

C.Z.U.: 616-002.5-036.65:612.017

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.35>

ASPECTE IMUNE ÎN RECIDIVA TUBERCULOZEI

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

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

e-mail: elenatudor.ifp@gmail.com

Rezumat.

Recidiva tuberculozei este asociată cu eșecul sistemului imunitar al gazdei de a controla răspunsul imun al organismului la *Mycobacterium tuberculosis*. Tulburări imune exprimate caracterizează recidiva tuberculozei, date reflectate în literatura contemporană de specialitate. Cunoașterea mecanismelor imunologice caracteristice recidivei tuberculozei poate facilita selecția rațională a medicației imunoterapeutice, proiectarea de vaccinuri eficiente și evaluarea eficacității acestora, evaluarea noilor medicamente și la dezvoltarea de noi instrumente imunodiagnostice.

Cuvinte cheie: tuberculoză, recidivă, răspuns imun, imunodiagnostică, sistem de oxidare, sistem imun celular și umoral, stres oxidativ.

Summary. Immune aspects in tuberculosis relapse.

The relapse of tuberculosis is associated with the host's immune system failure to control the body's immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. Expressed immune disorders characterize the recurrence of tuberculosis, data reflected in contemporary specialized literature. The knowledge of the immunological mechanisms characteristic of the recidivism of tuberculosis can facilitate the rational selection of immunoterapeutic medication, the design of effective vaccines and the evaluation of their effectiveness, the evaluation of new drugs and in the development of new immunodiagnostic tools.

Keywords: tuberculosis, relapse, immune response, immunodiagnosics, oxidation system, cellular and humoral immune system, oxidative stress.

Резюме. Имунные аспекты при рецидиве туберкулеза.

Рецидив туберкулеза связан с неспособностью иммунной системы хозяина контролировать иммунный ответ организма на *Mycobacterium tuberculosis*. Выраженные иммунные расстройства характерны для рецидива туберкулеза, данные, отраженные в современной специализированной литературе. Знание иммунологических механизмов, характерных для рецидивизма туберкулеза, может способствовать рациональному отбору иммунотерапевтических препаратов, проектирования эффективных вакцин и оценки их эффективности, оценки новых лекарств и разработки новых иммунодиагностических инструментов.

Ключевые слова: туберкулез, рецидив, иммунный ответ, иммунодиагностика, система окисления, клеточный и гуморальный иммунитет, окислительный стресс.

Introducere.

Sistemul imun formează prima linie de apărare împotriva *M. tuberculosis* și contribuie atât la prevenirea infecției cât și la control. Interacțiunea dintre *M. tuberculosis* și gazdă are ca rezultat un răspuns imun complex și multivariat, care poate duce la dezvoltarea tuberculozei, inclusiv recidiva bolii [1]. În prezent, recidiva este o provocare majoră în controlul tuberculozei.

La baza răspunsului imun înăscut se află celulele epiteliale ale căilor respiratorii, celule epiteliale alveolare, neutrofile, celule NK, macrofage și celule dendritice [2, 3], iar la cel adaptativ sunt celulele T CD4+, celulele T CD8+ și leziunile granulomatoase [4, 5].

Scopul studiului.

Elucidarea aspectelor imune caracteristice recidivei tuberculozei.

Material și metode.

S-a selectat și sintetizat publicațiile științifice contemporane din bazele de date: PubMed, HINARI,

Google Scholar, ScienceDirect, Cochrane Library cu privire la caracteristicile imune ale recidivei tuberculozei.

Rezultate și discutii.

Un rol important în dezvoltarea recidivei tuberculozei îl joacă citokinele inflamatorii, cu un dezechilibru pronunțat al subpopulațiilor de limfocite T și modificări ale rețelei de citokine [340]. Ca și alți mediatori, citokinele servesc pentru semnalizarea intercelulară în timpul dezvoltării procesului inflamator. În stadiile sale inițiale, celulele tisulare locale pot secreta citokine precum IL-6, dar de îndată ce limfocitele și fagocitele mononucleare apar în focarul inflamației, ele pot, atunci când sunt activate prin acțiunea unui antigen, să secrete propriile citokine (TNF- α , INF- γ), care, acționând asupra endoteliului vaselor locale, îmbunătățește și mai mult migrația celulară [6, 7].

Citokinele acționează sub forma unei cascade. Sunt secretate de celule doar sub influențe externe,

oferind homeostazie și protecție imunitară. Activitatea principală a citokinelor este reglarea răspunsului imun. Sistemul de citokine joacă un rol important în reglarea proceselor inflamatorii. Tuberculoza este însoțită de modificări pronunțate ale sistemului de citokine. Unul dintre motivele evoluției nefavorabile a tuberculozei poate fi producția ridicată de citokine proinflamatorii [8, 9].

Unele studii relatează, că mai multe citokine inflamatorii (IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-1RA, TNF- α) sunt asociate cu riscul de dezvoltare a recidivei TB [10-12]. Citokinele antiinflamatorii sunt capabile să suprimă activitatea citotoxică a celulelor imunocompetente [11].

Sistemul imunitar uman folosește stresul oxidativ pentru a lupta împotriva agenților patogeni, iar unele specii reactive de oxigen pot servi ca mediatori în căile de semnalizare celulară. Cu toate acestea, cea mai periculoasă componentă a stresului oxidativ, formarea speciilor reactive de oxigen (SRO), este foarte nefavorabilă pentru sistemul imun. Pentru a combate acest factor advers, există un sistem antioxidant. Nivelurile de antioxidanți și asigurarea unei bune protecții față de sistemele antioxidante sunt foarte importante în prevenirea stresului oxidativ. Enzime, precum superoxid dismutaza și catalaza, sunt implicate în mecanismele complexe de apărare antioxidantă, care sunt eliberate pentru a reduce nivelurile de SRO.

Schimbările în sistemul de oxidare a radicalilor liberi și de protecție antioxidantă afectează, de asemenea, cursul procesului de tuberculoză [9]. Un studiu comparativ al sintezei citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-2, IL-6), al stării imunității celulare: (conținutul de limfocite CD-3, severitatea reacției de transformare blastică a limfocitelor în fitohemaglutinină (RBTL -fga) și tuberculină (RBTL-tub), NBT-test - indicator al activității, al reacțiilor de oxidare a radicalilor liberi (AOPP) și al protecției antioxidante (SOD) și catalaza la pacienții cu și fără recidivă a tuberculozei pulmonare, relatează la pacienții cu recidivă TB suprimare pronunțată a activității funcționale și specifice a limfocitelor și neutrofilelor, ceea ce este confirmat de niveluri înalte de peroxidare a lipidelor și niveluri scăzute ale sistemului antioxidant (SOD și catalază). Tudor E. și coaut. (2022) demonstrează, că citokinele proinflamatorii la pacienții cu recidivă a TB indică o activitate mai mare a procesului inflamator și corespunde unei rate scăzute de formare a blastului atât pentru fitohemaglutinină, cât și pentru tuberculină [13]. Schimbările în conținutul de citokine proinflamatorii, starea imunității celulare și caracteristicile reacțiilor de oxidare a radicalilor liberi și de protecție antioxidantă indică o activitate mai

înaltă a procesului inflamator la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare comparativ cu cazurile de tuberculoză pulmonară fără recidivă [13].

Nivelurile plasmatiche semnificativ mai mari de IL6 și IL1 β , cunoscute că exercită efecte proinflamatorii, s-au dovedit a fi cei mai puternici predictorii ai recidivei TB [14, 15]. Mattos A.M. și al. (2010), menționează, că finalizarea tratamentului TB în subanaliza longitudinală a fost asociată cu scăderea exprimării IL6, sugerând în continuare că IL6 ar putea fi un biomarker și al bolii TB active, cât și al succesului tratamentului [15]. Un studiu realizat în Republica Moldova relevă, că proteinele de fază acută (indicii înalți a leucocitelor, proteină C reactivă, IL-6, VSH și a haptoglobinei) pot fi considerate predictorii de bază a neeficacității tratamentului antituberculos [16]. Alt studiu relatează intoxicație endogenă mai exprimată la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, iar complexe imune circulante pot a fi un marker în diagnosticul și monitorizarea dinamicii evoluției a intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară [17].

Tratamentul anti-TB nu a avut niciun efect asupra nivelurilor plasmatiche de IL1 β , sugerând că IL1 β reflectă probabil efectele subclinice ale TB și ar putea fi utilizat ca biomarker al TB latentă [10]. Antagonistul receptorului de interleukină 1 (IL1R α) s-a dovedit a fi asociat semnificativ cu recidiva TB independent de numărul de CD4 și încărcătura virală în co-infecția TB/HIV. Creșterea nivelurilor serice de sIL1R α a fost asociată anterior cu activitatea bolii TB [18]. Tratamentul TB nu a avut niciun efect asupra nivelurilor sIL1R α , indicând în plus că sIL1R α poate reflecta direct răspunsul citokinei IL1 β [19].

Vivekanandan, M.M (2023) relatează, că citokinele IL-6, IP-10, IL-10, IL-22, IFN- γ și GM-CSF au fost semnificativ mai mari la pacienții cu tuberculoză în comparație cu contactele și patru dintre acestea IL-6, IP-10, IL-10 și IL-22 au fost indentificate la majoritatea pacienților cu tuberculoză. IL-8 nu a fost asociată cu tuberculoză. IL-6 a arătat cea mai puternică capacitate de diferențiere pentru TB activă și, în combinație cu concentrațiile de IL-10, a clasificat eficient cazurile de tuberculoză paucibacilară. Nivelurile de IL-6 și IP-10 au scăzut semnificativ după 6 săptămâni de tratament, iar analizele subgrupurilor cu răspuns nefavorabil la tratament au arătat o scădere întârziată a nivelurilor de IL-6. Astfel, autorii relatează combinațiile din citokinele plasmatiche (IL-6, IL-10 și IP-10) au clasificat eficient pacienții cu tuberculoză cu încărcătură micobacteriană diferențială și în special IL-6 care s-a calificat ca un biomarker candidat pentru răspunsul timpuriu la tratament [6].

Mensah GI, și coaut (2021), demonstrează că TB-MDR este asociată cu niveluri mai scăzute de IFN- γ seric și niveluri mai mari de IL-4 în comparație cu TB sensibilă. Granzyme B, TNF- α , IFN- γ , IL-4 și IL-6 au prezentat cel mai înalt potențial de a distinge între No-TB și tuberculoză sensibilă sau TB-MDR [20]. Maseko, T.G., și coaut. (2023) relatează nivelurile plasmatice ridicate de interleukină-6 sunt asociate cu un risc crescut de TB cavitara, evidențiind rolul interleukinei-6 în imunopatologia TB rezistentă la medicamente [21].

Astfel, conținutul de citokine proinflamatorii, starea imunității celulare și caracteristicile reacțiilor de oxidare a radicalilor liberi și de protecție antioxidantă indică la o activitate mai înaltă a procesului inflamator la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare. Cei mai puternici predictorii ai recidivei TB s-au dovedit a fi IL6 și IL1 β , IL-2, IL-1RA, TNF- α . IL-6 a fost identificat ca un marker al răspunsului la tratament timpuriu la pacienții cu tuberculoză și este promițător pentru monitorizarea tratamentului.

Vaccinurile terapeutice sunt promițătoare ca tratament adjuvant pentru tuberculoză sau ca prevenire a recidivei tuberculozei. Pe un model de șoareci cu recidivă a tuberculozei s-a studiat pentru a identifica modificările populațiilor Th (Th1, Th2, Th17 și Th22) și ale micromediului citokinilor (Th17 și Th22). În rezultatul terapiei medicamentoase, nivelul celulelor pulmonare Th17 și Th22 s-au micșorat, celulele Th1 au rămas crescute, în timp ce nivelurile celulelor Th care produc IL-4 sau IL-10 s-au mărit. În recidiva TB, celulele Th22 nu au reprodus în plămâni, în ciuda reprodusului moderat a celulelor Th1 și Th17 și a multifuncționalității crescute a citokinilor Th. Dinamica populațiilor Th a diferit în continuare în funcție de compartimentul de țesut și prezentarea bolii. Aceste rezultate identifică particularitățile imune a subpopulațiilor Th în timpul recidivei TB ca mecanisme candidate pentru patogeneză și ținte pentru vaccinarea terapeutică [22].

Cu toate acestea, pe lângă vaccinuri, studiile demonstrează, că antibioticele precum bedaquilina interacționează cu celulele imune umane pentru a accelera proprietățile de îmbunătățire a imunității. Aceasta oferă un potențial obiectiv pe termen lung pentru dezvoltarea medicamentelor [23].

Concluzii.

Pentru recidiva tuberculozei sunt caracteristice tulburări ale sistemului imun celular și umoral, a factorilor de reglare a imunității, derelări a activității fagocitare a macrofagelor și a neutrofilelor, cât și a sistemului antioxidant.

Cunoașterea mecanismelor imunologice caracteristice recidivei tuberculozei poate facilita

selecția rațională a medicației imunoterapeutice, proiectarea de vaccinuri eficiente și evaluarea eficacității acestora, evaluarea noilor medicamente și la dezvoltarea de noi instrumente imunodiagnostice.

Bibliografie.

1. de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. *Immune response to mycobacterium tuberculosis: A narrative review*. Front Pediatr. (2019) 7:350.
2. Ravesloot-Chávez MM, Van Dis E, Stanley SA. *The Innate Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection*. Annu Rev Immunol. 2021 Apr 26;39:611-637.
3. Sankar P, Mishra BB. *Early innate cell interactions with Mycobacterium tuberculosis in protection and pathology of tuberculosis*. Front Immunol. 2023 Oct 27;14:1260859.
4. Mayer-Barber KD, Barber DL. *Innate and Adaptive Cellular Immune Responses to Mycobacterium tuberculosis Infection*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 Jul 17;5(12):a018424.
5. Wolf AJ, Desvignes L, Linas B, Banaiee N, Tamura T, Takatsu K, Ernst JD. *Initiation of the adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs*. J Exp Med. 2008 Jan 21;205(1):105-15.
6. Vivekanandan, M.M., Adankwah, E., Aniagyei, W. et al. Plasma cytokine levels characterize disease pathogenesis and treatment response in tuberculosis patients. 2023. Infection 51, 169–179.
7. Китаев М.И., Алишеров А.Ш., Дуденко Е.В., Сыдыкова С.С., Чонорова О.А. Цитокиновый профиль больных лекарственно-устойчивым и лекарственно-чувствительным туберкулезом легких. Вестник КРСУ. 2012. Том 12. No 2, с. 75-79.
8. Lin PL, Flynn JL. *CD8 T cells and Mycobacterium tuberculosis infection*. Semin Immunopathol. 2015 May;37(3):239-49.
9. Шепелев А. П., Шовкун Л. А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии: монография. Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. 364с
10. Sivro A, McKinnon LR, Yende-Zuma N, Gengiah S, Samsunder N, Abdool Karim SS, Naidoo K. *Plasma Cytokine Predictors of Tuberculosis Recurrence in Antiretroviral-Treated Human Immunodeficiency Virus-infected Individuals from Durban, South Africa*. Clin Infect Dis. 2017 Sep 1;65(5):819-826.
11. Etna MP, Giacomini E, Severa M, Coccia EM. *Pro- and anti-inflammatory cytokines in tuberculosis: a two-edged sword in TB pathogenesis*. Semin Immunol. 2014 Dec;26(6):543-51.
12. Lago PM, Boéchat N, Migueis DP, Almeida AS, Lazzarini LC, Saldanha MM, Kritski AL, Ho JL, Lapa e Silva JR. *Interleukin-10 and interferon-gamma patterns during tuberculosis treatment: possible association with recurrence*. Int J Tuberc Lung Dis. 2012 May;16(5):656-9.

13. Tudor, E., Ghinda, S., Gudumak, V. *The production of pro-inflammatory cytokines and the state of cellular immunity in patients with pulmonary tuberculosis with and without relapse.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2022, nr. 3(74), pp. 100-104. ISSN 1857-0011.
14. Sullivan ZA, Wong EB, Ndung'u T, Kasprovicz VO, Bishai WR. *Latent and Active Tuberculosis Infection Increase Immune Activation in Individuals Co-Infected with HIV.* EBioMedicine. 2015 Apr 1;2(4):334-340.
15. Mattos AM, Almeida Cde S, Franken KL, Alves CC, Abramo C, de Souza MA, L'Hotellier M, Alves MJ, Ferreira AP, Oliveira SC, Ottenhoff TH, Teixeira HC. *Increased IgG1, IFN-gamma, TNF-alpha and IL-6 responses to Mycobacterium tuberculosis antigens in patients with tuberculosis are lower after chemotherapy.* Int Immunol. 2010 Sep;22(9):775-82.
16. Tudor, E. *Proteinele de fază acută la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale Chișinău, 2023, 3(77), p. 88-90. ISSN 1857-0011.
17. Tudor E., Chiroșca V., Privalova E., Ghinda S., Gudumac V., Brumaru A., Bolotnicov V., Moscovciuc A., Sain D. *Statutul reactivității imunologice și exprimarea intoxicației endogene la pacienți cu recidivă a tuberculozei pulmonare.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2020, 3(67), p. 128-132. ISSN 1857-0011.
18. Juffermans NP, Verbon A, van Deventer SJ, van Deutekom H, Speelman P, van der Poll T. *Tumor necrosis factor and interleukin-1 inhibitors as markers of disease activity of tuberculosis.* Am J Respir Crit Care Med. 1998 Apr;157(4 Pt 1):1328-31.
19. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. *The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection.* Int J Infect Dis. 2022 Nov;124 Suppl 1:S12-S19.
20. Mensah GI, Boakye AN, Basingnaa A, Owusu E, Antwi-Baffour S, Ofori MF, Addo KK, Jackson-Sillah D, Adekambi T. *Identification of Serum Cytokine Biomarkers Associated with Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB).* Immuno. 2021; 1(4):400-409.
21. Maseko, T.G., Ngubane, S., Letsoalo, M. et al. *Higher plasma interleukin -6 levels are associated with lung cavitation in drug-resistant tuberculosis.* BMC Immunol, (2023). 24, 26
22. Martinez-Martinez, Y.B., Huante, M.B., Chauhan, S. et al. *Helper T cell bias following tuberculosis chemotherapy identifies opportunities for therapeutic vaccination to prevent relapse.* npj Vaccines 8, 165 (2023).
23. Giraud-Gatineau A, Coya JM, Maure A, Biton A, Thomson M, Bernard EM, et al. *The antibiotic bedaquiline activates host macrophage innate immune resistance to bacterial infection.* Elife. 2020;9:e55692.