunology; the Ambivalence of the Ancient Disease Continues to Amaze

© Gönül Aslan<sup>1</sup>, © Gamze Yapıcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

**Atf:** Aslan G, Yapıcı G. Tuberculosis Immunology; the Ambivalence of the Ancient Disease Continues to Amaze. Turk J Immunol 2022;10(3):121-33

**Geliş Tarihi:** 04.07.2022

**Kabul Tarihi:** 17.08.2022

**Sorumlu Yazar:** Gönül Aslan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye  
**Tel.:** +90 532 562 94 87 **E-posta:** drgaslan@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-1221-7907

### Öz

Tüberkülozun (TB) etiyolojik ajanı olan *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), konak hücresi ile binlerce yıl sürmüş karşılıklı evrimi sayesinde, mükemmel çalışan bir immün sistem karşısında bile aktif/latent enfeksiyon oluşturma yeteneğiyle insanlık tarihinin en başarılı patojenlerinden biri olmuştur. Dünya nüfusunun dörtte birinin *M. tuberculosis* ile enfekte olduğu tahmin edilmekteyken bu popülasyonun sadece %5-15'i yaşam boyunca aktif TB hastalığı geçirmektedir. Bu durumun ana nedeni konak bağışıklığının etkin mekanizmalarıdır. TB basili inhalasyon yolu ile vücuda alındıktan sonra ilk olarak doğal bağışık hücreleri ile karşılaşır. Doğal bağışıklık tarafından elimine edilemeyen basillere karşı edinsel bağışıklık gelişir. *M. tuberculosis* immün sistemden kaçabilmek için oldukça çeşitli stratejiler geliştirmiştir. Bu stratejiler; patojen tanıma reseptörlerinden kaçış, fagolizozom oluşumunun engellenmesi, apoptoz ve otofajinin inhibisyonu, granülom oluşumu ile bağışıklıktan kaçış, oksidatif stres ve reaktif oksijen ve reaktif azot ara maddelerinin inhibisyonunu kapsamaktadır. *M. tuberculosis*'in konak bağışıklık fonksiyonunu değiştirme veya modüle etme mekanizmalarının çözülmesi, muhtemelen daha etkili yeni aşılarda üretilmesi ve TB'ye karşı immünoterapinin geliştirilmesi için büyük önem taşımaktadır. Bu derlemede *M. tuberculosis*'e karşı konakçı bağışıklık yanıtı hakkında yeni gelişmeler ve basilin bu yanıtta kaçış mekanizmaları tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** *Mycobacterium tuberculosis*, hücre duvarı, immün yanıt, immüniteden kaçış

### Abstract

*Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), which is the etiological agent of tuberculosis (TB), has become one of the most successful pathogens in human history with its ability to cause active/latent infection even in the face of a perfectly functioning immune system, thanks to its mutual evolution with the host cell over thousands of years. While one-fourth of the world's population are estimated to be infected by *M. tuberculosis*, only 5-15% of this population fall ill with active TB disease throughout life. The main reason for this situation is the effective mechanisms of host immunity. After the TB bacillus is taken into the body by inhalation, it first encounters the natural immune cells. Acquired immunity develops against bacilli that cannot be eliminated by natural immunity. *M. tuberculosis* has developed quite a variety of strategies to evade the immune system. These strategies include escape from pathogen recognition receptors, inhibition of phagolysosome formation, inhibition of apoptosis and autophagy, immune escape with granuloma formation, inhibition of oxidative stress, and reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates. Unraveling the mechanisms by which *M. tuberculosis* alters or modulates host immune function is probably of great importance for the development of more effective new vaccines and immunotherapy against TB. In this review, we aim to reveal new developments about the host immune response against *M. tuberculosis* and the escape mechanisms of bacillus from this response.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*, cell wall, immune response, immune evasion

## Giriş

*Mycobacterium* bilinen tarihi ile 150 milyon yıldır yeryüzünde bulunan antik bir bakteridir (1). *Mycobacterium* genusunda yer alan *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) kompleks (MTBK) basillerin neden olduğu tüberküloz (TB), insanları etkilediği bilinen en eski hastalıklardan biri olmakla birlikte günümüzde de dünya çapında önemli bir ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (1,2). TB popülasyonda bulunan herkesi etkileyebilir, ancak hastalığa yakalananların çoğu (yaklaşık %90) yetişkinlerdir ve erkeklerde kadınlara oranla daha fazla olguya rastlanmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2020 yılında 1,5 milyon insan TB nedeniyle hayatını kaybederken tahmini olarak 10 milyon insan da TB'ye yakalanmıştır (3). İnsanlarda TB enfeksiyonuna ait ilk kanıt Türkiye'de 500 bin yıllık bir kafatasında bulunan bir kemik lezyonundan elde edilmiştir (1). Küresel popülasyonun üçte birinin ağırlıklı olarak hastalığın latent formu ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1,4). TB basili konakçısında hastalık oluşturabilmek ve konak yanıtından kaçabilmek için yüzyıllar boyunca insanlarla birlikte evrimleşerek birbirinden farklı stratejiler geliştirmiştir (4,5).

İnsanlarda TB enfeksiyonunun sonucu kişinin bağışıklık yanıtına bağlıdır (6). TB basili içeren damlacıkların solunması yoluyla bulaşan hücre içi bir patojendir (5). MTBK ile enfekte olan bireylerin %90-95'inde basiller immün sistem tarafından ya tamamen elimine edilir ya da kontrol altına alınarak latent TB enfeksiyonu gelişir. Bu bireyler asemptomatiktir ve hastalığı bulaştırmaz (7). İmmün yanıtın yetersiz olduğu durumlarda basil konak hücrelerinde çoğalıp yayılarak patolojik enflamatuvar yanıtı neden olur ve sonucunda hastalık tablosu oluşur. TB'ye karşı konak bağışıklığı doğal ve edinsel immün yanıt arasındaki etkileşim sonucu oluşmaktadır. Konak ve basil arasındaki etkileşim ise yaş, beslenme alışkanlıkları, kronik hastalıklar, immünosüpresyon yaratan hastalıklar (örneğin; kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromu), sigara/alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey ve çevresel faktörlere göre gelişim/değişim göstermektedir (6).

Akciğerlerdeki doğal bağışıklık hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler (DH), monositler ve nötrofiller TB basiliyi kolayca fagosite eder ve patojene karşı ilk savunmada önemli rol oynar (4,6). Basil içeren fagozomların asidifiye olması ve antimikrobiyal etkinlik sağlaması MTBK'ye karşı savunmada temel mekanizmalardan birisini oluşturmaktadır (5). Enfekte miyeloid hücreleri aktive edebilen ve bakteriyel replikasyonu engelleyebilen interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) üretimi, CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin TB basiline yanıtında önemli rol oynamaktadır (5).

Bazı durumlarda immün yanıtı rağmen MTBK konakta varlığını sürdürebilir. TB enfeksiyonlarında, enfekte akciğer dokusuna alveolar makrofajlar, nötrofiller lenfositler ve

langhans tipi dev hücreler toplanır, fibroblastlarla etrafları sarılır ve granülom adı verilen lezyonlar oluşur (5,8). Granülom oluşumunun, basillerin akciğer dışı doku ve organlara yayılımını önlediği ancak bu oluşumun aynı zamanda basillerin uzun süre vücutta gizlenmesini sağlayan bir ortam oluşturduğu düşünülmektedir (5,8,9). TB basili konakta kalıcı olmak, bağışıklık yanıtından kaçınmak ve bu yanıtları alt etmek için sayısız strateji geliştirmiştir. TB enfeksiyonuna karşı bağışıklık yanıtında rol oynayan doğal ve edinsel bağışıklık hücrelerinin rol aldıkları mekanizmalar gün geçtikçe daha çok aydınlanmaktadır (5).

Robert Koch'un TB basiliyi mikroskopta göstermesi ile başlayan bu yolculukta MTBK enfeksiyonuna karşı gelişen immün yanıtın aydınlatılması etkili aşuların ve antimikobakteriyel ilaçların geliştirilmesine önemli katkılar sağlayarak TB ile mücadele edebilmemizi sağlamıştır. Bu makalede de geçmişten günümüze basil konak etkileşiminde etkili immünolojik mekanizmalarla ilgili gelişmelerin derlenmesi amaçlanmıştır.

## Virülans Faktörleri

### Hücre Duvar Yapısı

Mikobakteriler basilin büyümesi, konak içerisinde hayatını devam ettirmesi ve immünolojik yanıtların oluşumu açısından önemli roller oynayan virülans faktörlerini de içeren kompleks ve olağanüstü bir hücre duvarı organizasyona sahiptir (10). Mikobakterilerin hücre duvarı antibiyotik direncinde ve virülansında önemli rol oynar ancak karmaşık yapısının nasıl evrimleştiği belirsizdir (11). Gram-pozitif organizmalar olarak sınıflandırılırsalar da hücre duvarında Gram-negatif bakterilerdekine benzer şekilde, hidrofilik moleküllerin geçişine izin veren porinler bulunur. Gram-negatif bakterilere kıyasla daha az sayıda olan bu porinler belirgin bir geçirgenlik engeli oluşturarak mikobakterilerin doğal direncine önemli katkıda bulunmaktadırlar. *M. tuberculosis*'in bazı antimikrobiyal ilaçlara karşı doğal dirençli olmasının en büyük sebeplerinden biri, birçok ilaç için düşük geçirgenliğe ve çok sayıda efflux pompasını barındıran benzersiz bir hücre duvarı yapısına sahip olmasıdır. Hücre duvarı yapısı bakterilerin tanımlayıcı özelliklerini oluşturmakla birlikte hücreye şeklini verir ve turgor basıncına karşı hücreyi korur (11).

Mikobakteriyel hücre duvarının ana bileşenleri peptidoglikan (PG) tabaka, arabinogalaktan (AG) ve mikolik asittir (MA) (11,12). Hücre zarı üzerinde yer alan PG tabaka hemen hemen tüm bakterilerde bulunan, bakteriye şekil, sertlik ve ozmotik stabilite sağlayan bir yapıdır. PG tabakada N-asetil glikozamin (NAG) ve N-asetil muramik asid (NAMA) birbirine  $\beta$ -1,4 glikozid ve fosfodiester bağlarla bağlanmasından oluşan bir heteropolimerdir, ancak TB basiline NAMA, NAG'ye

oksitlenerek bağlanmaktadır. Bu modifikasyonun PG tabakanın sağlamlığını artırdığı ve lizozim enzimine karşı basile direnç kazandırdığı düşünülmektedir (12).

PG tabakanın glikolize edilmiş fragmentleri konak hücrenin NOD2 aracılı tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) yanıtını başlatır. TNF- $\alpha$  salınımı başlangıçta patojen adına olumsuz bir yanıt gibi görünse de konak immünesinin stimülasyonu sonucu enfeksiyon bölgesine gelen fagositik hücreler, hücre içi yerleşen TB basili için yeni konak hücre anlamına gelmektedir (11). PG tabaka üzerinde AG tabaka bulunur ve birbirlerine kovalent olarak bağlanırlar (10). AG ağırlıklı olarak galaktoz (Gal) ve arabinoz (Ara) şeker rezidülerinden oluşan dallı yapıda bir makromoleküldür. AG, en dışta bulunan MA'ların uzun meromikolatlarına ve kısa zincirlerine bağlanır. Bu hücre duvarı yapısının tamamı mikolik arabinogalaktan-peptidoglikan (mAGP) kompleksi olarak adlandırılır. Hücre duvar yüzeyinde fosfatidil inozitol mannozid (PIM'ler), fitoserol dimikoserat, lipomannan (LM), lipoarabinomannan (LAM) ve terminaline mannoz bağlı lipoarabinomannan (ManLAM) protein yapısında yer alır (10,12,13). Basilin hücre duvarı yapısı çeşitli çözücüler ile ekstrakte edildiği takdirde serbest lipidler, proteinler, LAM ve PIM'ler çözünür hale gelir, mAGP kompleksi ise bütünlüğünü korumaya devam ederek hücre canlılığını korur. mAGP'nin bu özelliği sebebi ile yeni ilaç geliştirme çalışmalarında ele alınması gereken yapılardan biri olduğu düşünülmektedir (10).

ManLAM, LAM ve PIM'ler, TB patogenezinde önemli virülans faktörleri olarak kabul edilmektedirler. *M. tuberculosis*'ten izole edilen PIM'lerin makrofajları uyarak TNF- $\alpha$  ve interlökin-8 (IL-8) salgılanmasını indükleyebildiği bildirilmiştir (13,14).

LAM'ler mikobakteriyel hücre duvarının temel komponentlerinden biridir (13). LAM'lerin, Tool-like reseptör 2'ye (TLR2) bağımlı veya bağımsız yollar aracılığıyla hem proenflamatuvar hem de antiinflamatuvar yanıtları tetiklediği bildirilmiştir (13). LAM'ler TLR2 aracılığı ile IL-12 üretimini indüklerken yine aynı yol ile TNF salınımını inhibe eder. TNF inhibisyonuyla makrofajlardan IFN- $\gamma$  üretimini, T hücre proliferasyonunu ve T hücrelerinden IL-2 ve IL-5 sitokinlerinin salınımını inhibe eder (14,15).

ManLAM MTBK türlerinden özellikle *Mycobacterium bovis*'te bol miktarda bulunmaktadır. ManLAM'nin T hücrelerinin aktivasyonunu/çoğalmasını doğrudan engellediği ve T hücreler tarafından salınan spesifik sitokinleri modüle ettikleri gösterilmiştir (13). ManLAM, genellikle makrofajlar ve DH'ler üzerinde eksprese edilen patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından tanınır (16). Yapılan çalışmalarda ManLAM'nin başlangıçta makrofajlardan, TNF, IL-6 ve IL-12 gibi proenflamatuvar sitokinlerin (15), ayrıca DH'lerden anti-enflamatuvar

özellikte olan IL-10 ve IL-2 sitokinlerinin de salınımını uyardığı bildirilmiştir (17). Makrofajlar tarafından fagosite edilen basilin yüzeyinden ManLAM konak hücre içerisinde salınır ve enfekte makrofajların endomembranları arasına girerek fagozomal olgunlaşmayı inhibe eder (16).

LM'lerin, LAM'lerin biyosentetik öncülleri ve proenflamatuvar özellikte olduğu, makrofajlar tarafından IL-8, IL-12 ve antimikrobiyal efektör molekül olan nitrik oksit (NO) salgılanmasını indüklediği bildirilmiştir (18).

MA'lar uzun zincirli a-alkil- $\beta$ -hidroksi yağ asitleridir ve mAGP kompleksinin ayrılmaz bir bileşeni olarak hücre duvarının akışkanlığına ve geçirgenliğine katkıda bulunur (12,19). Ana zincirlerinde bulunan fonksiyonel gruplara bağlı olarak MA'lar üç kategoriye ayrılır (19).  $\alpha$ -MA'lar, MA'ların en bol bulunan grubudur ve bakteri suşuna bağlı olarak MTBK'den izole edilebilir MA'ların yaklaşık %60'ını oluşturur. Diğer iki MA sınıfı ise metoksi- ve keto-MA'ları içermektedir (19). MA düşük geçirgenliğe sahip hidrofobik bir yapı (mikomembran olarak adlandırılır) göstererek, basile makrofajlara ve antibiyotiklerin etkilerine karşı fiziksel koruma bariyeri kazandırır (19). MA'lar mikobakteriyel virülans faktörlerinden biri olarak konakçı-patojen etkileşimlerinde rol oynar. Serbest MA'lar, alveolar makrofaj aktivasyonu ve makrofajların köpüklü makrofajlara (lipid yüklü makrofajlar) farklılaşması gibi doğal bağışıklık tepkilerini indükler (19). MA'ların biyosentezinde yer alan enzimler, TB tedavisinde birinci basamak ilaçlardan biri olan izoniazid ve yakın zamanda geliştirilen delamanid ve pretomanid gibi küçük moleküllü inhibitörlerin hedefleridir (19).

Trehaloz 6,6'-dimycolate (Kord faktör, TDM) MTBK duvar yapısında bulunan bir lipiddir. Mikroskopik olarak *M. tuberculosis*'in karakteristik kord benzeri görünümünden sorumlu tek faktör olduğu bildirilmiştir (20). Granülom oluşumu ve sekonder TB gelişimi arasında kilit rol oynamaktadır (21). Kord faktör basil üzerindeyken toksik değildir ve basili makrofajlardan korur. Ancak kord faktör lipid bir yüzeyde oldukça antijenik ve toksik bir hale gelir. Kord faktör ile granülom yapısı içerisindeki lipidlerin etkileşimi sonucu kazeifiye granülom yapısı oluşur (21). Kord faktör, makrofaj yüzeyinde bulunan C-tipi lektin reseptörünü (Mincle) uyarak sitokin ve NO üretimini indüklenmesine neden olur. Yapılan çalışmalarda fagozom olgunlaşmasının gecikmesine katkıda bulunan faktörlerden birinin bu olduğu kanıtlanmıştır (20).

## Tip VII Salgılaşma Sistemleri

MTBK genomu protein substratlarının hücre zarı boyunca taşınması için özelleşmiş tip VII salgılaşma sistemini (ESX-1, ESX-2, ESX-3, ESX-4 ve ESX-5) kodlar. ESX-1 patogenezin için en önemli olanlardan birisidir ve salgılaşma sistemi region of differentiation-1 (RD1) gen

bölgesi tarafından kodlanmaktadır. RD1 gen bölgesinin aynı zamanda, T hücresi antijenleri olan, ESAT-6 (6 kDa'lık erken salgılanan antijenik hedef) ve CFP-10'u (10 kDa'lık kültür filtrat proteini) da kodladığı bilinmektedir (20).

### Doğal Bağışıklık

TB basilinin inhalasyon yolu ile alınması sonucu ilk olarak karşılaştığı fiziksel ve hücresel savunma, lamina propria, hava yolu epitel hücreleri ve üst solunum yolu sekresyonlarından oluşan solunum yolu mukozası (burun, bronşiyal, alveolar) tarafından oluşturulur (4). Lamina propriada makrofajlar ve DH'ler gibi fagositik hücrelerin yanı sıra T hücreleri de bulunmaktadır (4).

Üst solunum yolu sekresyonu içerisinde lizozim, defensinler, katelisin (LL-37),  $\beta$ -defensin-2 ve hepsidin dahil olmak üzere doğuştan gelen bakterisidal peptitler bulunur. MTBK hücre duvarı bileşenleri olan ManLAM ve PIM'ler insan alveolar epitel hücrelerinde hepsidin yapımını uyarır (4). Bu bakterisidal peptitler TB basilinin karşılaştığı doğal bağışıklık bariyerinin ilk basamağını oluşturmaktadır.

### Doğal Bağışıklık Hücreleri

#### Makrofajlar

TB basili içeren partiküllerin damlacık yolu ile alınmasıyla basil alveollere ulaşır (6). Makrofajlar enfeksiyon sırasında patojen ile ilk karşılaşan ve TB'ye karşı konak immünitesinin merkezinde yer alan hücrelerdir (5,22). Genel olarak makrofajlar, immün yanıtı kontrol etmek amacıyla transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), IL-10, doğal öldürücü (NK) hücre aktivasyonu için IL-2 ve IFN- $\alpha$  sitokinlerini salgılar. Fonksiyonel fenotiplerine ve anatomik konumlarına göre insan makrofajları M1 veya M2 olarak iki alt tipe ayrılır. M1; lipopolisakkarit (LPS) veya diğer mikrobiyal ürünler, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  tarafından indüklenebilen klasik olarak aktive edilmiş mikrobisidal ve enflamatuvar özelliklere sahip makrofajlardır. IL-4, IL-10 ve IL-13 tarafından alternatif olarak aktive olan mikrobisidal etkinliği bulunmayan M2 makrofajların düzenleyici işlevleri vardır. M1 makrofajları M2 makrofajlarına kıyasla daha güçlü antijen sunucularıdır (4,23).

MTBK virülans faktörü '*Early Secreted Antigenic Target protein-6*' (ESAT-6) salgılanması makrofaj farklılaşmasında rol oynar. Yapılan çalışmalar sonucunda ESAT-6'nın makrofaj farklılaşmasını başlangıçta M1 fenotipine doğru yönlendirdiği, ancak daha sonra bu yönlendirmeyi latensite için daha elverişli olan M2 fenotipine doğru kaydırıldığı gözlemlenmiştir (24).

### Alveolar Makrofajlar (AM)

Basil akciğere girdiğinde ilk olarak dokuda yerleşik ve çoğunlukla M2 fenotipine ait olduğu düşünülen

alveolar makrofajlarla karşılaşır. Fetal monositlerden köken alan bu hücreler alveolar makrofajlara farklılaşır. Alveolar makrofajlar alveollerde en çok bulunan doğal bağışıklık hücreleridir. Bu savunma hücreleri homeostazın sağlanması, epitel hasarının önlenmesi ve enfeksiyona yanıtın düzenlenmesinden sorumludur (25,26).

Basili kontrol etmekte önemli işlevlere sahip olan IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinleri üretir (27). Makrofajlar yüzeylerinde (regülatör özelliğe sahip sitokinler olan) IL-10 ve IFN- $\gamma$  reseptörü taşır ve bu sitokinlere çok duyarlıdır (27). CD4<sup>+</sup>T hücrelerinden salınan IFN- $\gamma$  enflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenler. IFN- $\gamma$  makrofajlardan IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-10 salınımını güçlü bir şekilde baskılar (27). Tip I interferonlar anti-enflamatuvar özellikte olan IL-10 üretimini indükler ve makrofajlar tarafından üretilen proenflamatuvar IL-1 üretimini de baskılar. Bu mekanizma immün yanıtın regülasyonu için gerekli olmakla birlikte MTBK tarafından tetiklenerek bağışıklıktan kaçış stratejisi olarak da kullanılmaktadır (27).

Yapılan hayvan deneylerinde farelerde enfeksiyondan sonraki ilk 10 gün boyunca basillerin yalnızca alveolar makrofajlarda 10-14 gün sonra enfeksiyon bölgesinde toplanan nötrofiller ve makrofajlar içerisinde de yer aldığı gösterilmektedir (28,29).

Kronik TB enfeksiyonu sırasında, akciğer interstisyumu basilin persiste kalabilmesi için uygun ortamı oluşturmakla birlikte aerosol yolla yayılmasına da ortam sağlamaktadır (28). TB basilinin mukozal yüzeylerden epitel bariyerini aşarak akciğer interstisyumuna geçişinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak "Truva atı" teorisi MTBK'nin hava yolu epiteli boyunca AM'ler içerisinde hareket ettiği düşüncesini öne sürmektedir (30). Yapılan araştırmalar sonucunda MTBK'nin, RD1'e bağlı enflamatuvar sinyali yolu ile enfekte ettiği AM'leri akciğer interstisyumuna göç etmesi için yönlendirdiği bildirilmektedir (28).

### Makrofaj Tanıma Reseptörleri ve Mikobakterilerin Fagositozu

Monositler, enfekte alveolar makrofajlardan gelen sinyallere yanıt olarak akciğer dokusuna girer. Bu monositler bir dizi yüzey ve hücre içi reseptör kullanarak MTBK'yi tanıyan/fagosite eden DH'lere ve makrofajlara farklılaşır. TB basili DH'ler veya alveolar makrofajlarla temasa geçtiğinde etkileşim ilk olarak bu hücrelerin yüzeyinde veya sitozolünde bulunan PRR'ler tarafından mikropla ilişkili moleküler paternlerin veya patojenle ilişkili moleküler paternlerin tanınması ile başlar (31,32). Bu reseptörlerin aktivasyonu basilin fagositozu ve enfekte hücrenin apoptozu gibi konakçı bağışıklığına katkıda bulunan bir dizi hücresel olaya yol açar (33). Çok sayıda



makrofaj reseptörünün TB basili ile etkileşime girdiği gösterilmiştir ve bu yüzey reseptörlerinin ana aileleri C tipi lektin reseptörleri (CLR'ler), TLR'ler, Scavenger reseptörler, kompleman reseptörleri ve NOD benzeri reseptörlerdir (NLR) (32).

### C Tipi Lektin Reseptörleri (CLR)

CLR'ler patojenler üzerindeki karbonhidrat yapılarını tanıyan bir reseptör ailesidir. CLR ailesinde hem çözünür hem de transmembran reseptörler bulunur. TB enfeksiyonu için transmembran reseptörlerinden mannoz reseptörü, DC-SIGN (dendritic-cell specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin) ve dektin-1 en önemli reseptörlerdir (34).

Mannoz reseptörü, alveolar makrofajlarda yüksek oranda eksprese edilen ve MTBK hücre duvarı komponentleri LAM ve ManLAM'daki mannoza bağlanan bir CLR'dir (5). Mannoz reseptörü tarafından basilin tanınması ve hücre içine alınması anti-enflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar (32). Basilin konak hücreye mannoz reseptörü ile alınması fagozomal füzyonun inhibe olmasına neden olur ve bu durum basilin hücre içerisinde hayatta kalması ve çoğalması ile sonuçlanır (32).

DC-SIGN; DH'ler ile *M. tuberculosis* etkileşimlerinde önemli rol oynayan bir CLR'dir (reseptör makrofajlarda da eksprese edilir) (32,35). DC-SIGN da mannoz reseptörüne benzer şekilde, basilin hücre duvarında bulunan ManLAM'ye bağlanır (32). Ayrıca mikobakteriyel kapsülde bulunan  $\alpha$ -glukanında DC-SIGN'ye bağlanabildiği gösterilmiştir. DC-SIGN ile basil etkileşimi sonucunda DH'lerde anti-enflamatuvar yanıt ve IL-10 üretimi indüklenir (32,35).

Dectin-1; mikobakteriyel hücre duvarı  $\beta$ -glukan içermediğinden dektin-1 için *M. tuberculosis* ligandı henüz bilinmemektedir, ancak MTBK'nin TLR4 ile konjuge edilmiş dektin-1 yoluyla IL-17A yanıtını indükleyebildiği gösterilmiştir (36,37).

Dectin-2; yardımcı T hücre 17 (Th17) bağışıklık yanıtını tetikleyen mikobakteriyel ManLAM'yi bağlayan başka bir C-tipi lektindir (15). Th17 hücrelerinin MTBK'ye karşı bağışıklıktaki kesin işlevi tam olarak belirlenememiştir, ancak oluşan granülomların daha az hipoksik olmasında ve Th1 hücrelerinin enfeksiyon bölgesine kemotaksisinde görev aldığı düşünülmektedir (38). Th17 hücreleri CXCL13'e bağlı olarak B hücre foliküllerinin organizasyonunu sağlar ve enfeksiyon kontrolüne yardımcı olur (38,39). Th17 hücreleri nötrofillerin bölgeye kemotaksisini sağlayan IL-17'yi salgılar. IL-17'nin fazla salgılanması sonucu oluşan nötrofilinin doku hasarına sebep olmasını önlemek adına Th1 hücrelerinden IFN- $\gamma$  salgılanır ve IL-17 yanıtını düzenleyici rol oynar (5).

### 'Toll-like' Reseptörler (TLR)

Toll-like reseptörler hücre zarı veya endositik veziküllerin zarları üzerinde eksprese edilir. Memelilerde 12 farklı TLR bulunurken MTBK'nin tanınmasında ağırlıklı olarak TLR2, TLR4, TLR8 ve TLR9 görev almaktadır (5). TLR2 ve TLR4 konak hücrenin plazma zarında bulunan hücre dışı reseptörlerdir. TLR8 ve TLR9 ise hücre içinde vezikül zarlarında bulunur ve çoğunlukla nükleik asitlerin tanınmasında rol oynar. TLR aktivasyonu, miyeloid farklılaşma faktörü 88'e (MyD88) bağımlı yol aracılığıyla proenflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açar. Bu da mitojenle aktive olan protein (MAP) kinazların aktivasyonu ile NF- $\kappa$ B'nin (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) çekirdeğe translokasyonu sonucunda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-12 gibi sitokinlerin salınmasına yol açar (5,31,40). MTBK enfeksiyonu sırasında makrofajlar tarafından TNF- $\alpha$  ve IL-12 sitokinleri salgılanır. Bu sitokinlerin görevi T hücreleri ve NK hücrelerinden makrofajların mikrobiyal efektör mekanizmalarının gelişmesini sağlayan IFN- $\gamma$  salınımını aktive etmektir (40).

TLR2, TLR1 veya TLR6 ile heterodimerler oluşturarak bu reseptörlerin daha sonra mikobakteriyel hücre duvarı glikolipidlerini ve glikoproteinlerini tanıyabilmesine aracılık eder. TLR2 aktivasyonunun apoptozu, otofajiyi ve ayrıca NF- $\kappa$ B yoluyla proenflamatuvar sitokin üretimini indüklediği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada TLR2 eksikliği olan farelerin hastalık gelişimine daha yatkın oldukları gözlemlenmiştir (18).

TLR2'ye benzer şekilde TLR4 de MyD88 ve NF- $\kappa$ B yoluyla proenflamatuvar sinyalizasyonu indükler. TLR4 için bilinen en iyi ligand gram negatif bakterilerde bulunan LPS'dir, ancak reseptör ayrıca hücre duvarı lipidlerini, glikoproteinleri ve mikobakterilerden salgılanan proteinleri tanıyabilir. Mikobakteriyel enfeksiyonlarda TLR4'ün önemi net olarak anlaşılamamıştır ve TLR4 eksikliği olan farelerle yapılan çalışmalarda farelerin TB'ye karşı duyarlılığında bir değişim olmadığı gözlemlenmiştir (41,42).

TLR8 ve TLR9, endozomal membranlar üzerinde bulunan hücre içi reseptörlerdir ve bu reseptörler aracılığıyla sağlanan sinyalizasyon IL-12 ve IFN- $\gamma$  salgılanmasına yol açar. TLR8 mikobakteriyel RNA'yı, TLR9 mikobakteriyel DNA'yı tanıyan reseptörlerdir. IL-12 ve IFN- $\gamma$  üretimini, Th1 yanıtını artırmaktadır. Bu nedenle aşı adjuvanları olarak TLR8 agonistlerinin kullanılmasıyla ilgili çalışmalar mevcuttur (15).

Spesifik TLR'lerdeki veya TLR sinyal proteinlerindeki polimorfizmler insanlarda pulmoner TB ile ilişkilendirilmiştir ve bu polimorfizmlerin *M. tuberculosis*'e karşı bağışıklığı etkilediği gösterilmiştir (5).

### **Kompleman Reseptörleri (CR)**

Mikobakteriyel enfeksiyonlarda kompleman reseptörleri (1, 3 ve 4) opsoninler (C2b, C4b ve C3bi) ile kaplanmış olan mikobakterileri bağlayabilir (43,44). En önemli kompleman reseptörü CR3 MTBK'nin hem opsonize hem de nonopsonize fagositozuna aracılık eden kompleman reseptörüdür (43,44). Monositlerin makrofajlara dönüşümü sırasında yüzeylerinde bulunan CR3'ün ekspresyonu azalırken CR4'ün ekspresyonu artar (44).

### **'Scavenger' ve Fcγ Reseptörleri**

Scavenger reseptörler (SR'ler), makrofaj ve monositlerin yüzeylerinde eksprese edilirler. SR'ler hem self hem de non-self lipoproteinleri tanıyabilen geniş reseptör ailesidir. A grubu SR'ler olan SR-A, kollajenöz makrofaj reseptörü (MARCO) ve B grubu SR'ler olan SR-B içerisinde yer alan CD36 reseptörü TB basilinin tanınmasında rol alır (40).

Fcγ reseptörü reaktif oksijen radikalleri oluşumuna, fagolizozomal füzyona ve mikobakterilerin öldürülmesine, etkin bir yolak olan IgG opsonize mikobakterilerin fagosite edilmesine aracılık eder (40).

### **NOD Benzeri Reseptörler (NLR)**

MTBK hücre içi reseptörler olan NLR'lere bağlanarak makrofaj içerisinde buldukları fagozomlardan konak hücre sitoplazmasına kaçır. NLR'lerin uyarılması, mikobakterilere karşı konak savunmasında önemli bir rol oynayan IL-1β ve IL-1 sitokin ailesinin ekspresyonunun artmasına yol açar (45). NOD benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3); pro-IL-1β'yi aktif formu IL-1β'ya dönüştüren, efektör protein kaspaz-1'i de kapsayan bir multiprotein kompleksinin parçasıdır. NLRP3 veya NLRP3 adaptör proteini olan CARD8'de (Caspase recruitment domain-containing protein 8) polimorfizmlerin oluşması IL-1β üretimini artırarak makrofajlarda mikobakteriyel büyümenin kontrol altına alınmasını kolaylaştırır (7,45).

NOD1, NOD2 ve Galektin 3 sırasıyla MTBK'de bulunan diaminopimelic acid, muramil-dipeptid (MDP) ve β-galaktozidleri algılar ve NF-κB'ye bağlı proenflamatuvar sitokin üretimine yol açar (31,40).

### **Makrofaj İçerisinde Hayatta Kalma**

MTBK'nin doğal bağışıklık hücreleri tarafından tanınması bu hücreler arasında çeşitli sitokin ve kemokinler ile etkileşimin başlamasını sağlar (31). Bu süreç içerisinde basil makrofajlar tarafından fagosite edilir ve fagozom oluşur (31). İçerisinde basil bulunan fagozom sonrasında lizozomlarla birleşerek fagolizozom kompleksi oluşur (31). Fagosite edilmiş patojenlerin öldürülmesine yardımcı olan proteazlar, peptidazlar ve lipazlar salgılanarak fagolizozom içerisinde asidik pH oluşur (46). Ancak TB basili bu bakterisidal ortama diğer mikroorganizmaların çoğundan

daha dirençlidir ve fagolizozom oluşma sürecini bloke ederek fagozom içerisinde hayatta kalabilir (46). MTBK'nin salgıladığı ESAT-6/culture filtrate protein 10 (CFP-10), SecA 1/2 proteinleri ve protein kinaz G (PknG) fagozomal olgunlaşmayı engellemektedir (47). Yine basilin salgıladığı 28 kDa asit fosfataz ve protein tirozinfosfatazların (SapM ve PtpA) da fagozomal olgunlaşmayı engellediği düşünülmektedir (5).

Basilin makrofajlar içerisine alınırken bağlandığı reseptör türü hücre içerisindeki kaderini belirlemektedir (31). Fcγ reseptörü yoluyla giriş CR aracılı alıma kıyasla fagozom olgunlaşmasını hızlandırır (31). Ayrıca mannoz reseptörünün aracılık ettiği fagositoz ise fagolizozom oluşumunun gecikmesine yol açar (31).

Basilin fagolizozom içinde hayatta kalmasının bir başka yolu da CFP-10 ve ESAT-6 virulans faktörleri sayesinde konak hücre sitoplazmasına kaçıp besinlere erişim kazanarak çoğalmaya devam etmesidir (48). Konak hücre, sitoplazmaya kaçan basili elimine edebilmek için otofajiyi tetikleyen mekanizmaları harekete geçirir (49). Hücre içerisinde bulunan organellerin zamanla yaşlanıp işlevlerini yerine getiremez hale gelmesi sonucunda, bu organellerin otofagozom adı verilen çift zarlı kesecikler içerisine alınması ve bu keseciklerin lizozomlarla birleşerek sindirilmesine otofaji denir (49). Otofaji hücre içi patojenleri ortadan kaldırmak için etkili bir yoldur ve sitoplazmaya kaçan basili elimine etmede önemli bir mekanizma olarak kullanılabilir (49). IFN-γ ve D vitamini otofajiyi artırır. Bu nedenle TB tedavisinde D vitamini takviyesi önerilen çalışmalar mevcuttur (50,51).

### **Nötrofiller**

Nötrofiller, insan kanında en bol bulunan lökositlerdir ve enfeksiyon sırasında işlevlerini yerine getirebilmek için damarlardan dokulara göç eder MTBK enfeksiyonu sırasında makrofajlardan gelen kemotaktik sinyale yanıt olarak enfeksiyon sahasına gelen ilk hücreler arasındadır (52). Nötrofiller, fagositer hücreler olmakla birlikte mikrobisidal granül proteinler, reaktif oksijen türleri (ROS) ve hücre dışı tuzaklar gibi ekstrasellüler efektör mekanizmalara da sahiptirler. Nötrofiller TB basilini kendi başlarına öldüremez, ancak farelerde yapılan çalışmalar, nötrofillerin erken granülom oluşumunda ve TB enfeksiyonunun kontrol altına alınmasında önemli görevlerinin olduğunu göstermiştir (53). Enfekte nötrofiller, DH'ler ile etkileşime girerek bu hücrelerin basilleri fagosite etmelerini teşvik eder (54). Bu etkileşim MTBK antijenlerinin lenf düğümlerine hızlı bir şekilde sunulması ve edinsel immün yanıtın başlatılması için gereklidir (54). Antimikrobiyal peptitlerle kaplı DNA'dan oluşan hücre dışı tuzaklarında nötrofiller mikobakterileri yakalayabilir. Nötrofillerin aktivasyonu sonucunda ortama elastaz ve diğer proteazların yanı sıra

ROS salgılanır ve bu durum aşırı enflamasyon sonucu doku hasarına yol açabilir (6).

### Natural Killer (NK, Doğal Öldürücü) Hücreler

NK hücreleri, doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olan lenfositlerdir. IFN- $\gamma$  salgılar ve TB basili dahil olmak üzere çeşitli patojenlerin kontrolüne aracılık eden sitolitik işlevleri vardır (5). MTBK hücre duvarının çeşitli bileşenleri NK hücreleri üzerinde bulunan NKp44 reseptörüne doğrudan bağlanabilir ve NK hücreleri MTBK ile enfekte savunma hücrelerinin yüzeyinde bulunan stres moleküllerini de tanıyabilir (5). NK hücreleri TB basili ile enfekte olmuş makrofajların doğrudan öldürülmesine aracılık eder ve aynı zamanda basil içeren fagozomların fagolizozomal füzyonunu artırmak için IL-22 ve IFN- $\gamma$  salgılanması yoluyla hücre içi bakteriyel replikasyonu baskılayabilir (5). NK hücreleri CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin IFN- $\gamma$  yapımını artırarak ve regülatör T hücrelerinin parçalanmasını sağlayarak immün yanıtı destekler (5).

İnsanlarda olgun NK hücrelerinin yüzey belirteçlerine göre fonksiyonel olarak iki farklı alt popülasyona ayırdığı gözlemlenmiştir. Periferik NK hücrelerinin yaklaşık %90'ının yüzeyinde düşük düzeyde CD56 (CD56<sup>dim</sup>), yüksek düzeyde CD16 eksprese edilmektedir (55). CD56<sup>dim</sup> alt kümesinin sitotoksik özelliği ön plandadır ve az sayıda sitokin üretir. CD16'nın hücre aracılı toksisite ve antikora bağımlı mekanizmaları kapsayan önemli fonksiyonları bulunmaktadır (55). NK hücrelerinin çok azı yüksek düzeyde CD56 (CD56<sup>bright</sup>) eksprese etmektedir (55). Yapılan çalışmalarda monosit kaynaklı sitokinlere yanıt olarak CD56 (CD56<sup>bright</sup>) NK hücre popülasyonunun IFN- $\gamma$  ürettiğini göstermiştir (55). Ayrıca sekonder lenfoid organlarda bol miktarda bulunan CD56<sup>bright</sup> NK hücreler T hücresi tarafından üretilen sitokinler ile de aktive edilmektedir. Bu aktivasyon sayesinde doğal ve edinsel bağışıklık arasında etkileşim sağlanmış olur (55).

### Dendritik Hücre

DH'ler doğal ve edinsel bağışıklık arasında köprü kuran antijen sunumu ile Th hücrelerini uyararak sitokinlerin salınması ile edinsel bağışıklığı tetikleyen birincil hücrelerdir. Monosit kökenli DH'ler üzerinde bulunan mannoz reseptörleri (CD11b, CD11c ve DC-SIGN) MTBK ligandlarını tanırlar. Özellikle de DC-SIGN'nin ManLAM'yi tanınması ile MTBK'nin hücreye girişi için önemli bir reseptör olduğu gösterilmiştir (56). IL-12 tarafından indüklenen IFN- $\gamma$  üretimi sayesinde TB basili ile karşılaşmış olgun DH'lerin T hücrelerine antijen sunmak için lenf düğümlerine göçü gerçekleşir. DC-SIGN ve ManLAM'nin bağlanması sonucunda DH'ler tarafından salgılanan IL-10 düzeyi artarken IL-12 üretimi ise azalır (5). MTBK'nin DH'ler üzerinde yaptığı bu manipülasyon,

DH'lerin ve dolaylı olarak da salgılanan sitokinler nedeni ile T lenfositlerin aktivitesini sınırlar ve TB basilinın hayatta kalma stratejilerinden birini oluşturur (5,57).

DH'ler yüzeylerinde bulunan majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) ile MTBK antijenlerini diğer hücelere sunmalarının yanı sıra ko-stimülatör moleküller ve sitokinler de salgılar (DH'ler; IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$  salgılayabilirler) (5,27). Yüzeylerinde antijen sunumu için önemli olan MHC-II reseptörü, CD80 ve CD86 moleküllerini bulundurur. Yapılan çalışmalarda CD11c'yi eksprese eden DH'lerin TB enfeksiyonunu takiben tükenmesi sonucunda bakteri yükünün kontrolünün zorlaştığı ve edinsel immün yanıtın tetiklenmesinin geciktiği gözlenmiştir (5). Sonuç olarak DH'lerin bakteriyel replikasyonu kontrol etmede ve edinsel immün yanıtı harekete geçirmede önemli rolleri olduğu kanıtlanmıştır (5).

DH ve T hücreleri arasındaki etkileşimin sonucunda, MHC ekspresyonu ve antijen sunumu yardımcı uyarıcı moleküller ve enfeksiyonu takiben üretilen sitokinlerin yeterli olması sayesinde enfeksiyon kontrolü sağlanabilir (5). MTBK'nin antijene özgü T-hücre yanıtından kaçabilmek için antijen sunumunu engellediğine dair birçok çalışma mevcuttur (5). Antijen sunum mekanizmasının bozulmasına bağlı olarak edinsel immün yanıtın başlatılması gecikir veya tamamen engellenebilir (5).

### Edinsel Bağışıklık Hücreleri

#### T Hücre Yanıtı

TB'de immün yanıt hücre aracılı bağışıklığa dayanmaktadır (58). Bunun temel nedeni organizmanın hücreler, genellikle de makrofajlar içinde çoğalıp yaşamını sürdürmesidir (58). Bu nedenle basilleri kontrol etmek veya ortadan kaldırmak için antikor yanıtından çok, efektör T hücre mekanizmaları etkili olmaktadır (58). Dendritik hücrelerin antijen sunumu ile naif T hücreleri CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerine dönüşürler (5). Yapılan bir çalışmada fare modelinde TB enfeksiyonundan bir hafta sonra aktifleşmiş lenf düğümlerinde CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin sayısının arttığı, enfeksiyondan iki ila dört hafta sonra hem CD4<sup>+</sup> hem de CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin akciğerlere göç ettiği ve bir efektör/bellek fenotipi gösterdiği bildirilmiştir (5). TB enfeksiyonunun sonucunu belirleyen en önemli mekanizmalardan biri T hücre yanıtının yeterli düzeyde olmasıdır (5,58).

#### CD4<sup>+</sup> T Hücresi

MTBK antijenleri, makrofaj ve DH'ler ile MHC I/II veya CD1 molekülleri tarafından naif CD4<sup>+</sup> T hücrelerine sunulur (59). Yapılan son çalışmalarda lenf düğümlerinde bulunan ve MTBK ile enfekte DH'lerin çözünebilir mikobakteriyel antijenleri salgıladıklarını ve bu şekilde enfekte olmayan DH'lerin de antijenleri sunma özelliği kazanarak naif



CD4<sup>+</sup> T hücrelerini uyarabildiği gözlemlenmiştir (59). Latent TB enfeksiyonu olan yetişkinlerde mikobakteriyel antijenlerine karşı CD4<sup>+</sup> T hücre yanıtlarının genom çapında analizi yapılmış ve 80'den fazla antijen dizisini hedef aldığı görülmüştür (57,59). Enfeksiyon sırasında antijen sunumu sonucunda farklılaşan CD4/8<sup>+</sup> T hücreleri aynı anda birden fazla sitokin salgılayabilir (58,59). CD4<sup>+</sup> T hücreleri mikobakteriyel antijenlere yanıt olarak IFN- $\gamma$ , TNF ve IL-2 üretir (59). IFN- $\gamma$ , makrofajları aktive ederken IL-2 de CD8<sup>+</sup> sitotoksik T (Tc) hücrelerini aktifleştirir (58). CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin en önemli fonksiyonunun, makrofajları aktive etmek için yeterli miktarda IFN- $\gamma$  ve diğer sitokinlerin üretimi olduğu düşünülmektedir (58,59).

Yapılan hayvan deneylerinde CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin sayısında azalmanın hastalık kontrolünü olumsuz etkilediği gözlemlenmiştir (58,59). Örnek olarak HIV ile enfekte kişilerde meydana gelen CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin kaybının hem akut hem de reaktivasyon TB'sine duyarlılığı büyük ölçüde artırdığı görülmüştür (27,58,59). Makrofajlar tarafından salınan TNF- $\alpha$  ve IL-12 sitokinlerinin yardımı ile CD4<sup>+</sup> T lenfositler Th1 fenotipine dönüşür (59). Th1 lenfositler ise salgıladıkları IFN- $\gamma$  sayesinde makrofajları aktive ederler (59). Bu durum sonucunda makrofajlarda fagositoz hızı ve IL-12 ile TNF- $\alpha$  sentezi artar (59). CD4<sup>+</sup> Th1 lenfositlerinden IL-2, IL-3, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha/\beta$ , granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi sitokinler ve kemokinler salgılanır (59). Sonuç olarak lezyon bölgesine makrofaj/monositlerin kemotaksisi sağlanır ve doku makrofajları aktive edilir (59).

### CD8<sup>+</sup> T Hücreleri

Başlarda CD4<sup>+</sup> T hücreleri kadar ilgi çekmemiş olsalar da günümüzde CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin TB enfeksiyonunda oldukça karmaşık ve kritik işlevlerinin olduğu kabul edilmiştir. CD8<sup>+</sup> T hücreleri MHC molekülleri tarafından sunulan MTBK'ye özgü antijenleri tanıyarak aktive olur (6). CD8<sup>+</sup> T hücreleri enfeksiyon sırasında konakçı immün yanıtında birçok farklı işlevin düzenlenmesinde (örneğin, optimal CD4<sup>+</sup> T hücre işlevini sağlamak) önemli rol oynar (6). CD4<sup>+</sup> T hücrelerinden farklı olarak CD8<sup>+</sup> T hücreleri granülleri (perforin, granzimler ve granülizin) ve apoptozu indükleyen Fas-Fas ligand etkileşimi yoluyla TB ile enfekte olmuş immün sistem hücrelerini öldürmede sitolitik etki gösterir (58). Ayrıca IFN- $\gamma$ , IL-17, TNF, IL-10, IL-2 ve TGF- $\beta$  dahil olmak üzere çeşitli sitokinler salgılar (58). Proenflamatuvar sitokinler IFN- $\gamma$  ve TNF üretiminin TB ile enfekte hücrelerde, özellikle makrofajların aktivasyonunda önemli olduğu düşünülmektedir (6). IFN- $\gamma$  ayrıca hücrelerin granüloma göçünü uyarabilen kemokinlerin (CXCL9, 10 ve 11 gibi) üretimini de indüklemektedir. CD8<sup>+</sup> T hücreleri tarafından IL-2 üretiminin T hücre proliferasyonu için

önemli olduğu düşünülmüş, ancak TB enfeksiyonunda CD8<sup>+</sup> T hücreleri tarafından IL-2 üretimi üzerine sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır (6,58,59).

### B Lenfositleri

T hücrelerinin baskın rol oynaması ve TB basilinin makrofajlar içerisinde gizlenmesi antikor yanıtının enfeksiyon kontrolünde küçük bir rolünün olduğunu düşündürse de son yıllarda yapılan çalışmalarla B hücre ve antikorların TB kontrolünde hücre içi patojene karşı immün yanıtı modüle eden çeşitli mekanizmaları tetiklediğini göstermiştir (6). B hücreleri antijeni işleyerek T hücrelerine sunar. Antikor yanıtı oluşturur ve IL-10 üreterek enflamasyonun gidişatını kontrol eder (57). Yapılan *in vitro* çalışmalarda TB enfeksiyonu sırasında bellek B hücrelerinin ve IgM üretiminin arttığı bildirilmiştir (57). Bu hücrelerin yüzeyinde uyarıcı moleküller olan CD80 ve CD86 ve kemokin CXCL10'un ekspresyonunu arttığı saptanmıştır (6). TB enfeksiyonu sırasında B hücreleri tarafından mikobakteriyel antijenlere özgü IgG, IgA ve IgM antikorları salgılanır (57). Antikorlar tarafından opsonize edilen basillerin IFN- $\gamma$  ve IL-6 üretimini artırdığı gözlemlenmiştir (6). IgG tarafından opsonize edilen basillerin nötrofiller ve monosit/makrofajlar tarafından fagositozunun daha hızlı gerçekleştiği gözlemlenmiştir (6). Opsonize edilen basilleri içeren fagolizozomların asitlenmesinin daha hızlı gerçekleştiği ve NO sentez/NO üretimi ile daha hızlı elimine edildikleri görülmüştür (6,57).

### Granülom Oluşumu

Doğal ve edinsel bağışıklık arasında kurulan etkileşim sayesinde edinsel bağışıklık harekete geçerek içerisine TB basili hapsedilmiş granülomların gelişimi sağlanır (60,61). Granülom ilk etapta enfeksiyonu sınırlamak için oluşsa da bazı basiller bu yapı içerisinde uzun süre latent halde hayatta kalabilir (62). Latent kalan bu basiller zaman içerisinde çeşitli faktörlere (örneğin, HIV enfeksiyonu, yetersiz beslenme vb. veya genetik faktörler nedeniyle) bağlı olarak enfekte olmuş bireylerin %10'unda yeniden aktive olup vücuda yayılır ve aktif hastalığa neden olur (62). Granülom; lenfosit hücre çemberi ile çevrili makrofajlar, çok çekirdekli dev hücreler (Langhans dev hücreleri olarak da bilinir), epiteloid hücreler (farklılaşmış makrofajlar) ve köpüklü makrofajları içeren oldukça farklı hücreler tarafından oluşturulur (38,53). Granülomun içindeki tek karbon kaynağı kolesteroldür. Bu durum karbon ve besin eksikliğine, hipoksiye ve yüksek konsantrasyonda NO birikimine yol açar (38). Oluşan granülom yapısı enfeksiyonun durumuna göre değişiklik göstermektedir. Klasik granülom yapısı aktif hastalıkta ve latent enfeksiyonda gözlemlenir ve merkezinde ölü makrofajlar ve diğer hücrelerden oluşan nekrotik bir alan bulunmaktadır (38). Nekrotizan olmayan granülomlar



genellikle aktif hastalıkta görülür ve yapısında birkaç makrofajlar, lenfositler, nekrotik nötrofilik granülomlar ve fibrotik granülomlardan oluşur (38). Fibrotik lezyonlar esas olarak latent TB'de ve bazı aktif hastalarda ortaya çıkar. Tamamen fibroblastlardan oluşur ve içerisinde az sayıda makrofaj bulunur (38).

Granülomlar basilleri belirli bir bölgeye hapsederek birincil bir konak-savunma mekanizmasını oluşturmaktadır ancak granülom içerisinde uzun süre latent kalabilen, yeniden aktivasyon ve yayılma için fırsat kollayan basile barınak işlevi de görebilmektedir (38). Granülomların fizyopatolojisinin ve enflamatuvar durumunun anlaşılması TB tedavisi için önemlidir.

### Latent Form

TB'nin doğal seyri MTBK'nin organizma tarafından solunması, basilin replikasyonu, yayılımı ve ardından canlı basillerin fagositozu şeklindedir (63). Sürecin devamında basiller latent bir şekilde oluşan granülomların içerisinde kalabilir ve asemptomatik seyreden latent TB enfeksiyonu oluşabilir (63). MTBK'ye karşı konak yanıtında rol oynayan en etkili sitokin TNF- $\alpha$  ve sonra da IL-1 $\beta$ 'dir (63). IL-1 $\beta$  genel olarak monosit, makrofaj ve DH'den salgılanır (63). IL-1 $\beta$ 'nin granülom oluşumunu da desteklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (63).

Basillerin makrofajlar içinde veya hücre dışında granülomlar içinde tutulması basilin replikasyonunu sınırlar ve doku yıkımını kontrol ederek patojen ile konakçı arasında denge sağlanmış olur (64). Fagosite edilmeyen basillerin biyofilm tipi bir ortamda aktif kalabildikleri ve böylece konak savunmasından kurtulabildikleri gözlemlenmiştir (64). Bu durum için latent değil persiste (kalıcı) enfeksiyon terimi önerilmektedir (64,65).

### MTBK'nin İmmün Sistemden Kaçış Mekanizmaları

MTBK binlerce yıldır süregelen konak-patojen ilişkisi sayesinde konak bağışıklık sisteminden kaçacak mekanizmalar üreterek evrimleşmiştir. İmmün sistemden kaçış mekanizmaları sayesinde TB basili, konakta aktif hastalığa sebep olabilir veya latent olarak kalabilir (39).

Doğal bağışıklık yanıtı yukarıda da bahsedilen PDD'lerin aktivasyonu ile başlamaktadır. Bu reseptörler doğal bağışıklık sisteminde rol alan fagositik hücreler tarafından MTBK'nin tanınmasında, fagosite edilmesinde ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli programlanmış hücre ölüm mekanizmalarının başlatılmasına katkıda bulunur (39). Bu kısımda MTBK'nin reseptör sinyallerinden kaçışı, fagolizozom oluşumunun engellenmesi, otofajiden kaçış ve diğer edinsel yanıt mekanizmalarından kaçış stratejilerinden bahsedilecektir.

### TLR Sinyalinden Kaçış

Makrofajlarda bulunan TLR'ler ve MTBK'nin yüzey yapısında bulunan 19-kDa lipoprotein gibi birçok farklı lipoprotein ve lipoglikan parçasını tanıyabilirler (66). MTBK genomu tarafından 99 farklı TLR2 agonisti özelliğinde lipoprotein kodlandığı düşünülmektedir (67). Mikobakteriyel proteinler tarafından TLR2 aracılığı ile aktive edilen makrofajlar, TNF gibi proenflamatuvar sitokinler üretirler. MTBK yüzeyinde bulunan PIM'ler TLR2 agonisti olarak işlev görür (67). TLR2 polimorfizminin tüm olgularda olmamakla birlikte akciğer TB'ye karşı artan duyarlılıkla ilişkisi saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda TB basilinin TLR2 yolunu konakta hastalık oluşturmak ve latensite elde etmek için kullandığı görülmüştür (39). MTBK'nin genomik DNA'sı TLR9 için agonist etkiye sahiptir ve yapılan hayvan deneylerinde TLR2/TLR9 reseptörlerinde polimorfizm olan farelerin MTBK ile enfeksiyona daha duyarlı olduğu gözlemlenmiştir (67).

### NLR Sinyalinden Kaçış

Uzun yıllar boyunca konakçı fagositik hücreleri tarafından fagosite edildikten sonra TB basilinin hücre içerisinde endozomal bir vezikül içerisinde kaldığına ve yaşam döngüsü boyunca herhangi bir aşamada sitozole erişim kazanmadığına inanılmaktadır (39). Yapılan son çalışmalarda elektron mikroskop görüntüleri ile enfekte DH'lerden ESAT-6'ya bağımlı ESX-1 sistemi sayesinde basilin fagolizozomlardan sitoplazmaya kaçtığı kanıtlanmıştır (68). Sitozolda bulunan NLR'ler de bu mekanizma içerisinde yer alır (68). Spesifik olarak NOD2 mikobakteriyeye ait peptidoglikanın MDP parçalarını algılar ve otofajiden enflamatuvar sitokin üretimine kadar değişen hücre tepkileri tetikler (69). Birçok bakteri tarafından üretilen N-asetillenmiş MDP yerine TB basilleri modifiye N-glikolil MDP varyantı geliştirmiştir (39). Bu yapısal farklılık, mikobakteriyel MDP'nin, alternatif bir reseptör etkileşimli protein kinaz-2 (RIP2) ve interferon düzenleyici faktör-5 (IRF5) yolu aracılığıyla makrofajlarda tip I IFN üretimini tetiklediği, Tip I IFN'nun da konakçı bağışıklığını korumada önemli olan IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  salgılanmasını antagonize ettiği bildirilmektedir (39).

### Fagolizozom Oluşumunun Engellenmesi

ESAT-6 ve ATP1/2 (sekresyon ATPase1/2, salgılanan secA1/2 proteini) gibi bakteriyel proteinler, vakuolar ATP ve GTP enzimlerinin birikmesini önleyerek, pH'ı düşürüp fagolizozom oluşumunu olumsuz etkilemektedir (38). MTBK konakçı fagozom membranından koronin 1 olarak adlandırılan proteinin ekspresyonunu artırarak lizozomlar ile fagozomun birleşmesini engellemeye çalışır (38). Yapılan çalışmalarla NF- $\kappa$ B'nin lizozomal enzimlerin fagozomlara salınımını etkileyerek patojenlerin

öldürülmesini düzenlediği gösterilmiştir (38). Fagolizozom oluşumu enfeksiyon sırasında NF- $\kappa$ B tarafından indüklenir, ancak basil NF- $\kappa$ B salgılanmasını baskılayarak fagolizozom oluşumuna engel olmaktadır (38).

DC-SIGN, basil yüzey antijeni ManLAM'yi tanıyıp bağlanarak fagositoz sürecini gerçekleştirmektedir. Ancak bazen şaşırtıcı şekilde DC-SIGN'nin ManLAM ile birleşimi DH olgunlaşmasının inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır (38).

### Apoptoz ve Otofajinin İnhibisyonu

TB enfeksiyonunda konakçı hücrelerin apoptozu esas olarak MTBK'nin virülansı ile ilişkilidir. Apoptozun gerçekleşmesi için TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF $\beta$  ve IL-6, IL-12, IL-4 ve IL-10'u içeren yolakların düzenlenmesi gerekmektedir (38). MTBK ile enfekte olan makrofajların; apoptoz, nekroz veya hayatta kalma seçenekleri bulunmaktadır (38). Apoptoz; enfeksiyonun erken evresinde makrofajların TB basiline karşı ana savunma mekanizmasıdır (38). Apoptotik hücreler edinsel bağışıklığı artırmak için DH'lere antijen sunumunu, bakterilerin üremesinin kontrolünü sağlamaktadır (38). Otofaji; doğal ve edinsel bağışıklık tarafından uyarılan, gereksiz materyallerin uzaklaştırılmasından ve fonksiyonel olmayan sitoplazmik bileşenlerin (proteinler, lipidler ve organeller) lizozomlar yoluyla parçalanmasından sorumlu olan homeostatik bir mekanizmadır (38). MTBK'nin kord faktörü ve sodyum sülfat, makrofajların apoptozunu indükler ve enfeksiyona karşı koruyucu bağışıklık tepkisi üretmeye teşvik eder (38).

### Granülom Oluşumu Sayesinde Bağışıklıktan Kaçış Mekanizması

Son on yılda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, granülomun rolü konakçıyı koruyucu yapıdan çok mikobakteriyel yayılıma büyük ölçüde fayda sağlayan bir yapıdır (61). Enfeksiyonun başlangıcında TB basili granülom oluşumunu sağlayabilmek için enflamatuvar özelliklere sahip ortam oluşmasını teşvik eder, ancak sonrasında hayatta kalabilmek için bu durumu tersine çevirmesi gerekmektedir. Basil bu mekanizmayı önemli bir virülans faktörü olan ESAT-6 sayesinde gerçekleştirmektedir (60). ESAT-6 başlangıçta M0 fenotipte olan makrofajların IL-6, IL-12 ve TNF- $\alpha$  üreten enflamatuvar özellikteki M1 fenotipe dönüşmesini uyarır (60). Daha sonra IL-10 üretimini uyararak inhibitör özellikte M2 fenotipe dönüşümünü indükleyerek çoğalmak için kendine uygun ortam sağlamaktadır (60).

Granülom yapısında bulunan fibroblastlar, IFN- $\alpha$  tarafından aktive edildikten sonra CD4<sup>+</sup> T hücrelerine antijen sunmak için MHC sınıf II'yi ekspres eder, ancak bu hücreler antijen sunumu için yetersiz kalırlar (38). MTBK fibroblastları enfekte ederek Th hücrelerinden

kaçabilir (38). Kaçış mekanizmasından sorumlu bir başka faktör ise MTBK'nin PE\_PGRS47 proteindir (*Rv2741* geni tarafından ifade edilir) (70). Bu protein TB basili ile enfekte olmuş DH'ler tarafından MHC sınıf II aracılı antijen sunumunu inhibe ederek otofajiyi baskılar ve basilin doğal ve edinsel bağışıklık mekanizmalarından kaçmasına yardımcı olur (70).

### Oksidatif Stres, Reaktif Oksijen ve Reaktif Azot Ara Maddelerinin İnhibisyonu

Oksidatif stres, hücrede hasara sebep olan bir pro/antioksidan denge bozukluğudur. Oksidatif stres DNA bazlarının yapısını bozarak, protein oksidasyonunu ve lipid peroksidasyonunu artırarak patojen mikroorganizmada hasara sebep olur (38). TB basiline latensitesinin sağlanması için inhibe edilmesi gereken mekanizmalar arasında oksidatif stres, reaktif oksijen ve reaktif azot ara maddelerinin inhibisyonu yer almaktadır. Basillerin makrofajlar tarafından fagositositozu sonucu makrofajlar reaktif oksijen ve nitrojen radikallerini üretir. Benzer bir şekilde polimorfonükleer nötrofiller (PMN'ler) MTBK'ye karşı savunmada anahtar rol oynayan hücrelerdir ve PMN'ler tarafından üretilen ROS'ler basile karşı kullanılan savunma stratejilerinden biridir (71). *p38* geninin aktivasyonu hücrede oksijen radikallerinin üretilmesini sağlar, MTBK *p38* aktivasyonu yoluyla ROS oluşumunu sağlayan sinyal mekanizmalarını yüksek düzeyde tetikleyerek PMN hücrelerin apoptozunu indükler ve hücre ölümüne sebep olur (71). Basilin hücre duvar yapısı ve yüzeyinde bulunan fosfolipaz D, ROS'nin etkisini engellemeye yardımcı olur (72). Histon benzeri özelliklere sahip bir MTBK proteini *Lsr2* ise basilin reaktif oksijen ara ürünlerinden korunmasını sağlamaktadır (72).

### Sonuç

MTBK'nin moleküler yapısı, mikroorganizma-konak etkileşimleri üzerindeki araştırma sonuçları her gün bizleri şaşırtmaya, inanılmaz özelliklere sahip ve son derece başarılı patojen olduklarını düşündürmeye devam etmektedir. Basilin hücre duvarında bulunan komponentlerin insan hücrelerinden farklı olması bu yapıyı tedavide kullanılabilir mükemmel bir hedef haline getirmektedir. Hücre duvar sentezinin moleküler mekanizmalarını anlamaya yönelik yapılan çalışmaların yeni kemoterapötik ajanların geliştirilmesine katkı sağlayacağını umuyoruz. Son yıllarda TB hastalığının immüno-patogenez mekanizmaları üzerindeki moleküler düzeydeki araştırmalar sayesinde hastalığın eliminasyonunu/eradikasyonunu önümüzdeki on yıllarda hayal edebiliriz. Ancak halen aydınlatılması gereken birçok mekanizma bulunmaktadır. Son yıllarda doğal ve edinsel bağışıklığın mekanizmalarının araştırılması için kullanılan hayvan modelleri sayesinde hastalığın aktif veya latent formunun

oluşumunun nedenleri daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır. Doğal bağışıklık yanıtının hepsi ve antijene özgü adaptif T hücre yanıtı MTBK'nin kontrolüne katkı sağlamaktadır. Bu mekanizmaları tam anlamıyla bilmek gelecekte yeni aşılarda ve aşılama stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayarak TB'yi elimine etme çabalarımızda bize yol gösterecektir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunda olan ve editörler kurulunda olmayan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Konsept: G.A., G.Y., Dizayn: G.A., G.Y., Veri Toplama veya İşleme: G.A., G.Y., Analiz veya Yorumlama: G.A., G.Y., Literatür Tarama: G.A., G.Y., Yazan: G.A., G.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

#### Kaynaklar

- Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2020;67:295-311.
- Albutti A. An integrated computational framework to design a multi-epitopes vaccine against *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Rep.* 2021;11:1-18.
- Geneva: World Health Organization; <https://www.who.int/publications/i/item/97892400370212021>. Global tuberculosis report 2021. 2021. Erişim tarihi: 15.02.2022
- Ferluga J, Yasmin H, Al-Ahdal MN, Bhakta S, Kishore U. Natural and trained innate immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunobiology.* 2020;225:151951.
- Sia JK, Rengarajan J. Immunology of mycobacterium tuberculosis infections. *Gram-Positive Pathog.* 2019;1056-86.
- Scriba TJ, Coussens AK, Fletcher HA. Human immunology of tuberculosis. *Tuberc Tuberc Bacillus Second Ed.* 2017;213-37.
- Divangahi M, Khan N, Kaufmann E. Beyond Killing *Mycobacterium tuberculosis*: Disease Tolerance. *Front Immunol.* 2018;9:2976.
- McCaffrey EF, Donato M, Keren L, Chen Z, Delmastro A, Fitzpatrick MB, et al. The immunoregulatory landscape of human tuberculosis granulomas. *Nat Immunol.* 2022;23:318-29.
- Chai Q, Zhang Y, Liu CH. *Mycobacterium tuberculosis*: An adaptable pathogen associated with multiple human diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:1-15.
- Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb).* 2003;83:91-7.
- Maitra A, Munshi T, Healy J, Martin LT, Vollmer W, Keep NH, et al. Cell wall peptidoglycan in *Mycobacterium tuberculosis*: An Achilles' heel for the TB-causing pathogen. *FEMS Microbiol Rev.* 2019;43:548-75.
- Jankute M, Cox JA, Harrison J, Besra GS. Assembly of the Mycobacterial Cell Wall. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:405-23.
- Källenius G, Correia-Neves M, Buteme H, Hamasur B, Svenson SB. Lipoarabinomannan, and its related glycolipids, induce divergent and opposing immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* depending on structural diversity and experimental variations. *Tuberculosis (Edinb).* 2016;96:120-30.
- Briken V, Porcelli SA, Besra GS, Kremer L. Mycobacterial lipoarabinomannan and related lipoglycans: from biogenesis to modulation of the immune response. *Mol Microbiol.* 2004;53:391-403.
- Decout A, Silva-Gomes S, Drocourt D, Blattes E, Rivière M, Prandi J, et al. Deciphering the molecular basis of mycobacteria and lipoglycan recognition by the C-type lectin Dectin-2. *Sci Rep.* 2018;8:16840.
- Zhou KL, Li X, Zhang XL, Pan Q. Mycobacterial mannose-capped lipoarabinomannan: a modulator bridging innate and adaptive immunity. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8:1168-77.
- Yonekawa A, Saijo S, Hoshino Y, Miyake Y, Ishikawa E, Suzukawa M, et al. Dectin-2 is a direct receptor for mannose-capped lipoarabinomannan of mycobacteria. *Immunity.* 2014;41:402-13.
- Drennan MB, Nicolle D, Quesniaux VJ, Jacobs M, Allie N, Mpagi J, et al. Toll-like receptor 2-deficient mice succumb to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Am J Pathol.* 2004;164:49-57.
- Holzheimer M, Buter J, Minnaard AJ. Chemical Synthesis of Cell Wall Constituents of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chem Rev.* 2021;121:9554-643.
- Madacki J, Mas Fiol G, Brosch R. Update on the virulence factors of the obligate pathogen *Mycobacterium tuberculosis* and related tuberculosis-causing mycobacteria. *Infect Genet Evol.* 2019;72:67-77.
- Hunter RL, Olsen MR, Jagannath C, Actor JK. Multiple roles of cord factor in the pathogenesis of primary, secondary, and cavitary tuberculosis, including a revised description of the pathology of secondary disease. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36:371-86.
- Luque-Martin R, Mander PK, Leenen PJM, Winther MPJ. Classic and new mediators for in vitro modelling of human macrophages. *J Leukoc Biol.* 2021;109:549-60.
- Mantovani A, Sica A, Locati M. Macrophage polarization comes of age. *Immunity.* 2005;23:344-6.
- Khan A, Singh VK, Hunter RL, Jagannath C. Macrophage heterogeneity and plasticity in tuberculosis. *J Leukoc Biol.* 2019;106:275-82.
- Tan SY, Krasnow MA. Developmental origin of lung macrophage diversity. *Development.* 2016;143:1318-27.
- Corleis B, Dorhoi A. Early dynamics of innate immunity during pulmonary tuberculosis. *Immunol Lett.* 2020;221:56-60.
- Barber-Mayer KD, Barber DL. Innate and adaptive cellular immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5:1-20.
- Cohen SB, Gern BH, Delahaye JL, Adams KN, Plumlee CR, Winkler JK, et al. Alveolar Macrophages Provide an Early *Mycobacterium tuberculosis* Niche and Initiate Dissemination. *Cell Host Microbe.* 2018;24:439-446.e4.
- Rothchild AC, Olson GS, Nemeth J, Amon LM, Mai D, Gold ES, et al. Alveolar macrophages generate a noncanonical NRF2-driven transcriptional response to *Mycobacterium tuberculosis* in vivo. *Sci Immunol.* 2019;4:eaaw6693.
- Moule MG, Cirillo JD. *Mycobacterium tuberculosis* Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:65.



31. Weiss G, Schaible UE. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. *Immunol Rev.* 2015;264:182-203.
32. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LA, Netea MG, Van Crevel R. Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:405310.
33. Chai Q, Wang L, Liu CH, Ge B. New insights into the evasion of host innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:901-13.
34. Schäfer G, Jacobs M, Wilkinson RJ, Brown GD. Non-opsonic recognition of *Mycobacterium tuberculosis* by phagocytes. *J Innate Immun.* 2009;1:231-43.
35. Geurtsen J, Chedammi S, Mesters J, Cot M, Driessen NN, Sambou T, et al. Identification of mycobacterial alpha-glucan as a novel ligand for DC-SIGN: involvement of mycobacterial capsular polysaccharides in host immune modulation. *J Immunol.* 2009;183:5221-31.
36. Brown GD, Taylor PR, Reid DM, Willment JA, Williams DL, Martinez-Pomares L, et al. Dectin-1 is a major beta-glucan receptor on macrophages. *J Exp Med.* 2002;196:407-12.
37. Wagener M, Hoving JC, Ndlovu H, Marakalala MJ. Dectin-1-Syk-CARD9 signaling pathway in TB immunity. *Front Immunol.* 2018;9:1-7.
38. Zhai W, Wu F, Zhang Y, Fu Y, Liu Z. The Immune Escape Mechanisms of *Mycobacterium Tuberculosis*. *Int J Mol Sci.* 2019;20:340.
39. Goldberg MF, Saini NK, Porcelli SA. Evasion of Innate and Adaptive Immunity by *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Spectr.* 2014;2.
40. Stamm CE, Collins AC, Shiloh MU. Sensing of *Mycobacterium tuberculosis* and consequences to both host and bacillus. *Immunol Rev.* 2015;264:204-19.
41. Reiling N, Hölscher C, Fehrenbach A, Kröger S, Kirschning CJ, Goyert S, et al. Cutting edge: Toll-like receptor (TLR)2- and TLR4-mediated pathogen recognition in resistance to airborne infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol.* 2002;169:3480-4.
42. Shim TS, Turner OC, Orme IM. Toll-like receptor 4 plays no role in susceptibility of mice to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Tuberculosis (Edinb).* 2003;83:367-71.
43. van Bruggen R, Drewniak A, Jansen M, van Houdt M, Roos D, Chapel H, et al. Complement receptor 3, not Dectin-1, is the major receptor on human neutrophils for beta-glucan-bearing particles. *Mol Immunol.* 2009;47:575-81.
44. Chaurasiya SK. Tuberculosis: Smart manipulation of a lethal host. *Microbiol Immunol.* 2018;62:361-79.
45. Eklund D, Welin A, Andersson H, Verma D, Söderkvist P, Stendahl O, et al. Human gene variants linked to enhanced NLRP3 activity limit intramacrophage growth of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis.* 2014;209:749-53.
46. Welin A, Raffetseder J, Eklund D, Stendahl O, Lerm M. Importance of phagosomal functionality for growth restriction of *Mycobacterium tuberculosis* in primary human macrophages. *J Innate Immun.* 2011;3:508-18.
47. Guirado E, Schlesinger LS, Kaplan G. Macrophages in tuberculosis: friend or foe. *Semin Immunopathol.* 2013;35:563-83.
48. van der Wel N, Hava D, Houben D, Fluittsma D, van Zon M, Pierson J, et al. *M. tuberculosis* and *M. leprae* translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells. *Cell.* 2007;129:1287-98.
49. Moraco AH, Kornfeld H. Cell death and autophagy in tuberculosis. *Semin Immunol.* 2014;26:497-511.
50. Romagnoli A, Etna MP, Giacomini E, Pardini M, Remoli ME, Corazzari M, et al. ESX-1 dependent impairment of autophagic flux by *Mycobacterium tuberculosis* in human dendritic cells. *Autophagy.* 2012;8:1357-70.
51. Eklund D, Persson HL, Larsson M, Welin A, Idh J, Paues J, et al. Vitamin D enhances IL-1 $\beta$  secretion and restricts growth of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages from TB patients. *Int J Mycobacteriol.* 2013;2:18-25.
52. Kroon EE, Coussens AK, Kinnear C, Orlova M, Möller M, Seeger A, et al. Neutrophils: Innate Effectors of TB Resistance? *Front Immunol.* 2018;9:2637.
53. Seiler P, Aichele P, Bandermann S, Hauser AE, Lu B, Gerard NP, et al. Early granuloma formation after aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection is regulated by neutrophils via CXCR3-signaling chemokines. *Eur J Immunol.* 2003;33:2676-86.
54. Warren E, Teskey G, Venketaraman V. Effector Mechanisms of Neutrophils within the Innate Immune System in Response to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *J Clin Med.* 2017;6:15.
55. Barcelos W, Sathler-Avelar R, Martins-Filho OA, Carvalho BN, Guimarães TM, Miranda SS, et al. Natural killer cell subpopulations in putative resistant individuals and patients with active *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Scand J Immunol.* 2008;68:92-102.
56. Sia JK, Georgieva M, Rengarajan J. Innate Immune Defenses in Human Tuberculosis: An Overview of the Interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and Innate Immune Cells. *J Immunol Res.* 2015;2015:747543.
57. de Vallière S, Abate G, Blazevic A, Heurtz RM, Hoft DF. Enhancement of innate and cell-mediated immunity by antimycobacterial antibodies. *Infect Immun.* 2005;73:6711-20.
58. Lin PL, Flynn JL. CD8 T cells and *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Semin Immunopathol.* 2015;37:239-49.
59. Jasenosky LD, Scriba TJ, Hanekom WA, Goldfeld AE. T cells and adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *Immunol Rev.* 2015;264:74-87.
60. de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*: A Narrative Review. *Front Pediatr.* 2019;7:350.
61. Pagan AJ, Ramakrishnan L. Immunity and Immunopathology in the Tuberculous Granuloma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;5:a018499.
62. Hunter RL, Actor JK, Hwang SA, Karev V, Jagannath C. Pathogenesis of post primary tuberculosis: immunity and hypersensitivity in the development of cavities. *Ann Clin Lab Sci.* 2014;44:365-87.
63. Van Crevel R, Ottenhoff THM, Van Der Meer JWM. Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Adv Exp Med Biol.* 2003;531:241-7.
64. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Ravigliione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med.* 2015;372:2127-35.
65. Manabe YC, Bishai WR. Latent *Mycobacterium tuberculosis*-persistence, patience, and winning by waiting. *Nat Med.* 2000;6:1327-9.
66. Drage MG, Tsai HC, Pecora ND, Cheng TY, Arida AR, Shukla S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* lipoprotein LprG (Rv1411c) binds triacylated glycolipid agonists of Toll-like receptor 2. *Nat Struct Mol Biol.* 2010;17:1088-95.



67. Philips JA, Ernst JD. Tuberculosis pathogenesis and immunity. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:353-84.
68. Houben D, Demangel C, van Ingen J, Perez J, Baldeón L, Abdallah AM, et al. ESX-1-mediated translocation to the cytosol controls virulence of mycobacteria. *Cell Microbiol.* 2012;14:1287-98.
69. Juárez E, Carranza C, Hernández-Sánchez F, León-Contreras JC, Hernández-Pando R, Escobedo D, et al. NOD2 enhances the innate response of alveolar macrophages to *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *Eur J Immunol.* 2012;42:880-9.
70. Saini NK, Baena A, Ng TW, Venkataswamy MM, Kennedy SC, Kunnath-Velayudhan S, et al. Suppression of autophagy and antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis* PE<sub>33</sub> and PE<sub>39</sub>. *Nat Microbiol.* 2016;1:16133.
71. Romero MM, Balboa L, Basile JI, López B, Ritacco V, de la Barrera SS, et al. Clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* differ in their ability to induce respiratory burst and apoptosis in neutrophils as a possible mechanism of immune escape. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:152546.
72. Sao Emani C, Williams MJ, Van Helden PD, Taylor MJC, Wiid IJ, Baker B. Gamma-glutamylcysteine protects ergothioneine-deficient *Mycobacterium tuberculosis* mutants against oxidative and nitrosative stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;495:174-8.