

C.Z.U.: 616-002.5-036.65:575.191

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.34>

ROLUL FACTORULUI GENETIC ÎN DEZVOLTAREA RECIDIVEI TUBERCULOZEI

Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor. AȘMM

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: elenatudor.ifp@gmail.com

Rezumat.

Tuberculoza rămâne o problemă globală pentru sănătate, cu rate substanțiale de mortalitate la nivel mondial. Această revizuire de literatura examinează progresul actual în studierea polimorfismelor asociate cu susceptibilitatea la tuberculoză, inclusiv și studiile la nivelul genomului. De asemenea, s-a abordat și modul în care aceste descoperiri se aliniază cu polimorfismele genetice care sunt asociate cu rezistența dezvoltării tuberculozei. În pofida progreselor realizate sunt insuficiente date cu privire la rolul factorului genetic în dezvoltarea recidivei tuberculozei, evidențiind necesitatea de investigații suplimentare.

Cuvinte cheie: tuberculoză, recidivă, factor genetic, polimorfism.

Summary. The role of genetic factors in the development of tuberculosis relapse.

Tuberculosis remains a global problem for health, with substantial rates of mortality worldwide. This literature review examines the current progress in studying polymorphisms associated with tuberculosis susceptibility, including genome studies. It was also addressed how these findings align with genetic polymorphisms that are associated with resistance to developing tuberculosis. Despite the progress, there is insufficient data on the role of genetic factors in the development of tuberculosis relapse, highlighting the need for further investigations.

Keywords: tuberculosis, relapse, genetic factor, polymorphism.

Резюме. Роль генетического фактора в развитии рецидива туберкулеза.

Туберкулез остается глобальной проблемой для здоровья, со значительными показателями смертности по всему миру. В обзоре литературы рассматривается современный прогресс в изучении полиморфизмов, связанных с восприимчивостью к туберкулезу, включая полногеномные исследования. Также рассматривается вопрос о том, как эти результаты соотносятся с генетическими полиморфизмами, связанными с устойчивостью к развитию туберкулеза. Несмотря на достигнутый прогресс, данных о роли генетического фактора в развитии рецидива туберкулеза недостаточно, что подчеркивает необходимость дополнительных исследований.

Ключевые слова: туберкулез, рецидив, генетический фактор, полиморфизм.

Introducere.

Tuberculoza (TB), cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), rămâne o problemă globală de sănătate publică, cu un estimat 1 la 3 până la 1 din 4 persoane infectate de MTB [1]. Studiile genetice a susceptibilității la TB s-a dovedit a fi extrem de necesare pentru identificarea celulelor cheie, moleculelor, căilor și genelor implicate în dezvoltarea tuberculozei. Începând cu anii 1910 au fost furnizate dovezi puternice, că fiecare pas care stă la baza infecției sau bolii este controlat de factori genetici ai gazdei. Studiile de agregare familială au furnizat cele mai convingătoare dovezi. În familiile cu un pacient cu TB indice sputa pozitivă, soții cu antecedente familiale de TB s-au dovedit a dezvolta boala TB mai frecvent față cei fără astfel de antecedente [2].

Majoritatea persoanelor infectate cu *M. tuberculosis* prezintă infecție tuberculoasă și nu dezvoltă TB. Studiile epidemiologice arată că

aproximativ 5-10% dintre persoanele cu infecție tuberculoasă continuă să dezvolte TB activă în timpul vieții, acest risc scăzând cu creșterea timpului de la infecție [4, 5]. Studiile de epidemiologie moleculară au relevat că TB activă din cauza reactivării tulpinii inițiale se poate dezvolta la zeci de ani de la infecția inițială [6]. Progresia infecției la un subiect de la infecția tuberculoasă la boală TB reflectă o afectare a rezistenței gazdei la *M. tuberculosis*. Acest proces poate fi declanșat de imunodeficiența dobândită, cum ar fi infecția cu HIV sau tratamentul anti-TNF. Cu toate acestea, la subiecții fără imunodeficiență, patogeniza reactivării infecției rămâne insuficient elucidată. Există dovezi, că dezvoltarea TB este influențată de factorii genetici ai gazdei [5, 7]. Cunoștințele actuale rezultate din încercările de a identifica variantele genetice asociate cu TB indică o eterogenitate care stă la baza relației de lungă durată, în mai multe etape, dintre *M. tuberculosis* și gazda umană, prin istoria naturală a bolii TB [6, 8].

Scopul.

Studierea prin analiză și sinteză a datelor din literatura de specialitate pentru a determina rolul factorilor genetici în dezvoltarea recidivei tuberculozei.

Material și metode.

Întru realizarea scopului au fost studiate și sintetizate publicațiile științifice recente din bazele de date: PubMed, HINARI, Cochrane Library, Google Scholar, ScienceDirect.

Rezultate și discuții.

Dezvoltarea TB în durate diferite între anumite rase, etnii și familii indică o predispoziție genetică la susceptibilitatea la TB. Interacțiunile complexe ale *M. tuberculosis* cu factorii genetici de mediu și gazda joacă un rol important în dezvoltarea TB [9].

Receptorul de manoză (MR sau MRC1, sau CD206) este un membru al familiei receptori de lectină de tip C, care joacă un rol important în imunitatea înăscută [10]. MR este prezent predominant pe macrofagele alveolare și pe celulele dendritice și recunoaște structurile glicanilor care conțin manoză, fucoză și N-acetilglucoamină, care se găsesc pe celulă, pereții microorganismelor patogeni, cum ar fi micobacterii, ciuperci, paraziți [11]. MR se leagă de lipoarabinomananii acoperiți cu manoză (ManLAM), o componentă a peretelui celular al *M. tuberculosis*, încărcată în celulele prezentatoare de antigen și apoi prezentat celulelor T care joacă un rol în răspunsul imun. MR poate ajuta, de asemenea, macrofagele să fagocitizeze *M. tuberculosis* [12, 13]. Gena MRC1, care codifică MR umană, este situată pe cromozomul 10p12 și este format din 30 de exoni. Un studiu caz-control cu o populație chineză, a descoperit că un polimorfism a genei MRC1, care codifică MR, G1186A (rs34039386) este asociată cu TB și poate avea o funcție de protecție [14]. La populația moldovenească polimorfismul rs1052632 genei MR1 nu este asociat cu susceptibilitate sau protecție TB [15].

O proteină transmembranară de tip II exprimată predominant pe celulele dendritice, este DC-SIGN (CD209), care e indusă în macrofagele alveolare de *M. tuberculosis*, mediază direct fagocitoza *M. tuberculosis* de către DC și interferează cu maturarea celulelor dendritice [15, 16]. Două polimorfisme din regiunea promotoare a DC-SIGN (-871A/G și -336A/G) au arătat asocieri semnificative cu TB la populația din Africa sub-sahariană [17, 18]. Nu s-a determinat asocieri cu TB la populația din Tunisia, India și China [19, 20].

Familia Toll-like receptor (TLR) aparține receptorilor de recunoaștere a modelelor care sunt capabili să identifice diferiți agenți patogeni, care joacă

un rol important în recunoașterea imună timpurie și răspunsul inflamator și are o mare importanță pentru răspunsurile imune înăscute și adaptative. [21].

TLR-urile sunt exprimate pe multe tipuri de celule, inclusiv celulele imune ale gazdei, servind ca mediatori critici ai răspunsului imun la o varietate de agenți patogeni, inclusiv *M. tuberculosis*. TLR-urile sunt fie exprimate pe suprafața celulei (de exemplu, TLR2 și 4), sau intracelular (de exemplu, TLR8 și 9) [22]. *M. tuberculosis* și componentele sale ale peretelui celular sunt recunoscute de mai multe TLR, inclusiv TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10 [23-28]. Variațiile genetice, în special, cele care apar în secvențele care codifică domeniile de legare ale TLR, au fost frecvent analizate în studiile caz-control TB. Asocieri ale polimorfismelor genelor TLR cu susceptibilitatea la TB au fost observate în mai multe populații, inclusive în populația moldovenească [29-31]. Cu toate acestea, genele TLR sunt foarte polimorfe și diverse între diferite etnii.

Un studiu de asociere a investigat 23 de polimorfisme în cinci gene TLR (TLR1, TLR2, TLR4, TLR8, TLR9) în 729 de cazuri de TB și 487 de martori sănătoși într-o populație din Africa de Sud. Studiul a constatat că SNP-urile rs5743618G/T (TLR1) și rs3764879C/G și rs3764880A/G (TLR8) au fost asociate cu susceptibilitatea la TB, atât la bărbați, cât și la femei. SNP rs3761624A/G (TLR8) a fost asociat cu susceptibilitatea la TB numai la femei. SNP rs4833095G/A (TLR1) nu a fost asociat în mod semnificativ cu susceptibilitatea TB, însă s-a demonstrat că interacționează cu SNP rs3804100C/T și markerul microsatelit (GT)_n (TLR2), iar această interacțiune pare să influențeze susceptibilitatea TB [28]. Într-un studiu, SNP rs3764880A/G (Met1Val) în TLR8, a fost confirmat a fi asociat cu TB și cu încărcături bacteriene în populația pakistaneză [29].

Un studiu realizat în Republica Moldova (Varzari A. și coaut (2019)) a inclus 34 polimorfisme uninucleotidice (SNP) ale genelor asociate cu calea TLR și două SNP-uri ale genei ASAP1, identificate la nivelul întregului genom pentru a relata asocierea lor cu tuberculoza pulmonară la populația moldovenească. În studiu au fost incluși 272 de cazuri de TB și 251 de martori sănătoși. S-a determinat, că SNP-urile TLR9 rs352139, TLR2 rs3804099 și MYD88 rs4988453 au fost asociate cu tuberculoza pulmonară la femei, în timp ce SNP TLR8 rs3764880 a demonstrat o asociere semnificativă la bărbați. SNP-urile TLR9 rs352139 și TLR8 rs3764880 au fost asociate cu TB în grupul de pacienți cu debut tardiv a bolii (≥ 39 de ani), TLR4 rs4986790 și TLR4 rs1927906 în grupul cu debut precoce (≤ 38 de ani). După corecția pentru

teste multiple, doar SNP-urile TLR9 rs352139 și TLR2 rs3804099 în grupul de femei și SNP TLR2 rs3804099 în grupul cu debut precoce au rămas semnificative. Astfel, s-a determinat o asociere a SNP TLR8 rs3764880 cu TBP la bărbați în populația moldovenească. Polimorfismele rs3804099 (TLR2) și rs352139 (TLR9) pot fi asociate cu riscul dezvoltării TB în populația moldovenească, dar efectul lor este mai puțin consistent [30]. Varianta TLR2 R753Q influențează progresia infecției către boala TB la copii [31]. Un alt SNP exonic al TLR2 (597T/C) s-a dovedit a fi puternic asociat cu meningita TB și TB miliară în Vietnam [32].

La Populația din Republica Moldova s-a determinat o asociere statistic semnificativă a polimorfismului TLR9 (1174 C / T, rs352139) cu TB pulmonară și nici o asociere nu a fost determinată între polimorfismul TLR2 (-196 până la -174 ins / del, rs111200466) și TB pulmonară. Așadar, polimorfismul TLR9 (1174 C / T, rs352139) poate influența riscul de dezvoltare a tuberculozei pulmonare la populația Republicii Moldova [33]. Un alt studiu realizat în republica Moldova demonstrează rolul patogenetic al polimorfismului TLR2 T597C în dezvoltarea TB la populația moldovenească [34].

Velez DR, și coaut. (2010) au investigat, într-un studiu rasial diversificat, 71 de SNP de referință în cinci TLR (TLR1, -2, -4, -6 și -9) în cadrul populațiilor de cazuri de TB caucaziene, afro-americane și vest-africane din SUA. Au observat asocieri semnificative cu TB cu două variante fiecare, TLR2 (o inserție/ștergere la -196 la -174) în rasele caucaziene și africane și TLR9 poate influența riscul de dezvoltare a TB la afro-americani [35].

Mai multe studii raportează polimorfisme asociate cu TB pentru diferite TLR, inclusiv TLR1, -2, -4, -8 și -9. Zhang M, și coaut, (2019) în rezultatul investigației relației dintre polimorfismele TLR1, TLR6, MYD88 și TIRAP cu susceptibilitatea la infecția tuberculoasă și tuberculoza demonstrează o asociere semnificativă între rs5743557 a TLR1 și riscul de TB la populația adultă chineză [16].

Mhmoud NA. (2023) relatează, asociația polimorfismelor genelor TLR1 (rs5743557, rs4833095, rs5743596), TLR2 (rs5743704, rs5743708, rs3804099), TLR4 (rs49863596), (rs49863596), TLR8 (rs3764879, rs3764880), TLR9 (rs352165, rs352167, rs187084) și TLR10 (rs4129009) cu dezvoltarea tuberculozei în populația sudaneză [36].

Unele studii raportează polimorfisme asociate cu protecția împotriva TB: TLR1 (rs 5743618), TLR2 (rs5743708), TLR4 Asp299Gly, TLR4 Thr399Ile, TLR4 (rs7873784), TLR6 (rs5743810), TLR9 (rs5743836), TLR8, SNP rs3764880A/G (Met1Val),

și alela minoră A a TLR1 rs4833095 non-sinonimă, care la fel, este asociată cu protecția împotriva dezvoltării TB la populația indiană [37, 38].

Xue X., și coaut. (2016) demonstrează, că SNP-uri rs7696323, rs3804099, rs3804100 al genei TLR2 și două SNP-uri rs12377632, rs11536889 al genei TLR4 asociere cu riscul dezvoltării TB în populația tibetană chineză γ [39]. Jin X, și coaut. (2020) într-o totalizare a unui șir de studii concluzionează, că polimorfismul TLR2 Arg677Trp nu este asociat cu susceptibilitatea la TB [40].

Meyer CG. și coaut (2016) au analizat exonii genelor TLR1, TLR2 și TLR4 și molecula adaptor TIRAP într-o cohortă mare de cazuri de TB și controale din Ghana. TLR1 rs3923647 a fost asociat semnificativ cu TB în acest studiu. Asocierea a fost confirmată în continuare printr-o analiză independentă de replicare și o analiză a datelor furnizate de un studiu recent privind tuberculoza pe 533 de afro-americani. Studiul a mai indicat că TLR1 rs3923647 influențează apărarea imună împotriva TB prin modularea producției de citokină proinflamatoare IFN-γ [41]. În mod similar, asocierea polimorfismului TLR8 rs3764880 cu TB a fost confirmată la o populație pakistaneză [29]. De asemenea, un alt polimorfism în TLR8, SNP rs3764880A/G (Met1Val), a fost asociată cu protecția TB [38].

Dovezile pentru variantele genetice asociate cu TB sunt cele mai frecvente pentru TLR2, care funcționează singur sau ca heterodimer cu TLR1 sau TLR6. Zhang M I coaut. (2022) relatează că alelele minore ale rs5743808 și rs5743827 ale TLR6 sunt asociate cu risc crescut de TB, și au remarcat o asociere semnificativă între rs5743827 și riscul de TB în subgrupul masculin în populația tibetană. Pentru populația chineză tibetană, frecvența haplotipului ACGT al rs1039559-rs3775073-rs5743808-rs5743827 al TLR6 a fost semnificativ mai mare la cazurile cu TB, în timp ce haplotipul ATAC a fost semnificativ mai mare la persoanele sănătoase. Nu a fost găsită nici o asociere semnificativă în populația chineză Han. Acest studiu sugerează că variantele de TLR6 pot fi asociate cu riscul de dezvoltare a TB în populația chineză tibetană, în timp ce nu în populația chineză Han [42].

Unele studii relatează că TLR2 G2258A este asociat cu risc crescut de tuberculoză, în special la asiatici și europeni. TLR1 G1805T în populația africană și hispano-americană. TLR6 C745T este asociat cu risc scăzut de dezvoltare a [43].

Un alt studiu realizat în Republica Moldova a avut scop de a determina rolul factorului imunogenetic în dezvoltarea TB. S-a studiat 14 polimorfisme din 12 gene cheie implicate în răspunsul imun:

VDR rs7975232, VDR rs1544410, VDR rs2228570, MR1 rs1052632, TLR10 rs11096957, SLC11A1 rs2276631, IL1B rs1143643, IL10 rs1800896, IFNG rs2430561, TNF rs1800629, IRAK1 rs1059703, and FOXP3 rs2232365, au fost testate pentru asocierea lor cu tuberculoza pulmonară în 271 de cazuri TB și 251 de persoane sănătoase din focare de TB din Republica Moldova. Interacțiunile genă-genă implicate în susceptibilitatea la TB au fost analizate pentru 43 de loci genetici. Analiza polimorfismului cu un singur nucleotide (SNP) a evidențiat o asociere nominală între TNF rs1800629 și TB pulmonară (testul exact Fisher $P=0,01843$). În analiza interacțiunii în perechi, combinația genotipurilor TLR6 rs5743810 GA și TLR10 rs11096957 GT a fost asociată semnificativ cu un risc genetic crescut de TB pulmonară ($OR=2,48$, $95\% CI=1,62 \times 3$ $p=1,62 \times 3$ $p=1,62 \times 3$ $valoare Fisher=1,62-3$, semnificativ după corecția Bonferroni). Astfel, studiul realizat, este primul care identifică că, interacțiunea a două loci TLR6 rs5743810 și TLR10 rs11096957 conferă un risc semnificativ mai mare pentru dezvoltarea TB pulmonară. Datorită frecvenței înalte a combinației TLR6 rs5743810 GA–TLR10rs11096957 a genotipului GT în populația europeană, această combinație SNP poate fi un biomarker nou pentru prezicerea susceptibilității la TB [44].

În Taiwan, variantele genetice ale TLR2, TLR7 și TLR8 au fost asociate cu un risc crescut de infecție cu *M. tuberculosis* [45]. Răspunsul proinflamator puternic la infecția cu *M. tuberculosis* observat prin calea de semnalizare TLR2 este mediat prin proteinele adaptoare MyD88 și proteina adaptor care conține domeniul TIR (TIRAP) [46]. Proteina adaptor TIRAP, centrală pentru semnalizarea atât de la TLR2, cât și de la TLR4 la activarea NF- κ B, este, de asemenea, implicată în asociere cu TB. Un rol raportat al SNP S180L (975C/T) non-sinonim în TIRAP în protecția împotriva TB rezultă din atenuarea transducției semnalului TLR2 [47]. O altă variantă polimorfă (558C/T) în TIRAP, descoperită în populația vietnameză, a arătat o asociere cu meningita TB, dar nu și TB pulmonară [48]. Polimorfismele C539T și C558T ale genei TIRAP nu sunt asociate cu susceptibilitatea la TB în populația din sud-estul Chinei. Riscul de a dezvolta boala TB în această categorie de populație este asociat cu polimorfismul G286A [49].

Vitamina D (colecalfiferol) își exercită efectele prin receptorul vitaminei D (VDR) care este prezent în majoritatea celulelor imune, inclusiv macrofage, limfocitele B și T, neutrofile și DC [50]. Asocierea polimorfismelor VDR cu susceptibilitatea la TB raportată în mai multe studii În populația Indiei de Sud a raportat că genotipul TaqI „tt” se asociază cu

susceptibilitatea la TB pulmonară la pacienții de gen feminin, în timp ce genotipurile BsmI „Bb” și FokI „FF” la pacienții de gen masculin [51, 52]. În nordul Indiei, genotipurile TaqI „Tt” și „tt” sunt asociate cu meningita tuberculoasă și nu cu TB pulmonară [53]. Într-o populație indiană Gujarati care locuiesc în Londra, genotipul FokI ff a fost puternic asociat cu tuberculoza pulmonară [54]. Într-un studiu efectuat la pacienții cu tuberculoză pulmonară din Gambia, genotipul TaqI „tt” a fost asociat cu rezistența dezvoltării TB [55]. Un studiu de meta-analiză cu 29 de studii a demonstrat că homozigotul pentru alela mutantă a polimorfismului ApaI și heterozigotul pentru polimorfismul BsmI joacă un rol protector asupra dezvoltării tuberculozei la populațiile europene. Același studiu mai relatează că genotipul FokI ff este asociat cu un risc semnificativ crescut de tuberculoză în populația chineză. În populația iraniană nu a fost identificată o astfel de asociere. Deficitul de vitamina D a fost puternic asociat cu susceptibilitatea la TB [56]. Un alt studio de analiză a 32 de publicații a demonstrat că polimorfismul FokI asociat cu susceptibilitatea la TB în populația asiatică, nu a fost găsită nicio asociere la populațiile caucaziene și africane [57]. Alte studii a demonstrează asocierea polimorfismului FokI cu riscul de TB în Asia și nici o asociere în polimorfismele TaqI, BsmI și ApaI [51]. În populația din Republica Moldova nu s-a determinat asocierea polimorfismelor VDR rs7975232, VDR rs1544410, VDR rs2228570 cu susceptibilitate sau protecție TB [44].

Rețelele de citokine stabilite și menținute de macrofage în sistemul imunitar înăscut joacă un rol critic în controlul infecției cu *M. tuberculosis*. La infecție, macrofagele sunt activate pentru a produce citokine proinflamatorii, inclusiv TNF, IL-1p, IL-6, IL-12 și IL-18 și IL-10 reglator. Chemokinele relevante pentru infecția cu *M. tuberculosis* includ IL-8 (CXCL8), proteina chemoatractantă monocitară 1 (MCP-1, CCL2), RANTES (CCL5) și CXCL10 (IP-10). Rolul acestor citokine/chemokine și variațiile lor genetice în patogenia TB este important [58].

Sunt identificate nouăsprezece izoforme de citokine pentru familia TNF, care este o citokină proinflamatoare prototipică produsă de monocite, macrofage și celulele dendritice atunci când este stimulată cu micobacterii sau produse micobacteriene mediază recrutarea celulelor imune la locul infecției pentru formarea granulomului [59]. Printre diferitele populații etnice, polimorfismele genei promotoare ale TNF- α [–238 (G/A), –308 (G/A), –376 (G/A), –592 (A/C) și –819 (C/T)] nu au fost asociate cu riscul de TB la populațiile din India de Sud, China și Cambodgia [60-62]. În populațiile siciliene și

columbiene au fost identificate asociații de protecție TB în TNF- α -308 (G/A) și combinația de haplotip a polimorfismelor -308A-238G [63, 64]. Variantele TNF- α [-308 (G/A)] sunt asociate cu susceptibilitatea la TB pulmonară în populația iraniană [65]. Analiză a 18 studii care a inclus patru polimorfisme TNF- α , rs1800629G/A (-308G/A), rs1800630C/A (-863C/A), rs1799724 (-857C/T) și rs361525G/A/-2 a relevat că la toți participanții alelele „G” și „GG” ale polimorfismelor -308G/A și -238G/A au fost asociate cu riscul de dezvoltare a TB. În rezultatul analizei în rândul etniei, varianta -308G/A a fost asociată cu TB pulmonară la asiatici, în timp ce varianta -238G/A a fost asociată cu TB pulmonară la indivizii africani [66]. S-a studiat polimorfismul rs1800629 al genei TNF în populația din Republica Moldova și nu s-a identificat asociație cu susceptibilitate sau rezistență în dezvoltarea TB [44].

În rezultatul studierii asocierii cu susceptibilitatea TB a polimorfismelor asociate ale genei pentru rezistența naturală asociată proteinei 1 a macrofagului, gena NRAMP1 (codificată de gena SLC11A1) s-a relatat că mai multe polimorfisme NRAMP1 au fost asociate semnificativ cu TB pulmonară la populațiile africane și asiatice, dar nu și la populațiile de origine europeană [67]. La populația din Republica Moldova, deasemenea, nu s-a determinat asociere cu TB a polimorfismului rs2276631 genei SLC11A1 [44]. Un studiu demonstrează că alelele polimorfe comune ale NRAMP1 sunt factori de risc puternici pentru dezvoltarea TB la copiii din Texas, în mare parte de origine hispanică și africană, care nu s-a observat la adulți [68]. Aceste observații sunt în concordanță cu ipoteza conform căreia polimorfismele NRAMP1 afectează viteza de progresie de la infecție la boala TB, ținând cont de frecvența ridicată a unor alele comune la copiii cu TB, care sunt slab evidențiate în timpul maturității [69]. Studiile oferă un dovezi importante pentru rolul NRAMP1 în dezvoltarea TB, cu un efect care este eterogen în funcție de populație, setare epidemiologică și fenotipuri clinice.

IL-1 β este importantă pentru stabilirea inițială a imunității adaptive antimicrobiene, dar expresia prelungită a IL-1 β poate provoca, de asemenea, imunopatologie progresivă în timpul infecției cu *M. tuberculosis*. Polimorfismele -511, +3953 al genei IL-1 β au fost asociate cu TB pulmonară. TB extrapulmonară a fost, de asemenea, asociată cu genotipul +3953CT al genei IL-1 β [70]. Un alt locus polimorf +3962 al genei IL-1 β a fost identificat în populația macedoneană: genotipul +3962TT a fost asociat semnificativ cu susceptibilitatea la TB, în timp ce genotipul +3962CT asociat cu rezistența dezvoltării TB, sugerând un efect dominant pentru

alela T [71]. Polimorfismul rs1143643 al genei IL-1 β nu a fost asociat semnificativ cu susceptibilitatea la TB în populația moldovenească [44].

În rezultatul studierii polimorfismelor IL-2-330 T/G și +160 G/T s-a determinat că genotipul „TT” este asociat cu protecția față de tuberculoza pulmonară în populația Indiei de Sud. Combinația de haplotip de IL-2 330 G + 160 G asociată cu protecția cu TB în populația iraniană [72, 73]. Polimorfismele promotorului IL-4-590T/C, -1098G/T și -33C/T au fost studiate în populația iraniană și nu s-a determinat nicio asociere cu TB [547]. În varianta 5'UTR IL4 rs2070874(C/T), alela „T” asociată cu risc dublu de TB la indienii de nord [75]. În rezultatul studierii polimorfismelor promotorului IL-4-590C/T și VNTR în populația Indiei de Sud, s-a determinat, că -590 alela „T” asociată cu susceptibilitate și genotipul „CC” cu protecție împotriva tuberculozei pulmonare. Lipsa de asociere a fost observată în polimorfismul VNTR [72, 76].

Cu proprietăți pro- și antiinflamatoare, IL-6 este produsă precoce în timpul infecției cu micobacterie și este implicată în diferențierea macrofagelor și a celulelor T citotoxice [77].

Studiile genetice la nivel de genom a ugandezilor cu TB a relevat o legătură cu un locus de pe cromozomul 7 care conține gena IL-6, însă asocierea directă a variantelor IL-6 cu TB nu a putut fi confirmată prin cartografierea fină într-un studiu ulterior [78]. Frecvența crescută a alelei G sau a genotipului GG într-o variantă comună în regiunea promotoare a IL-6 (-174) la pacienții cu TB a fost asociată cu producția ridicată de IL-6 (5, 115), care ar fi putut promova Infecția cu *M. tuberculosis* prin inhibarea producției de alte citokine puternice, cum ar fi TNF și IL-1p [74]. La populațiile columbiene și din sudul Indiei nu a fost găsită nicio asociere semnificativă în polimorfismul promotorului IL-6 -174(G/C), în timp ce în populațiile iraniene și canadiene alelele „G” și „GG” genotipului asociat cu susceptibilitatea la TB [72, 73, 79]. Un alt studiu a raportat că combinațiile de „TT-GG” ale polimorfismelor IFN- γ +874(T/A) și IL-6-174(G/C) asociate cu riscul de tuberculoză, în timp ce combinațiile de „AA-GC” asociate cu protecție la TBC [80].

Chemokina IL-8 (CXCL8) este produsă de celulele fagocitare la stimularea cu *M. tuberculosis* sau produsele sale conducând la recrutarea celulelor inflamatorii la locul infecției [58]. Untr-un studiu s-a investigat relația dintre polimorfismul -251A/T (rs4073) al genei IL-8 și susceptibilitatea la tuberculoză pulmonară. În rezultat, nu s-a determinat nicio diferență semnificativă în frecvențele alelelor și ale genotipurilor variante în SNP rs4073 al IL-8

între pacienți și grupul de control și nicio relație semnificativă între frecvența genotipului și genul cu susceptibilitate la tuberculoză pulmonară în populația iraniană [81]. Un alt studiu, care a studiat patru SNP (rs5609111, rs4073, rs2227543, rs188973626) a genei IL8 la populația chineză, nu au fost asociate cu susceptibilitatea la TB [476]. O meta-analiză a 6 studii concluzionează că polimorfismul IL8-251A/T ar putea fi asociat cu riscul de dezvoltare a TB [83].

IL-10 este o citokină de dezactivare a macrofagelor suprimând răspunsul proinflamator. Fagocitoza *M. tuberculosis* induce producerea de IL-10 în celulele monocitare umane și potențial contribuie la persistența *M. tuberculosis* la om prin blocarea maturării fagozomilor la macrofage [84].

Polimorfismul promotor al IL-10-1082(G/A) a fost studiat la populațiile cambodgiene și siciliene, rezultatele au constatat că purtătorii alelei „A” au fost asociate cu riscul de TB, în timp ce în populația turcă combinațiile haplotip „GCC” și polimorfismele „ACC” ale IL-10-1082 G/A, -819 C/T, -592 C/A au fost asociate cu susceptibilitatea și protecția la TB [82, 85]. În populația columbiană, genotipul „AA” sa raportat a fi asociat cu TB pleurală [86]. În promotorul IL-10-819C și -592C au raportat că sunt asociate cu riscul de TB la populația turcă [73]. Un alt studiu a raportat că genotipurile „GG” și „GA” ale IL-10-1082 sunt asociate cu TB în populația indiană [86]. Diplo-tipul „AT/CC” al polimorfismelor IL-10 (1800872/1800871/1800896) este asociat cu riscul de TB într-o populație amerindiană [87, 88]. Nu a fost determinată asociere în populațiile din India de Sud, China, Turcia, Gambia, Spania și Republica Moldova [44, 71, 72, 89, 90].

IL-12 este secretată de celulele fagocitare (monocite, macrofage, neutrofile și celulele dendritice), induce producția de IFN- γ de către celulele T prin semnalizare prin receptorii IL-12 (IL-12BR1 și IL-12BR2) și promovează diferențierea celulelor T în celule Th1 și joacă rol cheie în apărarea gazdei împotriva infecției cu *M. tuberculosis* [91, 58].

Rezultate discrepante sunt raportate în rândul diferitelor populații cu privire la asociația dintre polimorfismele IL-12 și TB. Mai multe polimorfisme IL-12B în introni, promotor sau 3'-UTR s-au dovedit a fi asociate cu TB în unele studii [92, 93], alte studii nu au determinat asociație cu TB [72, 89]. Un SNP IL-12B 3'-UTR (rs3212227) a fost identificat ca factor de risc pentru TB pulmonară la populațiile de origine africană [94]. Polimorfismele din gena receptorului IL-12, IL-12RB1, sunt implicate în dezvoltarea TB la populațiile marocane și japoneze și nu la populația coreeană [95-97]. McHenry ML. și coaut. (2020) demonstrează asocierea dintre polimorfismul

rs3212227 al genei IL12B cu susceptibilitatea la TB și cu severitatea evoluției TB [98]. Soedarsono S, și coaut. (2020) au studiat asocierea dintre gradul de severitate al bolii la pacienții cu TB-MDR pulmonară cu polimorfismele cu un singur nucleotide (SNP) din gena receptorilor de tip toll (TLR) (TLR-1 – TLR- 9) la populația indoneziană. În rezultat s-a determinat, că SNP-urile TLR-1, TLR-2 și TLR-6 ale pacienților cu MDR-TB pulmonară au o asociere cu severitatea bolii. Polimorfismul TLR cu asociere semnificativă a fost prezent în TLR-1 rs5743572 în intron, TLR-2 rs3804100 în exon și TLR-6 rs5743808 în exon la pacienții cu TB-MDR pulmonară de grad sever și moderat/ușor [99].

IL-17 este o citokină proinflamatorie puternică produsă de limfocitele T activate și are un rol critic în imunopatologia TB. În timpul infecției primare cu *Mtb*, IL-17 induce expresia chemokinelor care promovează recrutarea celulelor și formarea granulomului. Un echilibru între răspunsurile Th1 și Th17 este esențial pentru controlul creșterii bacteriene și limitarea imunopatologiei. Răspunsul la producția excesivă de IL-17 poate provoca recrutarea excesivă de neutrofile și deteriorarea țesuturilor. Astfel, răspunsul imun reglat este esențial pentru a promova imunitatea anti-micobacteriană și pentru a preveni consecințele imunopatologice excesive [570]. În China, o meta-analiză efectuată pentru IL-17A rs22275913, rs3748067 și rs3819024 și polimorfismele IL-17F rs763780 în studiile caz-control, care au implicat 4.961 de pacienți TB și 5.435 de martori sănătoși au relevat că polimorfismul rs22275913 a fost asociat cu scăderea riscului de TB la caucazieni sub modelul alelic (A vs. G), modelul heterogen (AG vs. GG) și modelul domeniului (AA+AG vs. GG). Polimorfismul rs3748067 a fost asociat cu un risc crescut de tuberculoză la asiatici în cadrul modelului omogen (TT vs. CC) și model recesiv (TT vs. CT+CC) [100, 101].

Un rol decisiv în imunitatea protectoare împotriva dezvoltării tuberculozei îl joacă IL-18 - o citokină proinflamatoare implicată în inducerea IFN- γ , în mod sinergic cu IL-12. Producția de IL-18 de către macrofagele infectate cu *M. tuberculosis* este crescută prin contactul cu celulele T CD4+ activate [102].

Un studiu de meta-analiză a 5 studii caz-control, inclusiv 1293 cazuri de TB și 1724 control nu a găsit nicio dovadă pentru polimorfismele IL-18 -607C>A și -137G>C ca factori de risc pentru dezvoltarea TB [103]. Altă meta-analiză, realizată de He C și coaut. (2020) a demonstrat că polimorfismele IL-18 rs1946518 și IL-18 rs187238 pot conferi susceptibilitate la TB, în special pentru asiatici [104].

RANTES (reglat la activare, exprimat și secretat de celulele T normale/regulated upon activation, normal T-cell expressed, and secreted) (CCL5) este un membru al subfamiliei de chemokine C-C, acționează ca o chemokină pentru celulele T, monocite/macrofage, eozinofile și bazofile. Infecția cu *M. tuberculosis* a macrofagelor alveolare umane induce producerea de RANTES, care reduce creșterea bacteriană intracelulară [105].

Combinăția genotipurilor RANTES -403 și In1.1, două diplotipuri GA/TT ($P < 0,001$) și GG/TC ($P < 0,0001$) au arătat o asociere puternică cu TB la populația din Hong Kong, China [106]. Polimorfismele funcționale RANTES -28C/G și -403G/A au fost asociate cu susceptibilitatea la infecția cu *M. tuberculosis* a fost determinată la populațiile tunisiene [105, 107]. Kouhpayeh H. și coaut. (2016) relatează că polimorfismul CCL5 -403G>A poate fi un factor de risc pentru susceptibilitatea la TB pulmonară în populația iraniană [108].

Au fost studiate (Varzari A. și coaut., 2018) polimorfismele funcționale ale chemokinelor CCL5, CCL2 și CXCL8 în vederea asocierii lor cu TB pulmonară în populația moldovenească. În studiu au fost incluși 250 de pacienți cu TB și 184 persoane sănătoase. În rezultatul studierii polimorfismelor CCL5 -403G/A (rs2107538), CCL5 In1.1T/C (rs2280789), CCL2 -2518A/G (rs1024611) și 25CXCL8 /T (rs4073) niciuna dintre variantele analizate nu s-a dovedit a fi asociate semnificativ cu susceptibilitatea la TB pulmonară. Cu toate acestea, polimorfismul CCL5 In1.1T/C a fost asociat semnificativ cu TB cu debut precoce la pacienții mai tineri de 30 de ani (model dominant, cota de cote [OR] = 3,01, $p = 0,0046$) sau mai tineri de 40 de ani (model dominant, OR = 2.17, $p = 0.0099$), iar analiza efectuată numai de caz a demonstrat că purtătorii de alele C CCL5 In1.1T/C au prezentat un debut mai devreme al TB decât homozigoții TT (36,14 ani față de 40,13 ani, $p = 0,0065$). S-a observat o semnificație nominală pentru o asociere între incidența TB și cele opt genotipuri pereche din cohorta totală de pacienți ($0,017 < p < 0,05$) și polimorfismul CCL2 -2518A/G în rândul bărbaților (model dominant, OR = 0,55, $p = 0,041$; model log-aditiv, OR = 0,57, $p = 0,018$). Astfel, polimorfismul CCL5 In1.1T/C poate modula riscul de tuberculoză pulmonară cu debut precoce și polimorfismul CCL2-2518A/G s-a dovedit a avea un efect slab specific de gen asupra riscului dezvoltării TB la bărbați [109].

IFN- γ este o citokină de tip Th1 care joacă un rol important în infecțiile cu *Mtb* [58]. O meta-amaliză efectuată de către Antony BS. și coaut. (2023) relatează asocierea polimorfismelor rs1861494 și

rs2069718 ale genei IFN cu infecția TB [110]. Unele studii demonstrează asociere cu protecția împotriva tuberculozei la populațiile siciliene și sud-africane a polimorfismului intron al IFN- γ +874A/T, alela „T” și genotipul „TT”, în timp ce sunt asociate cu susceptibilitatea la populația pakistaneză [111-113]. Un defect genetic în producerea primului intron de interferon-gamma (+874 T/A) este asociat cu iscrescut de dezvoltare a tuberculozei la populația spaniolă, și genotipul „AA” la populația din Hong Kong, China [114, 115]. Un studiu de meta-analiză din Brazilia a raportat asocierea alelei „T” cu TB [116]. Nu s-a găsit nicio asociere la populațiile turcești, malawiene, afro-americane, caucaziene, hispanice din Africa de Vest, Indiei de Sud și chineze [72, 117, 118]. 22 de polimorfisme ale genelor au fost studiate în genele IFNGR1 și IFNGR2 în rândul pacienților coreeni cu TB, în care patru variante IFNGR1 (rs9376269C/G, rs9376268A/G, rs9376267C/T, rs56267C/T, rs562513, au fost asociate marginal cu riscul de TB, dar nu semnificativ statistic [119]. Niciun rezultat semnificativ de asociere cu TB nu s-a obținut în studierea a 20 de gene implicate în semnalizarea IFN- γ într-o populație din Africa de Vest [595], și nici la populația din Republica Moldova nu s-a determinat asociație cu TB a polimorfismului rs2430561 al genei IFNG [44].

Concluzii.

Un șir de dovezi susțin un rol aparte factorilor genetici gazdă în susceptibilitate/rezistență la tuberculoză. Variațiile de asocieri cu susceptibilitate/rezistență la tuberculoză în diferite populații argumentează necesitatea studierii factorului genetic pentru fiecare populație. Sunt insuficiente date cu privire la rolul factorului genetic în dezvoltarea recidivei tuberculozei, evidențiind necesitatea de investigații suplimentare.

Bibliografie.

1. Houben RM, Dodd PJ. *The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling*. PLoS Med. 2016;13(10):e1002152.
2. Puffer R. *Familial susceptibility to tuberculosis; its importance as a public health problem*. p. 106 Cambridge, MA: 1944. Harvard University Press.
3. Möller M, Hoal EG. *Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis*. Tuberculosis. 2010 Mar;90(2):71-83.
4. WHO. *Global Tuberculosis Report 2021*. World Health Organization. 2021, 265 p.
5. Möller M, Hoal EG. *Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis*. Tuberculosis. 2010 Mar;90(2):71-83.
6. Daya M, van der Merwe L, Gignoux CR, van Helden PD, Möller M, Hoal EG. *Using multi-way admixture mapping*

- to elucidate TB susceptibility in the South African Coloured population. *BMC Genomics*. 2014. 15:1021.
7. Du J, Li Q, Liu M, Wang Y, Xue Z, Huo F, Zhang X, et al. *Distinguishing Relapse From Reinfection With Whole-Genome Sequencing in Recurrent Pulmonary Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study in Beijing, China*. *Front Microbiol*. 2021 Dec 8;12:754352.
 8. Daya M, van der Merwe L, van Helden PD, Möller M, Hoal EG. *The role of ancestry in TB susceptibility of an admixed South African population*. *Tuberculosis*. 2014. 94: 413–420.
 9. Aravindan PP. *Host genetics and tuberculosis: Theory of genetic polymorphism and tuberculosis*. *Lung India*. 2019 May-Jun;36(3):244-252.
 10. Torrelles JB, Azad AK, Schlesinger LS. *Fine discrimination in the recognition of individual species of phosphatidyl-myo-inositol mannosides from Mycobacterium tuberculosis by C-type lectin pattern recognition receptors*. *J Immunol*. 2006 Aug 1;177(3):1805-16.
 11. East L, Isacke C. *The mannose receptor family*. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1572:364–86.
 12. Beharka AA, Crowther JE, McCormack FX. et al. *Pulmonary surfactant protein A activates a phosphatidylinositol 3-kinase/calcium signal transduction pathway in human macrophages: participation in the up-regulation of mannose receptor activity*. *J Immunol*. 2005;175:2227–36.
 13. Kang PB, Azad AK, Torrelles JB. et al. *The human macrophage mannose receptor directs Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannan-mediated phagosome biogenesis*. *J Exp Med*. 2005;202:987–99.
 14. Zhang X, Jiang F, Wei L, Li F, Liu J, Wang C, Zhao M, Jiang T, Xu D, Fan D, Sun X, Li JC. *Polymorphic allele of human MRC1 confer protection against tuberculosis in a Chinese population*. *Int J Biol Sci*. 2012;8(3):375-82.
 15. van Kooyk Y. *C-type lectins on dendritic cells: key modulators for the induction of immune responses*. *Biochem Soc Trans*. 2008 Dec;36(Pt 6):1478-81.
 16. Tailleux L, Pham-Thi N, Bergeron-Lafaurie A, et al. *DC-SIGN induction in alveolar macrophages defines privileged target host cells for mycobacteria in patients with tuberculosis*. *PLoS Med*. 2005 Dec;2(12):e381.
 17. Vannberg FO, Chapman SJ, Khor CC., et al. *CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease*. *PLoS One*. 2008 Jan 2;3(1):e1388.
 18. Barreiro LB, Neyrolles O, Babb CL, Tailleux L, et al. *Promoter variation in the DC-SIGN-encoding gene CD209 is associated with tuberculosis*. *PLoS Med*. 2006 Feb;3(2):e20.
 19. Gómez LM, Anaya JM, Sierra-Filardi E, Cadena J, Corbí A, Martín J. *Analysis of DC-SIGN (CD209) functional variants in patients with tuberculosis*. *Hum Immunol*. 2006 Oct;67(10):808-11.
 20. Zheng R, Zhou Y, Qin L, Jin R, et al. *Relationship between polymorphism of DC-SIGN (CD209) gene and the susceptibility to pulmonary tuberculosis in an eastern Chinese population*. *Hum Immunol*. 2011 Feb;72(2):183-6.
 21. Kawai T, Akira S. *The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors*. *Nat Immunol*. 2010 May;11(5):373-84.
 22. Rosenberg PS, Che A, Chen BE. *Multiple hypothesis testing strategies for genetic case-control association studies*. *Stat Med*. 2006 Sep 30;25(18):3134-49.
 23. Heldwein KA, Fenton MJ. *The role of Toll-like receptors in immunity against mycobacterial infection*. *Microbes Infect*. 2002 Jul;4(9):937-44.
 24. Jo EK, Yang CS, Choi CH, Harding CV. *Intracellular signalling cascades regulating innate immune responses to Mycobacteria: branching out from Toll-like receptors*. *Cell Microbiol*. 2007 May;9(5):1087-98.
 25. Vu A, Calzadilla A, Gidfar S, Calderon-Candelario R, Mirsaeidi M. *Toll-like receptors in mycobacterial infection*. *Eur J Pharmacol*. 2017 Aug 5;808:1-7.
 26. Kim JS, Kim YR, Yang CS. *Latest Comprehensive Knowledge of the Crosstalk between TLR Signaling and Mycobacteria and the Antigens Driving the Process*. *J Microbiol Biotechnol*. 2019 Oct 28;29(10):1506-1521.
 27. Thada S, Horvath GL, Müller MM, Dittrich N, et al. *Interaction of TLR4 and TLR8 in the Innate Immune Response against Mycobacterium Tuberculosis*. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 4;22(4):1560.
 28. Salie M, Daya M, Lucas LA et al. *Association of toll-like receptors with susceptibility to tuberculosis suggests sex-specific effects of TLR8 polymorphisms*. *Infect Genet Evol* 2015; 34: 221–229.
 29. Bukhari M, Aslam MA, Khan A., et al. *TLR8 gene polymorphism and association in bacterial load in southern Punjab of Pakistan: an association study with pulmonary tuberculosis*. *Int J Immunogenet* 2015; 42: 46–51.
 30. Varzari A, Deyneko IV, Vladei I, Grallert H, Schieck M, Tudor E, Illig T. *Genetic variation in TLR pathway and the risk of pulmonary tuberculosis in a Moldavian population*. *Infect Genet Evol*. 2019 Mar;68:84-90.
 31. Dalgic N, Tekin D, Kayaalti Z, Soylemezoglu T, et al. *Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene from infection to disease in pediatric tuberculosis*. *Hum Immunol*. 2011 May;72(5):440-5.
 32. Thuong NT, Hawn TR, Thwaites GE, et al. *A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis*. *Genes Immun*. 2007 Jul;8(5):422-8.
 33. Varzari A., Suruceanu I., Axentii E., Corloteanu A., Vladei I., Tudor E. *Analiza asocierii polimorfismelor TLR2 (-196 până la -174 ins / del) și TLR9 (1174 C / T) cu tuberculoza pulmonară în populația Moldovei*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr. 3(63), pp. 112-115. ISSN 1857-0011.
 34. Varzari A., Tudor E., Suruchanu I., Vladei I., Korlotyanu A., A., Aksentiy E., Illig T. *Association of gene TRL2 polymorphism with pulmonary tuberculosis in the population of Moldova*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, nr. 6(96), p. 65.
 35. Velez DR, Wejse C, Stryjewski ME, et al. *Variants in toll-like receptors 2 and 9 influence susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians, African-*

- Americans, and West Africans. *Hum Genet.* 2010 Jan;127(1):65-73.
36. Mhmoud NA. *Association of Toll-like Receptors 1, 2, 4, 6, 8, 9 and 10 Genes Polymorphisms and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis in Sudanese Patients.* *Immunotargets Ther.* 2023 Apr 6;12:47-75.
 37. Varshney D, Singh S, Sinha E, Mohanty KK, Kumar S, Kumar Barik S, Patil SA, Katara P. *Systematic review and meta-analysis of human Toll-like receptors genetic polymorphisms for susceptibility to tuberculosis infection.* *Cytokine.* 2022 Apr;152:155791.
 38. Dittrich N, Berrocal-Almanza LC, Thada S, Goyal S, et al. *Toll-like receptor 1 variations influence susceptibility and immune response to Mycobacterium tuberculosis.* *Tuberculosis.* 2015 May;95(3):328-35.
 39. Xue X., Qiu Y., Jiang D., Jin T., et al. *The association analysis of TLR2 and TLR4 gene with tuberculosis in the Tibetan Chinese population.* *Oncotarget.* 2017; 8: 113082-113089
 40. Jin X, Yin S, Zhang Y, Chen X. *Association between TLR2 Arg677Trp polymorphism and tuberculosis susceptibility: A meta-analysis.* *Microb Pathog.* 2020 Jul;144:104173.
 41. Meyer CG, Reiling N, Ehmen C, et al. *TLR1 Variant H305L Associated with Protection from Pulmonary Tuberculosis.* *PLoS One.* 2016 May 23;11(5):e0156046
 42. Zhang M, Chen G, He JQ. *Variants of Toll-like receptor 6 associated with tuberculosis susceptibility in the Chinese Tibetan population.* *Microb Pathog.* 2022 Jan;162:105208.
 43. Zhang Y, Jiang T, Yang X, Xue Y, et al. *Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis.* *PLoS One.* 2013 May 14;8(5):e63357.
 44. Varzari A, Deyneko IV, Tudor E, Grallert H, Illig T. *Synergistic effect of genetic polymorphisms in TLR6 and TLR10 genes on the risk of pulmonary tuberculosis in a Moldavian population.* *Innate Immun.* 2021 Jul;27(5):365-376.
 45. Lai YF, et al. *Functional polymorphisms of the TLR7 and TLR8 genes contribute to Mycobacterium tuberculosis infection.* *Tuberculosis.* 2016;98:125-31.
 46. Rosenberg PS, Che A, Chen BE. *Multiple hypothesis testing strategies for genetic case-control association studies.* *Stat Med.* 2006 Sep 30;25(18):3134-49.
 47. Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, et al. *A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis.* *Nat Genet.* 2007 Apr;39(4):523-8.
 48. Hawn TR, Dunstan SJ, Thwaites GE, et al. *A polymorphism in Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningial tuberculosis.* *J Infect Dis.* 2006 Oct 15;194(8):1127-1134.
 49. Zhang YX, Xue Y, Liu JY, Zhao MY, et al. *Association of TIRAP (MAL) gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis in a Chinese population.* *Genet Mol Res.* 2011 Jan 4;10(1):7-15.
 50. Baeke F, Korf H, Overbergh L, van Etten E, et al. *Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxy1,25(OH)2D3 in the immune system.* *J Steroid Biochem Mol Biol.* (2010) 121:221-7.
 51. Lee YH, Song GG. *Vitamin D receptor gene FokI, TaqI, BsmI, and ApaI polymorphisms and susceptibility to pulmonary tuberculosis: a meta-analysis.* *Genet Mol Res.* (2015) 14:9118-29.
 52. Selvaraj P, Chandra G, Kurian SM, Reetha AM, Narayanan P. R. *Association of vitamin D receptor gene variants of Bsm, I, ApaI and FokI polymorphisms with susceptibility or resistance to pulmonary tuberculosis.* *Curr Sci.* (2003) 84:1564-8.
 53. Zhao Y, Bu H, Hong K, Yin H, Zou YL, et al. *Genetic polymorphisms of CCL1 rs2072069 G/A and TLR2 rs3804099 T/C in pulmonary or meningial tuberculosis patients.* *Int J Clin Exp Pathol.* (2015) 8:12608-20.
 54. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, et al. *Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study.* *Lancet* (2000) 355:618-21.
 55. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, et al. *Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene.* *J Infect Dis.* (1999) 179:721-24.
 56. Rashedi J, Asgharzadeh M., Moaddab S. R., Sahebi L., Khalili M., et al. *Vitamin D receptor gene polymorphism and vitamin d plasma concentration: correlation with susceptibility to tuberculosis.* *Adv Pharm Bull* 4(Suppl. 2): 2014, 607-11.
 57. Huang SJ, Wang XH, Liu ZD, Cao WL, Han Y, Ma AG, Xu SF. *Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis.* *Drug Des Devel Ther.* 2016 Dec 28;11:91-102.
 58. Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A, Khader SA. *Cytokines and Chemokines in Mycobacterium tuberculosis Infection.* *Microbiol Spectr.* 2016 Oct;4(5):10.1128/microbiolspec.
 59. Reichler MR, Hirsch C, Yuan Y, Khan A, et al. *Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium Task Order 2 Team. Predictive value of TNF-α, IFN-γ, and IL-10 for tuberculosis among recently exposed contacts in the United States and Canada.* *BMC Infect Dis.* 2020 Jul 31;20(1):553.
 60. Wu F, Qu Y, Tang Y, Cao D, Sun P, Xia Z. *Lack of association between cytokine gene polymorphisms and silicosis and pulmonary tuberculosis in Chinese iron miners.* *J Occup Health.* 2008;50(6):445-54.
 61. Selvaraj P, Sriram U, Mathan Kurian S, Reetha AM, Narayanan PR. *Tumour necrosis factor alpha (-238 and -308) and beta gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis: haplotype analysis with HLA-A, B and DR genes.* *Tuberculosis.* 2001;81(5-6):335-41.
 62. Delgado JC, Baena A, Thim S, Goldfeld AE. *Ethnic-specific genetic associations with pulmonary tuberculosis.* *J Infect Dis.* 2002 Nov 15;186(10):1463-8.
 63. Scola L, Crivello A, Marino V, Gioia V, et al. *IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis: implication for*

- ageing and life span expectancy. *Mech Ageing Dev.* (2003) 124:569–72.
64. Correa PA, Gomez LM, Cadena J, Anaya JM. *Autoimmunity and TB. Opposite association with TNF polymorphism.* *J Rheumatol.* (2005) 32:219–24.
 65. Jafari M, Nasiri MR, Sanaei R, Anoosheh S, et al. *The NRAMP1, VDR, TNF-alpha, ICAM1, TLR2 and TLR4 gene polymorphisms in Iranian patients with pulmonary tuberculosis: A case-control study.* *Infect Genet Evol.* (2016) 39:92–8.
 66. Yi YX, Han JB, Zhao L, Fang Y, Zhang YF, Zhou GY. *Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism contributes to pulmonary tuberculosis susceptibility: evidence from a meta-analysis.* *Int J Clin Exp Med.* (2015) 8:20690–700.
 67. Li X, Yang Y, Zhou F, Zhang Y, Lu H, Jin Q, Gao L. *SLC11A1 (NRAMP1) polymorphisms and tuberculosis susceptibility: updated systematic review and meta-analysis.* *PLoS One.* 2011 Jan 25;6(1):e15831.
 68. Malik S, Abel L, Tooker H, Poon A, et al. *Alleles of the NRAMP1 gene are risk factors for pediatric tuberculosis disease.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Aug 23;102(34):12183–8.
 69. Alcaïs A, Quintana-Murci L, Thaler DS, Schurr E, Abel L, Casanova JL. *Life-threatening infectious diseases of childhood: single-gene inborn errors of immunity?* *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Dec;1214:18–33.
 70. Mao X, Ke Z, Liu S, Tang B, Wang J, Huang H, Chen S. *IL-1β+3953C/T, -511T/C and IL-6 -174C/G polymorphisms in association with tuberculosis susceptibility: A meta-analysis.* *Gene.* 2015 Nov 15;573(1):75–83.
 71. Trajkov D, Trajchevska M, Arsov T, et al. *Association of 22 cytokine gene polymorphisms with tuberculosis in Macedonians.* *Indian J Tuberc.* 2009 Jul;56(3):117–31.
 72. Selvaraj P, Alagarasu K, Harishankar M, et al. *Cytokine gene polymorphisms and cytokine levels in pulmonary tuberculosis.* *Cytokine.* 2008 Jul;43(1):26–33.
 73. Akgunes A, Coban AY, Durupinar B. *Human leucocyte antigens and cytokine gene polymorphisms and tuberculosis.* *Indian J Med Microbiol.* 2011 Jan-Mar;29(1):28–32.
 74. Amirzargar AA, Rezaei N, Jabbari H, et al. *Cytokine single nucleotide polymorphisms in Iranian patients with pulmonary tuberculosis.* *Eur Cytokine Netw.* 2006 Jun;17(2):84–9.
 75. Abhimanyu; Bose M, Jha P. *Indian Genome Variation Consortium. Footprints of genetic susceptibility to pulmonary tuberculosis: cytokine gene variants in north Indians.* *Indian J Med Res.* 2012 May;135(5):763–70.
 76. Vidyarani M, Selvaraj P, Prabhu Anand S, et al. *Interferon gamma (IFNgamma) & interleukin-4 (IL-4) gene variants & cytokine levels in pulmonary tuberculosis.* *Indian J Med Res.* 2006 Oct;124(4):403–10.
 77. Singh PP, Goyal A. *Interleukin-6: a potent biomarker of mycobacterial infection.* *Springerplus.* 2013 Dec 21;2:686.
 78. Baker AR, Zalwango S, Malone LL, et al. *Genetic susceptibility to tuberculosis associated with cathepsin Z haplotype in a Ugandan household contact study.* *Hum Immunol.* 2011 May;72(5):426–30.
 79. Larcombe LA, Orr PH, Lodge AM, et al. *Functional gene polymorphisms in canadian aboriginal populations with high rates of tuberculosis.* *J Infect Dis.* 2008 Oct 15;198(8):1175–9.
 80. Ansari A, Hasan Z, Dawood G, Hussain R. *Differential Combination of Cytokine and Interferon-γ +874 T/A Polymorphisms Determines Disease Severity in Pulmonary Tuberculosis.* *PLoS ONE,* 2011, 6(11): e27848.
 81. Roodposhti S., Motalleb G., Nikokar I. *Rs4073 single nucleotide polymorphism of interleukin-8 (CXCL8/IL-8) and susceptibility to pulmonary tuberculosis in Gilan, Northern Iran.* *Gene Reports.* 2018, (11):127–130.
 82. Ma Y, Liu YH, Zhang ZG, Wang L, et al. *Interleukin 8 Gene Polymorphisms Are Not Associated with Tuberculosis Susceptibility in the Chinese Population.* *Biomed Environ Sci.* 2016 Feb;29(2):158–61.
 83. Hu Q, Hua H, Zhou L, Zou X. *Association between interleukin-8 -251A/T polymorphism and the risk of tuberculosis: A meta-analysis.* *J Int Med Res.* 2020 May;48(5):300060520917877.
 84. O’Leary S, O’Sullivan MP, Keane J. *IL-10 blocks phagosome maturation in mycobacterium tuberculosis-infected human macrophages.* *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Jul;45(1):172–80.
 85. Scola L, Crivello A, Marino V, et al. *IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis: implication for ageing and life span expectancy.* *Mech Ageing Dev.* 2003 Apr;124(4):569–72.
 86. Henao MI, Montes C, Paris SC, García LF. *Cytokine gene polymorphisms in Colombian patients with different clinical presentations of tuberculosis.* *Tuberculosis (Edinb).* 2006 Jan;86(1):11–9.
 87. Meenakshi P, Ramya S, Shruthi T, et al. *Association of IL-1β +3954 C/T and IL-10-1082 G/A cytokine gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis.* *Scand J Immunol.* 2013 Jul;78(1):92–7.
 88. Lindenau JD, Guimarães LS, Friedrich DC, et al. *Cytokine gene polymorphisms are associated with susceptibility to tuberculosis in an Amerindian population.* *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Aug;18(8):952–7.
 89. Prabhu Anand S, Selvaraj P, Jawahar MS, et al. *Interleukin-12B & interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis.* *Indian J Med Res.* 2007 Aug;126(2):135–8.
 90. Ates O, Musellim B, Ongen G, Topal-Sarikaya A. *Interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in tuberculosis.* *J Clin Immunol.* 2008 May;28(3):232–6.
 91. Vacaflores A, Freedman SN, Chapman NM, Houtman JC. *Pretreatment of activated human CD8 T cells with IL-12 leads to enhanced TCR-induced signaling and cytokine production.* *Mol Immunol.* 2017 Jan;81:1–15.
 92. Freidin MB, Rudko AA, Kolokolova OV, et al. *Association between the 1188 A/C polymorphism in*

- the human IL12B gene and Th1-mediated infectious diseases.* Int J Immunogenet. 2006 Jun;33(3):231-2.
93. Morahan G, Kaur G, Singh M, et al. *Association of variants in the IL12B gene with leprosy and tuberculosis.* Tissue Antigens. 2007 Apr;69 Suppl 1:234-6.
 94. Morris GA, Edwards DR, Hill PC, Wejse C, et al. *Interleukin 12B (IL12B) genetic variation and pulmonary tuberculosis: a study of cohorts from The Gambia, Guinea-Bissau, United States and Argentina.* PLoS One. 2011 Feb 9;6(2):e16656.
 95. Remus N, El Baghdadi J, Fieschi C, et al. *Association of IL12RB1 polymorphisms with pulmonary tuberculosis in adults in Morocco.* J Infect Dis. 2004 Aug 1;190(3):580-7.
 96. Kusuvara K, Yamamoto K, Okada K, et al. *Association of IL12RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes.* Int J Immunogenet. 2007 Feb;34(1):35-44.
 97. Lee HW, Lee HS, Kim DK, et al. *Lack of an association between interleukin-12 receptor beta1 polymorphisms and tuberculosis in Koreans.* Respiration. 2005 Jul-Aug;72(4):365-8.
 98. McHenry ML, Bartlett J, Igo RP Jr, et al. *Interaction between host genes and Mycobacterium tuberculosis lineage can affect tuberculosis severity: Evidence for coevolution?* PLoS Genet. 2020 Apr 30;16(4):e1008728.
 99. Soedarsono S, Amin M, Tokunaga K, et al. *Association of disease severity with toll-like receptor polymorphisms in multidrug-resistant tuberculosis patients.* Int J Mycobacteriol. 2020 Oct-Dec;9(4):380-390.
 100. Torrado E, Cooper AM. *IL-17 and Th17 cells in tuberculosis.* Cytokine Growth Factor Rev. 2010 Dec;21(6):455-62.
 101. Yu ZG, Wang BZ, Li J, et al. *Association between interleukin-17 genetic polymorphisms and tuberculosis susceptibility: an updated meta-analysis.* Int J Tuberc Lung Dis. 2017 Dec 1;21(12):1307-1313.
 102. Schneider BE, Korbel D, Hagens K, et al. *A role for IL-18 in protective immunity against Mycobacterium tuberculosis.* Eur J Immunol. 2010 Feb;40(2):396-405.
 103. Zhen LB, Sun YP, Chen YY, Yin LS. *IL-18 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis.* Afr Health Sci. 2019 Mar;19(1):1311-1320.
 104. He C, Liu L. *Associations of polymorphisms in IL-6 and IL-18 with tuberculosis: Evidence from a meta-analysis.* Microb Pathog. 2020 Feb;139:103823.
 105. Saukkonen JJ, Bazydlo B, Thomas M, et al. *Beta-chemokines are induced by Mycobacterium tuberculosis and inhibit its growth.* Infect Immun. 2002 Apr;70(4):1684-93.
 106. Chu SF, Tam CM, Wong HS, et al. *Association between RANTES functional polymorphisms and tuberculosis in Hong Kong Chinese.* Genes Immun. 2007 Sep;8(6):475-9.
 107. Ben-Selma W, Harizi H, Bougmiza I, et al. *Polymorphisms in the RANTES gene increase susceptibility to active tuberculosis in Tunisia.* DNA Cell Biol. 2011 Oct;30(10):789-800.
 108. Kouhpayeh HR, Taheri M, Baziboroon M, et al. *CCL5 rs2107538 Polymorphism Increased the Risk of Tuberculosis in a Sample of Iranian Population.* Prague Med Rep. 2016;117(2-3):90-97.
 109. Varzari A, Tudor E, Bodrug N, Corloteanu A, Axentii E, Deyneko IV. *Age-Specific Association of CCL5 Gene Polymorphism with Pulmonary Tuberculosis: A Case-Control Study.* Genet Test Mol Biomarkers. 2018 May;22(5):281-287.
 110. Antony BS, Nagarajan C, Thomas KE, Stephen SB, et al. *IFN-gene polymorphisms as a risk factor for tuberculosis infection in Asian populations: A meta-analysis.* Int J Mycobacteriol. 2023 Jul-Sep;12(3):226-234.
 111. Lio D, Marino V, Serauto A, Gioia V, et al. *Genotype frequencies of the +874T->A single nucleotide polymorphism in the first intron of the interferon-gamma gene in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis.* Eur J Immunogenet. 2002 Oct;29(5):371-4.
 112. Ansari A, Talat N, Jamil B, Hasan Z, et al. *Cytokine gene polymorphisms across tuberculosis clinical spectrum in Pakistani patients.* PLoS One. 2009;4(3):e4778.
 113. Rossouw M, Nel HJ, Cooke GS, van Helden PD, Hoal EG. *Association between tuberculosis and a polymorphic NFkappaB binding site in the interferon gamma gene.* Lancet. 2003 May 31;361(9372):1871-2.
 114. López-Maderuelo D, Arnalich F, Serantes R, et al. *Interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis.* Am J Respir Crit Care Med. 2003 Apr 1;167(7):970-5.
 115. Tso HW, Ip WK, Chong WP, et al. *Association of interferon gamma and interleukin 10 genes with tuberculosis in Hong Kong Chinese.* Genes Immun. 2005 Jun;6(4):358-63.
 116. Pacheco AG, Cardoso CC, Moraes MO. *IFNG +874T/A, IL10 -1082G/A and TNF -308G/A polymorphisms in association with tuberculosis susceptibility: a meta-analysis study.* Hum Genet. 2008 Jun;123(5):477-84.
 117. Moran A, Ma X, Reich RA, Graviss EA. *No association between the +874T/A single nucleotide polymorphism in the IFN-gamma gene and susceptibility to TB.* Int J Tuberc Lung Dis. 2007 Jan;11(1):113-5.
 118. Cooke GS, Campbell SJ, Sillah J, et al. *Polymorphism within the interferon-gamma/receptor complex is associated with pulmonary tuberculosis.* Am J Respir Crit Care Med. 2006 Aug 1;174(3):339-43.
 119. Shin JG, Park BL, Kim LH, Namgoong S, et al. *Association study of polymorphisms in interferon-γ receptor genes with the risk of pulmonary tuberculosis.* Mol Med Rep. 2015 Jul;12(1):1568-78.