Review Article

Immune Responses Involved in Mycobacterium Tuberculosis Infection

Roghayeh Teimourpour[1], Ehsan Aryan[2], Zahra Meshkat[2]*

[1]Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

[2]Antimicrobial Resistance Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

***Corresponding Author:**
Zahra Meshkat,
Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

Email:
meshkatz@mums.ac.ir

Received: 14 Nov, 2015

Accepted: 22 Dec, 2015

Abstract

Background and Objectives: *Mycobacterium tuberculosis* is the causative agent of tuberculosis (TB). Approximately one-third of the world's population is infected with *M. tuberculosis*. Despite the availability of drug and vaccine, it remains one of the leading causes of death in humans especially in developing countries. Epidemiological studies have indicated that only 10-30% of people exposed to tubercle bacillus are infected with *M. tuberculosis*, and at least 90% of the infected people finally do not acquire TB. The studies have indicated that the host efficient immune system has essential roles in the control of TB infection such that the highest rate of mortality and morbidity is seen in immunocompromised patients such as people infected with HIV.

M. tuberculosis is an obligatory intracellular bacterium. It enters the body mainly through the respiratory tract and alveolar macrophages combat this pathogen most commonly. In addition to alveolar macrophages, various T-cell subpopulations need to be activated to overcome this bacterium's resistance to the host defense systems. CD4+ T cells, through production of several cytokines such as IFN-γ and TNF-α, and CD8+ T cells, through cytotoxic activities and induction of apoptosis in infected cells, play critical roles in inducing appropriate immune responses against *M. tuberculosis*.

Although cell-mediated immunity is the cornerstone of host responses against TB and the recent studies have provided evidence for the importance of humoral and innate immune system in the control of TB, a profound understanding of the immune responses would provide a basis for development of new generations of vaccines and drugs. The present study addresses immune responses involved in *M. tuberculosis* infection.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis;* CD8+ T cells; Immunity, innate; CD4+ T cell*;* Immunity, humoral**.**

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره دهم، شماره هفتم، مهر ۹۵
صفحه ۸۹ الی ۹۹

مقاله مروری
(Review Article)

پاسخ‌های ایمنی دخیل در عفونت *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*

رقیه تیمورپور[۱]، احسان آریان[۲]، زهرا مشکات[۲*]

چکیده

زمینه و هدف: *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* (*M. Tuberculosis*)، عامل ایجادکننده بیماری سل می‌باشد. تقریباً یک‌سوم جمعیت جهان با این باکتری آلوده هستند و باوجود دسترسی به واکسن و دارو، عامل مهم مرگ ومیر در انسانها، به‌خصوص در کشورهای در حال توسعه است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد تنها ۳۰-۱۰٪ افرادی‌که با باسیل سل برخورد دارند به این باکتری آلوده می‌شوند و در ۹۰٪ از افراد آلوده و بیشتر، پیشرفت به سمت توبرکلوزیس اتفاق نمی‌افتد. این مطالعات نشان می‌دهد سیستم ایمنی مناسب میزبان، نقش بسیار حیاتی در کنترل عفونت سل دارد، به‌طوری‌که بیشترین میزان مرگ ومیر در بیماران با ضعف سیستم ایمنی مانند افراد آلوده به HIV دیده می‌شود. *M. tuberculosis* یک باکتری داخل سلولی اختیاری است. راه اصلی ورود آن به بدن دستگاه تنفسی است و بیشترین سلول‌هایی که با این پاتوژن مبارزه می‌کنند ماکروفاژهای آلوئولار می‌باشند. علاوه بر ماکروفاژهای آلوئولار، انواع مختلفی از سلول‌های T باید برای مقابله با مقاومت باکتری در برابر سیستم‌های دفاعی میزبان، فعال شوند. سلول‌های CD4+T از طریق تولید انواع مختلفی از سایتوکاین‌ها مانند IFN-γ، TNF-α و سلول‌های CD8+T از طریق فعالیت‌های سایتوتوکسیک و القای مرگ برنامه‌ریزی‌شده در سلول‌های آلوده، نقش مهمی را در القای پاسخ‌های ایمنی مناسب بر ضد *M. tuberculosis* ایفا می‌کنند.

ایمنی سلولی، اساس پاسخ‌های میزبان بر ضد عفونت توبرکلوزیس است و در مطالعات اخیر نیز به اهمیت سیستم ایمنی ذاتی و هومورال در کنترل عفونت توبرکلوزیس اشاره شده است. شناخت دقیق سیستم‌های ایمنی، زمینه را جهت طراحی و گسترش نسل جدید واکسن و دارو فراهم می‌کند. در این مقاله به بررسی پاسخ‌های ایمنی دخیل در عفونت *مایکوباکتریوم* توبرکلوزیس پرداخته شده است.

کلید واژه‌ها: *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*؛ سی دی۸+ تی سل؛ پاسخ ایمنی؛ سی دی ۴+ تی سل؛ ایمنی هومورال.

[۱]گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.

[۲] مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

[*]نویسنده مسئول مکاتبات:
زهرا مشکات، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
meshkatz@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۲۳

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۰/۱

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Moslehi A, Moslehi A. Moslehi A, Moslehi A. Evolution of extant antibody effect on natural platelets and neutrophils in people with platelet satellitism. Qom Univ Med Sci J 2016;10(7):89-99. [Full Text in Persian]

مقدمه

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*M. Tuberculosis*)، یک پاتوژن داخل سلولی بوده که اولین‌بار توسط Robert Koch در سال ۱۸۸۲ شناسایی شد و تا به امروز نیز بیش از هر عامل عفونی دیگر موجب مرگ انسانها شده است. بیماری توبرکلوزیس همواره از زمان باستان، انسان را رنج داده، به‌طوری‌که در قرن نوزدهم از هر چهار مرگ، یکی به دلیل ابتلا به توبرکلوزیس بوده است. ماهیت مزمن عفونت توبرکلوزیس، طولانی‌بودن دوره درمان، بروز سویه‌های مقاوم به درمان و شیوع عفونت همزمان توبرکلوزیس با ایدر باعث شده تا توبرکلوزیس یک بار بزرگ بر دوش جامعه بوده و نگرانی‌های زیادی نیز برای سلامت بشر ایجاد کند (۱). مطالعات گسترده نشان داده است در ۹۵-۹۰٪ افراد سالم، باسیل سل پس ورود به بدن از طریق سیستم ایمنی اکتسابی مهار می‌شود، هرچند که امروزه، نقش سیستم ایمنی ذاتی و هومورال نیز در کنترل توبرکلوزیس مورد تحقیق و بررسی گسترده قرار گرفته است (۲). مهم‌ترین بخش سیستم ایمنی اکتسابی، سلول‌های $TCD4^+$ و دیگر زیرگروه‌ها مانند گاما - دلتا، سلول‌های محدود به CD1، $CD8^+$، همچنین سلول‌های ماکروفاژ می‌باشد. این یافته‌ها همگی مؤید نقش بسیار اساسی سیستم ایمنی میزبان در مقابله با باسیل سل هستند (۶-۳).

تطابق برای رشد در فاگوزوم ماکروفاژ

M. tuberculosis، ماکروفاژ را برای رشد ترجیح می‌دهد. وقتی *M. tuberculosis* وارد ماکروفاژ می‌شود آنها غیرفعال بوده و قادر به کشتن و مهار رشد باکتری نیستند. به‌طور اولیه، باکتری وارد فاگوزوم شده وشروع به تکثیر می‌کند. در درون بدن انسان، داخل فاگوزوم در ماکروفاژها، باسیل سل با واسطه‌های اکسیژن و شرایط اسیدی روبرو می‌شود (۷). به‌علاوه، در داخل گرانولوماهای کازئینی، باکتری در شرایط کمبود فشار اکسیژن و سمّی‌که به‌وسیله لیپازها و پروتئازهای آزادشده از سلول‌های ایمنی مرده تولید می‌شوند قرار دارد. وقتی سیستم ایمنی شروع به فعال‌شدن می‌کند ماکروفاژ به‌وسیله IFN-γ تحریک شده و قابلیت آنها در کشتن باکتری داخل سلولی، تولید رادیکال‌های اکسیژن و ایجاد استرس اسیدی افزایش پیدا می‌کند (۸). در پاسخ نیز *M. tuberculosis* در داخل ماکروفاژ، واکنش‌های دفاعی نشان داده و متابولیسم لیپید را افزایش و دسترس بودن کربوهیدرات‌ها را در سطح خود کاهش می‌دهد. به‌علاوه در داخل ماکروفاژ؛ ژن‌های درگیر در پاسخ‌های استرسی، ژن‌های مربوط به تولید دیواره سلولی، تنفس بی‌هوازی، تولید سیدروفور و ترانسپوزازها (Transposases) افزایش می‌یابد (۹،۱۰).

رسپتورهای دخیل در پاتوژنز

موفقیت *M. tuberculosis* در ایجاد عفونت، بستگی به برهمکنش اولیه پاتوژن و سلول‌های میزبان دارد. *M. Tuberculosis*، به‌طور اولیه ریه را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بنابراین، ماکروفاژهای آلوئولار اولین خط دفاعی را برضد *M. tuberculosis* ایجاد می‌کنند. فاگوسیتوز این باکتری می‌تواند با یا بدون اپسونیزاسیون از طریق انواع مختلفی از رسپتورهای موجود در سطح سلول‌های بیگانه‌خوار رخ دهد (۱۱). مطالعات نشان داده است نوع رسپتور مورد استفاده در ورود *M. tuberculosis* به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مانند ماکروفاژ، پاسخ ایمنی میزبان را می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد. هضم *M. Tuberculosis* از طریق FCR (Fc receptor) منجر به انفجار تنفسی و پاسخ‌های التهابی در ماکروفاژ می‌شود. در مقابل، ورود باکتری از طریق CR (3Complement Receptor)، از فعال‌شدن ماکروفاژ جلوگیری می‌کند. مانوز رسپتور و CD14 در اتصال به لیپوآرابینومانان نقش دارد. لیپوآرابینومانان، نقش مهمی نیز در پاسخ‌های ایمنی میزبان داشته و با ممانعت از اتصال فاگوزوم به لیزوزوم، از تکثیر سلولT، همچنین فعال‌شدن ماکروفاژ با واسطه IFN-γ جلوگیری می‌کند (۱۲،۱۰).

۱- رسپتورهای کمپلمان (Complement Receptor): این رسپتورها (CR1، CR4 وCR3) در هضم *M. Tuberculosis* نقش دارند. با این وجود، CR3 نقش بسیار مهم‌تری در فاگوسیتوز *M. tuberculosis* ایفا می‌کند. در نبود CR3، ۸۰٪ فاگوسیتوز *M. tuberculosis* کاهش می‌یابد (۱۳،۸).

۲- رسپتور مانوز (Mannose Receptor): به‌طور عمده این رسپتور بیشتر در سطح ماکروفاژهای بافتی و ماکروفاژهای مشتق‌شده از مونوسیت یافت می‌شود و در فاگوسیتوز مستقل از اپسونیزاسیون نیز نقش دارد. رسپتور مانوز، به مانوز موجود در لیپوآرابینومانان دیواره سلولی *M. Tuberculosis*، متصل و آن را

شناسایی می‌کند. برعکس رسپتورهای کمپلمان که در فاگوسیتوز سویه‌های بیماری‌زا و سویه‌های تخفیف حدت‌یافته (Attenuated)، به یک اندازه نقش دارند، رسپتور مانوز تنها در فاگوسیتوز سویه‌های بیماری‌زا نقش دارد که نشان می‌دهد این راه ورود باکتری در بیماری‌زایی باکتری دارای اثرات سودمندی است. مطالعات نشان می‌دهد آنتی‌بادی بر ضدرسپتور CD14، از فاگوسیتوز *M. tuberculosis* توسط ماکروفاژ جلوگیری می‌کند (۱۳،۱۲).

۳- رسپتورهای زباله‌روب **(Scavenger Receptors)**: رسپتورهای زباله‌روب و FCγ Receptor، نقش کمتری در عفونت با *M. tuberculosis* دارند. زمانی‌که CR و MR مهار شوند، *M. tuberculosis* به کمک FCγR و S.R وارد سلول‌های بیگانه‌خوار می‌شود. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به کمک FCγR؛ *M. tuberculosis* اپسونیزه‌شده با *IgG* را شناسایی و فاگوسیت می‌کنند. ورود باکتری از طریق *FCγR* نیز منجر به تولید واسطه‌های اکسیژن و القای فیوژن فاگوزوم با لیزوزوم می‌شود (۹،۸).

۴- نقش سلول‌های **B** در عفونت‌های *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*: سلول‌های B، سلول‌هایی هستند که در عرضه آنتی‌ژن به سلول T مؤثر بوده و نقش بسیار مهمی در پاسخ‌های سلول T دارند، همچنین از طریق رسپتورهای خود، آنتی‌ژن را کسب می‌کنند. این فرآیند موجب فعال‌شدن سلول‌های B می‌شود. در مرحله بعد، عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های $TCD4^+$ صورت گرفته و یک‌سری سایتوکاین تولید می‌شود که این سایتوکاین‌ها روی تولید آنتی‌بادی از سلول B تأثیرگذارند (۱۵). سلول‌های B خود جزء مهمی از گرانولوما هستند. مطالعات بر روی کلامیدیا نشان داده است سیستم ایمنی سلولی به‌تنهایی می‌تواند عفونت کلامیدیا را کنترل کند، درحالی‌که به‌تنهایی قادر نیست از ایجاد عفونت ثانویه و مجدد جلوگیری کند. مطالعات نشان داده است در عدم حضور سلول B، مواجهه مجدد با کلامیدیا باعث می‌شود ایمنی ایجادشده بر ضد آن ناکافی و با تأخیر همراه باشد (۱۶). همچنین سلول B در جلوگیری از عفونت مجدد با یک باکتری داخل سلولی مانند کلامیدیا نقش دارد و عملکرد آن وابسته به FCR است (۱۷). در واقع اتصال به FCR؛ جذب، پردازش و عرضه آنتی‌ژن به سلول T و فعال‌نمودن آن را تسهیل می‌کند. سلول B در سیستم ایمنی دارای چندین نقش است:

۱- به‌عنوان یک APC حرفه‌ای؛

۲- تولید آنتی‌بادی؛

۳- تنظیم تمایز سلول B و گسترش سیستم ایمنی سلولی؛

۴- کمک به تکثیر، بقا و تمایز سلول T.

سلول B مجری (Be1) مشابه Th1، سایتوکاینی مانند IFN-γ و IL-12 تولید می‌کند؛ درحالی‌که Be2 تولید IL-4 کرده که از مشخصات Th2 است. همچنین سلول B فعال‌شده، مقدار زیادی IL-6 و IL-10 تولید می‌کند که نقش مهمی در سیستم ایمنی سلولی دارند. IL-6 تحریک‌کننده سلول‌های T می‌باشد، درحالی‌که IL-10، مهارکننده سلول‌های T است (۱۸). IL-10 باعث مهار قوی ماکروفاژ و سلول دندرتیک نیز می‌شود. IL-10 تولیدشده توسط سلول B باعث مهار تولید IL-6 و IL-12 از سلول دندرتیک شده و بدین وسیله از تمایز Th1 و Th17 جلوگیری می‌کند (۱۹). همچنین سلول B از طریق تولید IL-10، از ایجاد بیماری خودایمنی جلوگیری می‌کند. یکی از دلایلی که گفته می‌شود آنتی‌بادی بر ضدپاتوژن‌های داخل سلولی مؤثر نیست این است که آنتی‌بادی به سیتوپلاسم سلول‌ها دسترسی ندارد و نمی‌تواند روی پاتوژن‌ها تأثیر بگذارد. با این وجود، باکتری‌های داخل سلولی مانند *M. tuberculosis* در سیکل عفونت‌زایی خود، فاز خارج سلولی و داخل سلولی دارند. *M. tuberculosis* از طریق سطوح مخاطی وارد بدن شده و سپس توسط ماکروفاژهای آلوئولار بلعیده می‌شود. این باکتری از اتصال فاگوزوم به لیزوزوم جلوگیری کرده و بدین ترتیب از کشته شدن فرار می‌کند (۲۰)، و در این شرایط، شروع به تکثیر کرده و منجر به متلاشی‌شدن سلول آلوده می‌شود. باسیل‌های آزادشده توسط ماکروفاژهای دیگر و مونوسیت‌های خونی که به محل عفونت جذب شده‌اند، بلعیده شده و سپس به ماکروفاژ بالغ تمایز پیدا می‌کنند. ماکروفاژ نابالغ به‌راحتی باکتری را می‌بلعد، درحالی‌که قادر به کشتن آن نبوده و این سیکل، تکرار و در نهایت، *M. tuberculosis* به غدد لنفاوی انتقال پیدا می‌کند (۲۰).

۵- نقش سلول‌های دندرتیک در عفونت‌های *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*: سلول‌های دندرتیک هم در ایمنی ذاتی و هم در

ایمنی کتسابی بر ضد *M. tuberculosis* مؤثر بوده و در ایجاد مصونیت بر ضد *M. tuberculosis*، نقش بسیار مهمی دارند. درپی فاگوسیت شدن *M. tuberculosis* توسط سلول دندرتیک، TLRها فعال شده و فرآیند بالغ‌شدن آغاز می‌شود و سلول دندرتیک شروع به افزایش بیان رسپتور کموکاین‌ها، مولکول چسبان‌ها و مولکول‌های کمک محرک می‌کند. افزایش بیان رسپتور کموکاین‌ها، به‌خصوص CCR7، نقش بسیار مهمی در هدایت سلول‌های دندرتیک به غدد لنفاوی دارد. مهاجرت سلول دندرتیک به غدد لنفاوی نیز دارای نقش بسیار مهمی در تحریک پاسخ ایمنی وابسته به Th1 می‌باشد. درپی مهاجرت به غدد لنفاوی، سلول دندرتیک آنتی‌ژن‌های *M. tuberculosis* را پردازش و از طریق MHC-I و MHC-II به TCD4+ و TCD8+ تحریک‌نشده عرضه می‌کند که به این ترتیب سیستم ایمنی اکتسابی فعال می‌شود. واضح است بالغ شدن و مهاجرت سلول دندرتیک، نقش مهمی در القای پاسخ‌های سلول T دارد (۹). همچنین مشخص شده است IL-1β که توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تولید می‌شود می‌تواند مانع از بالغ‌شدن سلول‌های دندرتیک و مهار تولید IL-12 از آن گردد. عوامل دیگری مانند IL-10 نیز در مهار مهاجرت سلول دندرتیک و بیان p40 در سلول دندرتیک نقش داشته که بدین ترتیب اثر مهاری در تولید IL-12 دارند. سلول دندرتیک و ماکروفاژهای آلوده‌شده با *M. tuberculosis*، سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که در کنترل عفونت سل نقش مهمی دارند. کموکاین‌ها و کموکاین رسپتورها نیز در مهاجرت سلولی و تشکیل گرانولوما نقش دارند. موش‌هایی که در CCR2 دچار نقص هستند نسبت به عفونت *M. tuberculosis* بسیار حساسند. در این دسته از موش‌ها، مهاجرت سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به ریه صورت نمی‌گیرد و سطح بیان IFN-γ و نیتریک اکساید سنتتاز کاهش می‌یابد. در این دسته از موش‌ها، تعداد ماکروفاژهای ریه نیز بسیار کاهش یافته و تعداد نوتروفیل‌ها در ریه افزایش پیدا می‌کند (۲۳،۲۲).

مواجهه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس با سیستم ایمنی ذاتی TLR -1 (Toll-like Recetor): بیشترین مواجهه انسان با *M. tuberculosis* از طریق قطرات تنفسی آلوده با این باکتری می‌باشد.

این قطرات وارد ریه شده و باکتری با ماکروفاژهای آلوئولار و سلول‌های دندرتیک برخورد می‌کند که نتیجه این برخورد، تعیین‌کننده سرنوشت بیماری خواهد بود. باکتری یا به‌وسیله سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی به‌صورت موضعی، محدود و مهار می‌شود و یا اینکه از محل اولیه عفونت خارج شده و عفونت منتشره می‌دهد. در طی اولین برخورد، ماکروفاژها باکتری را از طریق sPRR (Pattern Recognition Receptors) شناسایی می‌کنند. این رسپتورها اجزای باکتری مانند ترهالوزدی اکسی مایکولات، لیپوآرابینومانان مانوزیله و گلیکو مورامیل دی‌پپتید را نیز شناسایی می‌کنند (۱۱). این مولکول‌ها به‌عنوان PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) عمل کرده و باعث فعال‌شدن سیگنال‌های داخل سلولی در ماکروفاژها می‌شوند. این سیگنال‌ها در نهایت، باعث فعال‌شدن ماکروفاژ شده که این ماکروفاژ فعال می‌تواند *M. tuberculosis* را فاگوسیت کند (۲۴)، همچنین ماکروفاژ می‌تواند یک‌سری سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-α نیز تولید کند. لیپوآرابینومانان نیز می‌تواند به‌طور مستقیم به رسپتور مانوز در سطح ماکروفاژ و سلول دندرتیک وصل شود. مهم‌ترین PRRها، TLR هستند که تاکنون ده تا TLR در انسان شناسایی شده است (۱۲). TLR2 و TLR4 نیز محصولات باکتریایی را شناسایی می‌کنند. سلول‌های دندرتیک، سلول‌های مهمی هستند که در اتصال و ارتباط ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارند.

برعکس، ماکروفاژهای آلوئولار رسپتور مانوز و رسپتور کمپلمان، نقش مهمی در ورود *M. Tuberculosis* به داخل سلول دندرتیک ندارند. درمقابل، رسپتورهای دیگری مانند C- type lectin و DC-SIGN، نقش مهمی در ورود *M. tuberculosis* به داخل سلول دندرتیک ایفا می‌کنند (۲۵،۱۴). واکنش بین *M. tuberculosis* با TLRها، یک گام ضروری در شناسایی *M. tuberculosis* است. این مرحله نه تنها در فعال‌سازی سیستم ایمنی ذاتی نقش دارد؛ بلکه به فعال‌شدن سیستم ایمنی اکتسابی نیز کمک می‌کند. TLRها دسته‌ای از پروتئین‌های غشایی هستند که در سطح ماکروفاژها و سلول‌های دندرتیک یافت می‌شوند. TLRها از طریق PAMPها نیز فعال می‌شوند. اتصال TLRها به PAMPها، منجر به فعال شدن پاسخ‌های التهابی و تولید

سایتوکاین‌هایی مانند TNF-α و NF-kβ می‌شود. از بین TLRها به‌نظر می‌رسد TLR-4، TLR-2 و TLR-9، نقش کلیدی در پاسخ به حضور *M. tuberculosis* دارند (۲۶،۲۰).

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس سه لیپوپروتئین (شامل: LprG، LprA و LpqH) تولید می‌کند که به‌وسیله آنها به TLR-2 وصل شده و توسط آنها نیز شناسایی می‌شود. LpqH، ۱۹ کیلودالتون است که توسط *M. tuberculosis* ترشح می‌شود و با اتصال به TLR-2، منجر به تحریک تولید IL-12 و TNF-α از ماکروفاژ و مونوسیت می‌شود. LprA نیز به TLR-2 وصل شده و منجر به تحریک تولید IL-10، IL-12 و TNF-α از سلول دندرتیک و بالغ‌شدن سلول دندرتیک می‌گردد. LprG در تولید TNF-α از طریق TLR-2 و بالغ‌شدن سلول دندرتیک نقش دارد (۲۷). مطالعات نشان داده است TLR-2 دارای یک سنسور عمده در تحریک پاسخ‌های التهابی بر ضد *M. tuberculosis* است. همچنین مشخص شده است موش‌هایی که در تولید 4 و TLR-2 نقص دارند نسبت به عفونت *M. tuberculosis* بسیار حساسند (۲۸). با این وجود در نبود TLRها، مکانیسم‌های دیگری و یا مکانیسم‌های مستقل از TLR در فعال‌نمودن Th1 نقش دارند. موش‌هایی‌که در تولید TLR-9 دچار نقص هستند، قادر به تولید IL-12p40 و IFN-γ از ماکروفاژ و سلول دندرتیک نبوده و به‌نظر می‌رسد TLR-9 نیز در تولید IL-12 از ماکروفاژ، سلول دندرتیک و تحریک پاسخ‌های Th1، نقش مهمی دارد (۱۱).

۲- سلول‌های کشنده طبیعی: دسته‌ای از لنفوسیت‌های بزرگ گرانولار هستند که به محل عفونت باکتری جذب شده و در شناسایی و تخریب سلول‌های آلوده میزبان نیز نقش دارند. در طی این فرآیند، این سلول‌ها، IFN-γ تولید می‌کنند که منجر به فعال‌شدن ماکروفاژها شده و این IFN-γ باعث القای ماکروفاژ به تولید IL-12، IL-15 و IL-18 می‌شود که در نهایت، این سایتوکاین‌ها منجر به فعال‌شدن سلول‌های +TCD8 می‌شوند. سلول‌های کشنده طبیعی در محافظت اولیه بر ضد *M. tuberculosis* نیز نقش دارند و پس از عفونت ریه، در بافت ریه زیاد شده و تولید IFN-γ و پرفورین می‌کنند (۳۰،۲۹).

۳- کمپلمان: یک بازوی سیستم ایمنی ذاتی است. مسیر کلاسیک از طریق اتصال به C1q، مسیر لکتین از طریق اتصال به MBL (Mannose Binding Lectin) سطح باکتری و مسیر فرعی از طریق رسوب C3b، در سطح باکتری فعال می‌شود.

M. tuberculosis از طریق اتصال به C3 می‌تواند مسیر کلاسیک و فرعی را فعال کند. همچنین فعال‌شدن کمپلمان منجر به اپسونیزاسیون باکتری، متلاشی‌شدن باکتری و تحریک لکوسیت‌ها از طریق تحریک تولید کموکاین‌ها می‌شود (۳۱).

٤- ماکروفاژ: ماکروفاژهای آلوئولی، نقش مهمی در حذف میکروب‌هایی که از طریق راههای هوایی وارد می‌شوند، دارند و اولین جمعیت سلولی بوده که با باسیل سل وارد واکنش می‌شوند. به‌تازگی مکانیسمی جدید کشف شده که به کمک آن، سلول‌های بیگانه‌خوار از آن برای مقابله با باکتری‌های داخل سلولی استفاده می‌کنند. در این مکانیسم، سلول‌های بیگانه‌خوار با انتقال فلزاتی مانند آهن، مس و روی به میکروارگانیسم آسیب می‌رسانند. مهم‌ترین ویژگی *M. tuberculosis* این است که می‌تواند مواد غذایی ضروری را به دست آورد، درحالی‌که به‌طور طبیعی به ترکیبات سمّی مقاوم است (۳۲). این ترکیبات فلزی برای رشد باکتری لازم هستند. اما چنانچه غلظت آنها افزایش پیدا کند برای باکتری سمّی می‌شوند. مطالعات مختلفی وجود دارد که نشان می‌دهد ماکروفاژ از مس جهت مقابله با *M. tuberculosis* در داخل فاگوزوم استفاده می‌کند. در مقابل، *M. tuberculosis* چندین مکانیسم جهت مقابله با اثرات سمّی مس دارد ازجمله *M. tuberculosis* پروتئینی به نام Ctpv تولید می‌کند که به‌عنوان پمپ عمل کرده و منجر به خروج مس از باکتری می‌شود (۳۳،۲۱). *M. tuberculosis* از طریق چند آنتی‌ژن مانند Esat-6 (Early secreted antigenic target) و لیپوآرابینومانان باعث کاهش فعالیت NF-kβ می‌شود. در نهایت، مهارشدن NF-kβ باعث کاهش تولید IL-12 می‌شود.

Esat-6 از واکنش MyD88 با IRAK-4 جلوگیری کرده و بدین‌وسیله در سیگنالینگ TLR به NF-kβ تداخل ایجاد می‌کند. (Culture filtrate antigen) Cfp-10، به‌طور مؤثری نیتریک‌اکساید تولیدشده توسط ماکروفاژ را مهار کرده (۳۴)، و به این ترتیب از کشته‌شدن توسط ماکروفاژ فرار می‌کند. همچنین *M. tuberculosis* مرگ برنامه‌ریزی‌شده ماکروفاژ را به‌نفع خود تنظیم کرده و از فعال‌شدن ماکروفاژ توسط IFN-γ

جلوگیری می‌کند. Esx (ESAT-6 Secretion System)، یک سیستم انتقال پروتئین از غشای خارجی *M. tuberculosis* است که برای بقای باکتری بسیار لازم و ضروری است (۳۵). مطالعات نشان داده است Esx-5، فعال‌شدن ماکروفاژ را تنظیم کرده و به باکتری این امکان را می‌دهد تا در داخل فاگوزوم ماکروفاژ زنده بماند. همچنین باکتری می‌تواند از فاگوزوم فرار کرده و از طریق تخریب غشای فاگوزوم وارد سیتوزول شود (۳۶).

۵- کموکاین‌ها و کموکاین رسپتورها: کموکاین‌ها مولکول‌های کوچکی هستند که در کموتاکسی سلول‌ها مؤثرند. این کموکاین‌ها در هنگام عفونت در تقویت سلول‌های سیستم ایمنی و مهاجرت آنها به محل عفونت نقش دارند. کموکاین‌ها به چندین رده (شامل CXC، CC و XC) طبقه‌بندی می‌شوند. همه این کموکاین‌ها با کموکاین رسپتور که در سطح سلول‌ها وجود دارند باند می‌شوند. مهم‌ترین نقش این کموکاین‌ها، در مهاجرت سلول‌ها به محل عفونت است که به‌عنوان یک ماده جاذب عمل می‌کنند. این کموکاین‌ها در مهاجرت لنفوسیت‌ها به غدد لنفاوی نیز نقش دارند. لنفوسیت‌ها پس از ورود به غدد لنفاوی با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن واکنش داده و آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی و منهدم می‌کنند (۳۶). درپی عفونت با *M. Tuberculosis*، سطح بیان (CC Chemokine Receptor 5) CCR5 در سطح ماکروفاژ، سلول دندرتیک و مونوسیت‌ها افزایش پیدا می‌کند و در نتیجه، مهاجرت این سلول‌ها به ریه افزایش می‌یابد. همچنین CCR5 منجر به بالغ‌شدن سلول‌های دندرتیک تحریک‌نشده و افزایش تولید IL-12 می‌شود. CCR7 درپی عفونت *M. tuberculosis* افزایش یافته و باعث مهاجرت سلول‌های دندرتیک به غدد لنفاوی می‌شود. CCR2 در بالغ‌شدن سلول دندرتیک و مونوسیت در محل عفونت نقش دارد، مطالعات نشان داده است نقص در CCR2 منجر به کاهش مهاجرت سلول دندرتیک به غدد لنفاوی و افزایش حساسیت به عفونت *M. tuberculosis* می‌شود (۳۷). Monocyte Chemotactic Protein) MCP-1) یا Chemokine (C-C motif ligand 2) CCL2 باعث می‌شود مونوسیت‌ها از خون وارد بافت شده و به ماکروفاژهای بافتی تبدیل شوند. CCL2 و RANTES (Regulated on Activation, Normal T CellExpressed and Secreted) یا CCL5، کموکاین‌هایی هستند که در جذب سلول‌های مونوسیت، ماکروفاژ و سلول‌های T به محل عفونت نقش دارند (۳۶).

نقش سیستم ایمنی اکتسابی در مقابله با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*

۱- سلول‌های +TCD4: مهم‌ترین بخش سیستم ایمنی اکتسابی بر ضد TB، سلول‌های +TCD4 می‌باشند. سلول‌های +TCD8، Th17 و سلول‌های B در مقابله با *M. tuberculosis* نقش بسیار مهمی دارند. پپتیدهای باکتری توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندرتیک به سلول‌های تحریک‌نشده +TCD4 از طریق MHC-II عرضه می‌شوند؛ درحالی‌که لیپیدهای غشایی از طریق MHC-I عرضه می‌شوند. سلول T فعال‌شده به‌وسیله آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریایی، سایتوکاین‌هایی مانند IL-1β، IL-6، IL-21 و IL-12p40 تولید می‌کند. IL-12p40 منجر به فعال‌شدن +Th1CD4 می‌شود (۳۹). همچنین p40 زیر واحد IL-23 است که این سایتوکاین، سلول‌های Th17 را تحریک می‌کند. سلول‌های Th17 تحریک‌شده، IL-17، IL-21 و IL-22 تولید می‌کنند. این سایتوکاین‌ها در ایجاد مصونیت بر ضد *M. tuberculosis* نیز نقش مهمی داشته و IL-17 نیز نقش اساسی در تشکیل گرانولوما ایفا می‌کند. TNF-α که توسط سلول‌های +TCD4 تولید می‌شود می‌تواند باعث تسهیل مرگ باکتری در داخل فاگوزوم ماکروفاژ گردد (۳۹).

۲- سلول‌های +TCD8: به لحاظ تئوری، سلول‌های $TCD4^+$ نقش کلیدی بر ضد *M. tuberculosis* دارند. با این وجود، سلول‌های $TCD8^+$ نیز نقش بسیار مهمی در ایجاد مصونیت بر ضد *M. tuberculosis* ایفا می‌کنند. سلول‌های $TCD8^+$، آنتی‌ژن را از طریق MHC-I به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن عرضه می‌کنند. مطالعات بر روی موش‌ها نشان داده است نقص یا جهش در بتا میکروگلوبولین (جزء اصلی MHC-I) باعث افزایش حساسیت نسبت به عفونت با *M. tuberculosis* می‌شود (۳۸). ماکروفاژهای آلوده با *M. tuberculosis* باعث القای مرگ برنامه‌ریزی‌شده در ماکروفاژ شده و سپس از طریق عرضه متقابل آنتی‌ژن‌های همراه با MHC-I، به سلول‌های $TCD8^+$ عرضه می‌شوند. سلول‌های $TCD8^+$ نیز در ایجاد ایمنی محافظتی در فاز نهفته نقش دارند. سلول‌های $TCD8^+$ فعال‌شده بر ضد *M. tuberculosis* از چندطریق عمل می‌کنند (۴۰):

۱-تولید IFN-γ و TNF-α؛
۲-متلاشی‌شدن سلول‌های آلوده به *M. tuberculosis* از طریق تولید پرفورین و گرانزیم؛
۳-کشتن مستقیم باکتری از طریق ترشح گرانولوزین.

Stegelman و همکاران نشان دادند یک زیرگروه از $TCD8^+$ که به‌طور پیوسته CCL2، RANTES، پرفورین و گرانزیم (Granzyme) تولید می‌کنند ماکروفاژهای آلوده‌شده با *M. tuberculosis* را جذب کرده و باکتری را می‌کشد. همچنین این سلول‌ها قادر به تولید IFN-γ و TNF-α هستند. افراد مبتلا به عفونت نهفته TB، تعداد زیادی سلول TCD8+ اختصاصی آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریایی دارند (۴۲،۴۱).

٤- سلول‌های Th17: سلول‌های Th17، یک زیرگروه از سلول‌های $TCD4^+$ بوده و تولید IL-17 می‌کنند. Th17 مهاجرت سلول‌های Th1، نوتروفیل و مونوسیت‌ها را به محل عفونت تحریک می‌کند و در ایجاد ایمنی بر ضد *M. tuberculosi* نقش دارد (۴۳). Th17 نیز بیشترین زیرگروه از سلول T است که به IL-23 پاسخ می‌دهد.

Th17، IL-17 را که یک سایتوکاین پیش‌التهابی بوده و باعث تقویت سلول‌های T و تحریک آنها در تولید سایتوکاین‌هایی مانند IL-1، IL-6، TNF-α و NOS-2 (Nitric oxide synthase 2) می‌شود، تولید می‌کند (۳۵).

٥- سلول‌های T محدود به CD1: دسته‌ای از سلول‌های T هستند که عرضه آنتی‌ژن‌های *M. tuberculosis* به آنها از طریق مولکول‌های CD1 صورت می‌گیرد. ژن‌های کدکننده مولکول‌های CD1 در خارج از محل ژن‌های کدکننده MHC-I و MHC-II قرار دارند. ژن‌های کدکننده مولکول‌های CD1 در مقایسه با MHC، از پلی‌مورفیسم کمتری برخوردارند و سلول‌های T محدود به CD1، گلیکولیپیدهای دیواره سلول باکتری مانند مایکولیک اسید (Mycolic acid) را شناسایی می‌کنند (۴۴).

٦- سلول‌های γδT: TCRهای عرضه‌شده در سطح سلول‌های $TCD8^+$ و $TCD4^+$ به‌طور عمده بیشتر از زنجیره‌های α و β تشکیل شده است. این سلول‌ها یک زیرگروه کوچک از سلول T هستند که از زنجیره‌های γ و δ تشکیل شده‌اند. سلول‌های γδT به‌طور عمده بیشتر در بافت‌های اپی‌تلیال گسترده بوده و در ایجاد مصونیت در مراحل اولیه عفونت که باکتری به اپی‌تلیوم تهاجم دارد نیز نقش دارند (۴۵). در طی عفونت حاد مایکوباکتریایی، سلول‌های γδT تولید IL-17 می‌کنند که منجر به تحریک تولید IL-12 می‌شود. سلول‌های γδT، جزء اولین سلول‌هایی هستند که به التهاب و عفونت پاسخ می‌دهند. همچنین سلول‌های γδT فعال‌شده باعث افزایش تولید IL-6 از سلول‌های APC و کاهش تولید IFN-γ از سلول کشنده طبیعی می‌شوند (۴۶).

۷- سلول‌های T تنظیمی (Treg): Treg یک زیرگروه از سلول T است که عامل رونویسی Foxp3 را تولید می‌کند و از طریق تولید TGF-β و IL-10 باعث مهار عملکرد سلول‌های T مجری می‌شود. این سلول‌ها، CD25 و زنجیره α را از رسپتور IL-2 تولید می‌کنند. بنابراین، در شرایط درون‌تنی با تزریق آنتی‌بادی ضد CD25، این سلول‌ها حذف می‌شوند. همچنین این سلول‌ها، نقش مهمی در مهار اتوایمنی و رد پیوند دارند. در عفونت‌های مایکوباکتریایی این دسته از سلول‌ها تحریک شده و نقش بسیار مهمی در تداوم عفونت *M. tuberculosis* ایفا می‌کنند. Treg نیز نقش مهمی را در هموستازی و توازن ایمنی به‌عهده دارد (۴۷). در بیماری‌های عفونی، سلول‌های Treg ممکن است باعث مهار پاسخ‌های ایمنی، تسهیل تکثیر و گسترش پاتوژن شوند، از طرفی نیز آنها ممکن است پاسخ‌های التهابی را مهار کرده و باعث کاهش آسیب بافتی شوند. شواهد بالینی و آزمایشگاهی موجود نشان می‌دهد سلول‌های Treg در طی عفونت با *M. tuberculosis* فعال می‌شوند و عملکرد آنها در ایمونوپاتوژنز باکتری هنوز به‌خوبی مشخص نشده است. تعداد سلول‌های Treg در افراد مبتلا به عفونت فعال ریوی در مقایسه با افرادی‌که مبتلا به عفونت نهفته هستند، بسیار بالا بوده است. همچنین کاهش سلول‌های Treg با افزایش تولید IFN-γ همراه است؛ بدون اینکه روی تولید IL-17 تأثیری داشته باشد. در طی عفونت فعال TB، سلول‌های Treg باعث مهار پاسخ‌های Th1 می‌شوند، اما روی Th17 اثر مهاری نداشته و به تکثیر *M. tuberculosis* و تخریب بافت کمک می‌کنند. بیشترین حضور سلول‌های Treg، در عفونت خارج ریوی TB مشاهده می‌شود (۴۸).

نتیجه‌گیری

باوجود تلاش‌های گسترده، توبرکلوزیس به‌عنوان یک مشکل اساسی در سرتاسر جهان باقی مانده است. ایجاد و گسترش سویه‌های مقاوم به دارو و عفونت همزمان توبرکلوزیس با HIV نیز یک چالش بزرگ را برای آینده سلامت انسان رقم زده است. باوجود اینکه بیماری توبرکلوزیس بسیار کشنده است، اما هنوز یک سؤال بسیار مهم باقی‌مانده و اینکه چرا باسیل سل هرگز نتوانسته همه انسانها را از بین ببرد و این نشان‌دهنده این موضوع است که عده‌ای از انسانها به آن مقاوم بوده و باسیل سل خود پس از ورود به بدن میزبان باعث فعال‌شدن پاسخ‌هایی می‌شود که منجر به مقاومت میزبان می‌گردد. مطالعات نشان داده است تقریباً در ۹۵-۹۰٪ افراد سالم، سلول‌های T و ماکروفاژها می‌توانند باسیل سل وارد شده به بدن را تحت کنترل خود درآورده و از گسترش آن جلوگیری کنند. درپی ورود باکتری به بدن، پاسخ‌های شدیدی تحریک شده که باسیل سل را مجبور به فرار و مخفی‌شدن در فاگوزوم ماکروفاژهای آلوده می‌کند. پاسخ‌های پاتولوژیک و محافظت‌کننده میزبان به *M. Tuberculosis*، پیچیده و چندجانبه بوده و قسمت‌های مختلف سیستم ایمنی را درگیر می‌کند. هر مرحله از پاسخ میزبان به *M. tuberculosis* شامل برخورد به‌وسیله ماکروفاژها، سلول‌های اپی‌تلیال، دندرتیک سل‌ها در ریه، تحریک پاسخ‌های سلول‌های T و کشتن باکتری توسط ماکروفاژهای فعال‌شده در گرانولوما تحت کنترل ژنتیکی می‌باشد. بنابراین، حضور سیستم‌های پیچیده دفاعی در بدن، دلیل مقاومت در برابر این بیماری بسیار مهلک است. دانش پزشکی می‌تواند با شناسایی شبکه پاسخ‌های ایمنی به این پاتوژن، شناخت هریک از اجزای آن در توسعه واکسن‌های نسل جدید و درمان مؤثرتر؛ به جنگ این بیماری مهلک برود.

References:

1. . Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Pub; 2009.

2. Metanat M, Sharifi-Mood B, Alavi-Naini R, Aminianfar M. The epidemiology of tuberculosis in recent years: Reviewing the status in south-eastern Iran. Zahedan J Res Med Sci 2012;13(9):1-7. [Full Text in Persian]

3. Teimourpour R, Sadeghian A, Meshkat Z, Esmaelizad M, Sankian M, Jabbari AR. Construction of a DNA vaccine encoding Mtb32C and HBHA genes of mycobacterium tuberculosis. Jundishapur J Microbiol 2015;8(8):e21556.

4. Meshkat Z, Soleimanjahi H, Mahmoudi M, Mohammad Hassan Z, Mirshahabi H, Meshkat M. CTL responses to a DNA vaccine encod-ing E7 gene of human papillomavirus type 16 from an Iranian isolate. Iran J Immunol 2008;5(2):82-91.

5. Akhavan R, Meshkat Z, Khajekaramadini M, Meshkat M. Eight-year study of Mycobacterium tuberculosis in mashhad, northeast of iran. Iran J Pathol 2013;8(2):73-80.

6. Mirshahabi H, Meshkat Z, Soleimanjahi H, Mohamad Hassan Z. Construction a DNA vaccine containing human papillomavirus type 16 early genes as a potential vaccine for cervicalcancer prevention and therapy. Iran J Pathol 2009;4(2):65-70.

7. Masungi C, Temmerman S, Van Vooren JP, Drowart A, Pethe K, Menozzi FD. Differential T and B cell responses against Mycobacterium tuberculosis heparin-binding hemagglutinin adhesin in infected healthy individuals and patients with tuberculosis. J Infect Dis 2002;185(4):513-20.

8. Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry M. The Immune Response in Tuberculosis. Annu Rev Immunol 2013;31:475-527.

9. Vankayalapati R, Barnes PF. Innate and adaptive immune responses to human Mycobacterium tuberculosis infection. Tuberculosis (Edinb) 2009;89 Suppl 1:S77-80.

10. Pieters J. Mycobacterium tuberculosis and the macrophage: Maintaining a balance. Cell Host Microbe 2008;3(6):399-407.

11. Kobiyama K, Jounai N, Aoshi T, Tozuka M, Takeshita F, Coban C, et al. Innate immune signaling by, and genetic adjuvants for dna vaccination. Vaccines (Basel) 2013;1(3):278-92.

12. Brighenti S, Andersson J. Local immune responses in human tuberculosis: Learning from the site of infection. J Infect Dis 2012;205 Suppl 2:S316-24.

13. Chackerian AA, Alt JM, Perera TV, Dascher CC, Behar SM. Dissemination of mycobacterium tuberculosis is influenced by host factors and precedes the initiation of t-cell immunity, infection and immunity. Infect Immun 2002;70(8):4501–9.

14. Gengenbacher M, Kaufmann SH. Mycobacterium tuberculosis: Success through dormancy. FEMS Microbiol Rev 2012;36(3):514-32.

15. Druszczynska M, Kowalewicz-Kulbat M, Fol M, Wlodarczyk M, Rudnicka W. Latent M. tuberculosis infection--pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention strategies. Pol J Microbiol 2012;61(1):3-10.

16. Maglione PJ, Chan J. How B cells shape the immune response against Mycobacterium tuberculosis. Eur J Immunol 2009;39(3):676-86.

17. Kozakiewicz L, Phuah J, Flynn J, Chan J. The role of B cells and humoral immunity in Mycobacterium tuberculosis infection. Adv Exp Med Biol 2013;783:225-50.

18. Redford PS MPaGAO. The role of IL-10 in immune regulation during M. tuberculosis infection. Mucosal Immunol 2011;4(3):261-70.

19. Hashem Asnaashari AM, Sadrizadeh A, Ahmadi H, Meshkat M, Gholoobi A, et al. The Study of Mycobacterium tuberculosis in Iranian Patients With Lung Cancer. Jundishapur J Microbiol 2013;6(3):237-41.

20. Barnes PF, Samten B, Shams H, Vankayalapatib R. Progress in understanding the human immune responses to mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis 2009;89(1):S5-9.

21. Ahmad S. Pathogenesis, Immunology, and diagnosis of latent mycobacterium tuberculosis Infection. Clin Dev Immunol 2011;2011:17.

22. Menozzi FD, Reddy VM, Cayet D, Raze D, Debrie AS, Dehouck MP, et al. Mycobacterium tuberculosis heparin-binding haemagglutinin adhesin (HBHA) triggers receptor-mediated transcytosis without altering the integrity of tight junctions. Microbes Infect 2006;8(1):1-9.

23. Watanabe H, Numata K, Ito T, Takagi K, Matsukawa A. Innate immune response in Th1- and Th2-dominant mouse strains. Shock 2004;22(5):460-6.

24. Wang D, Xu J, Feng Y, Liu Y, McHenga SS, Shan F, et al. Liposomal oral DNA vaccine (mycobacterium DNA) elicits immune response. Vaccine 2010;28(18):3134-42.

25. Mortaz E. Role of pattern recognition receptors in mycobacterium tuberculosis infection. I J Myco 2015;4(1):66.

26. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LAB, Netea MG, Van Crevel R. innate immune recognition of mycobacterium tuberculosis. Clin Dev Immunol 2011;2011:405310.

27. Harding CV, Boom WH. Regulation of antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis: A role for Toll-like receptors. Nat Rev Microbiol 2011;8(4):296-307.

28. Wolf AJ, Desvignes L, Linas B, Banaiee N, Tamura T, Takatsu K, et al. 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;205(1):105-15.

29. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: A meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. Lancet 2006;367(9517):1173–80.

30. Guerra C, Johal K, Morris D, Moreno S, Alvarado O, Gray D, et al. Control of mycobacterium tuberculosis growth by activated natural killer cells. Clin Exp Immunol 2012;168(1):142-52.

31. Schlesinger LS, Bellinger-Kawahara CG, Payne NR, Horwitz MA. Phagocytosis of mycobacterium tuberculosis is mediated by human monocyte complement receptors and complement component C3. J Immunol 1990;144(7):2771-80.

32. Podinovskaia M, Lee W, Caldwell S, Russell DG. Infection of macrophages with mycobacterium tuberculosis induces global modifications to phagosomal function. Cell Microbiol 2013;15(6):843-59.

33. Leemans JC, Thepen T, Weijer S, Florquin S, Rooijen NV, van de Winkel JG ,et al. Macrophages play a dual role during pulmonary tuberculosis in Mice. J Infect Dis 2005;191(1):65-74.

34. Pieters J. Mycobacterium tuberculosis and the macrophage: Maintaining a balance. Cell Host Microbe 2008;3(6):399-407.

35. Sutherland JS, de Jong BC, Jeffries DJ, Adetifa IM, Ota MO. Production of TNF-a, IL-12(p40) and IL-17 CanDiscriminate between Active TB disease and latentinfection in a West African cohort. PLoS ONE 2010;5(8):e12365.

36. Algood HM, Chan J, Flynn JL. Chemokines and tuberculosis. Cytokine Growth Factor Rev 2003;14(6):467-77.

37. Slight SR, Khader SA. Chemokines shape the immune responses to tuberculosis. Cytokine Growth Factor Rev 2013;24(2):105-13.

38. Prezzemolo T, Guggino G, La Manna MP, Di Liberto D, Dieli F, Caccamo N. Functional signatures of human CD4 and CD8 T Cell responses to mycobacterium tuberculosis. Front Immunol 2014;22(5):180.

39. Green AM, Difazio R, Flynn JL. IFN-γ from CD4 T cells is essential for host survival and enhances CD8 T cell function during Mycobacterium tuberculosis infection. J Immunol 2013;190(1):270-7.

40. Behar SM. Antigen-specific CD8(+) T cells and protective immunity to tuberculosis. Adv Exp Med Biol 2013;783:141-63.

41. Bruns H, Stegelmann F, Fabri M, Döhner K, van Zandbergen G, Wagner M, et al. Abelson tyrosine kinase controls phagosomal acidification required for killing of Mycobacterium tuberculosis in human macrophages. J Immunol 2012;189(8):4069-78.

42. Stegelmann F, Bastian M, Swoboda K, Bhat R, Kiessler V, Krensky AM, et al. Coordinate expression of CC chemokine ligand 5, granulysin, and perforin in CD8+ T cells provides a host defense mechanism against Mycobacterium tuberculosis. J Immunol 2005;175(11):7474-83.

43. Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. Cytokine Growth Factor Rev 2010;21(6):455-62.

44. Ulrichs T, Moody DB, Grant E, Kaufmann SH, Porcelli SA. T-cell responses to CD1-presented lipid antigens in humans with Mycobacterium tuberculosis infection. Infect Immun 2003;71(6):3076-87.

45. Meraviglia S, Daker S, Dieli F, Martini F, Martino A. γδ T Cells Cross-Link Innate and adaptive immunity in mycobacterium tuberculosis infection. Clin Dev Immunol 2011;2011(2011):11.

46. Xi X, Han X, Li L, Zhao Z. γδ T cells response to Mycobacterium tuberculosis in pulmonary tuberculosis patients using preponderant complementary determinant region 3 sequence. Indian J Med Res 2011;134(3):356-61.

47. Shafiani S, Dinh C, Ertelt JM, Moguche AO, Siddiqui I, Smigiel KS, et al. Pathogen-specific Treg cells expand early during mycobacterium tuberculosis infection but are later eliminated in response to Interleukin-12. Immunity 2013;38(6):1261-70.

48. Larson RP, Shafiani S, Urdahl KB. Foxp3(+) regulatory T cells in tuberculosis. Adv Exp Med Biol 2013;783:165-80.