

**Polimorfismo em genes associados à suscetibilidade para a tuberculose**

**Polymorphism in genes associated with susceptibility to tuberculosis**

**Polimorfismo en genes asociados a la susceptibilidad a la tuberculosis**

Recebido: 13/03/2022 | Revisado: 21/07/2022 | Aceito: 18/08/2022 | Publicado: 18/08/2022

**Karolayne Silva Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-7385>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [karolayne.silvasouza@ufpe.br](mailto:karolayne.silvasouza@ufpe.br)

**Isac Palmeira Santos Silva**

ORCID: <https://0000-0003-0903-113x>

Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil

E-mail: [isac\\_palmeir@hotmail.com](mailto:isac_palmeir@hotmail.com)

**Milena Roberta Freire da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0203-4506>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [milena.freire@ufpe.br](mailto:milena.freire@ufpe.br)

**Resumo**

**Introdução:** A tuberculose (TB) é uma doença crônica e infectocontagiosa, está como uma das doenças com maior número de óbitos, sendo que em 2016 cerca de 6,1 milhões de novos casos foram notificados e cerca de 6,1 milhões de pessoas foram acometidas pela doença no mundo. E segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que em 2014, 1,5 milhões de pessoas morreram por tuberculose. A tuberculose (TB) tem como causa principal a infecção do indivíduo pela *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), essa doença possui uma apresentação clínica que acomete principalmente os pulmões, podendo invadir também outros órgãos. Apenas a infecção pela bactéria não é suficiente para causar a doença, alguns fatores também interferem para a evolução da doença como o estado imunológico do indivíduo, interações genética e fatores ambientais são sugeridos para o desenvolvimento da TB. **Objetivos:** Explanar sobre os polimorfismos nos genes SLC11A1, IL-10, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , e do receptor de vitamina D

(VDR), e compreender suas funções imunológicas para combater a bactéria, diferenciando assim as variações genéticas nas bases nitrogenadas desses genes.

**Metodologia:** Foram realizadas pesquisas qualitativas e quantitativas em bases nacionais e internacionais, Medline, Scientific Electronic Library On-line (SCIELO), Scholar Google (Google Acadêmico), Pubmed e Biblioteca virtual de saúde (Bvs), considerando elegíveis os estudos nas línguas portuguesa e inglesa, além de livros, teses e dissertações.

**Resultados:** Os SNPs são os principais tipos de polimorfismos relacionado à suscetibilidade do indivíduo à doença infecciosa, e podem estar em diferentes regiões do DNA. O envolvimento dos SNPs em doenças infecciosas vem sendo estudados, e muitos experimentos tem sido desenvolvido para identificar os fatores genéticos associados à suscetibilidade à alguma doença, principalmente pela TB. **Conclusão:** Por ser uma doença muito complexa, é importante o avanço de pesquisas genéticas da TB, para entender sobre a atuação dos genes na suscetibilidade do indivíduo a doença. Assim como contribui para o desenvolvimento de vacinas e tratamentos para controlar a doença.

**Palavras-chave:** Genes; Suscetibilidade; Tuberculose.

### **Abstract**

**Introduction:** Tuberculosis (TB) is a chronic and infectious disease, it is one of the diseases with the highest number of deaths, and in 2016 about 6.1 million new cases were reported and about 6.1 million people were affected by the disease in the world. And according to data from the World Health Organization (WHO) estimated that in 2014, 1.5 million people died from tuberculosis. Tuberculosis (TB) has as its main cause the infection of the individual by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), this disease has a clinical presentation that mainly affects the lungs, and can also invade other organs. The infection by the bacteria alone is not enough to cause the disease, some factors also interfere with the evolution of the disease, such as the individual's immune status, genetic interactions and environmental factors are suggested for the development of TB.

**Objectives:** To explain the polymorphisms in the SLC11A1, IL-10, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  genes, and the vitamin D receptor (VDR), and to understand their immunological functions to fight the bacteria, thus differentiating the genetic variations in the nitrogenous bases of those genes. **Methodology:** Qualitative and quantitative researches

were carried out in national and international databases, Medline, Scientific Electronic Library On-line (SCIELO), Google Scholar (Google Scholar), Pubmed and Virtual Health Library (BVs), considering studies in Portuguese languages as eligible and English, as well as books, theses and dissertations. **Results:** SNPs are the main types of polymorphisms related to an individual's susceptibility to infectious disease, and they can be in different regions of the DNA. The involvement of SNPs in infectious diseases has been studied, and many experiments have been developed to identify genetic factors associated with susceptibility to some disease, especially TB. **Conclusion:** As it is a very complex disease, it is important to advance genetic research on TB to understand the role of genes in the individual's susceptibility to the disease. It also contributes to the development of vaccines and treatments to control the disease.

**Keywords:** Genes; Susceptibility; Tuberculosis.

### Resumen

**Introducción:** La tuberculosis (TB) es una enfermedad crónica e infecciosa, es una de las enfermedades con mayor número de muertes, y en el año 2016 se reportaron alrededor de 6,1 millones de casos nuevos y cerca de 6,1 millones de personas afectadas por la enfermedad en el mundo. Y según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que en 2014 murieron 1,5 millones de personas a causa de la tuberculosis. La tuberculosis (TB) tiene como principal causa la infección del individuo por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), esta enfermedad tiene una presentación clínica que afecta principalmente a los pulmones, pudiendo también invadir otros órganos. La infección por la bacteria por sí sola no es suficiente para causar la enfermedad, algunos factores también interfieren en la evolución de la enfermedad, como el estado inmunológico del individuo, las interacciones genéticas y los factores ambientales se sugieren para el desarrollo de la TB. **Objetivos:** Explicar los polimorfismos en los genes SLC11A1, IL-10, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , y el receptor de vitamina D (VDR), y comprender sus funciones inmunológicas para combatir la bacteria, diferenciando así las variaciones genéticas en el bases nitrogenadas de esos genes. **Metodología:** Se realizaron investigaciones cualitativas y cuantitativas en bases de datos nacionales e internacionales, Medline, Scientific Electronic Library On-line (SCIELO), Google Scholar (Google

Scholar), Pubmed y Virtual Health Library (BVs), considerando estudios en lengua portuguesa. como elegible e inglés, así como libros, tesis y disertaciones. **Resultados:** Los SNP son los principales tipos de polimorfismos relacionados con la susceptibilidad de un individuo a enfermedades infecciosas y pueden estar en diferentes regiones del ADN. Se ha estudiado la implicación de los SNP en enfermedades infecciosas y se han desarrollado muchos experimentos para identificar factores genéticos asociados a la susceptibilidad a alguna enfermedad, especialmente a la TB. **Conclusión:** Por ser una enfermedad muy compleja, es importante avanzar en la investigación genética de la TB para comprender el papel de los genes en la susceptibilidad del individuo a la enfermedad. También contribuye al desarrollo de vacunas y tratamientos para el control de la enfermedad.

**Palabras clave:** Genes; Susceptibilidad; Tuberculosis.

## **Introdução**

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa e crônica (PEDRO, 2015), sendo uma das doenças infecciosas que mais mata no mundo e a principal causa de óbitos de indivíduos com HIV (WHO, 2017). Em 2016, foram notificados cerca de 6,1 milhões de novos casos de tuberculose no mundo, com uma incidência em 2015 de 10,4 milhões de pessoas doentes (WHO, 2017). Ainda segundo os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 1,5 milhões de pessoas foram a óbito por tuberculose em 2014, incluindo indivíduos portadores de HIV (BRASIL, 2017). O Brasil se encontra dentre os 22 países com maior carga da doença no mundo, ficando na 20ª posição. E em 2015 cerca de 69 mil pessoas foram acometidas com a doença no Brasil, sendo que aproximadamente 4,5 mil pessoas morreram de tuberculose, no entanto segundo o coeficiente de incidência de tuberculose houve uma redução de 42,7 em 2001 para 34,2 casos/100.000 habitantes em 2014 no Brasil (BRASIL, 2017).

A TB é causada principalmente pela *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), uma bactéria de estrutura bacilar descoberta pelo alemão Heinrich Robert Koch em 1882, este bacilo tem como características apresentar um alto teor de lipídios em sua parede celular, principalmente em sua superfície celular que é constituída em maior parte por ácidos micólicos (ALMEIDA et al., 2014). A tuberculose se caracteriza por sua apresentação

clínica que compromete principalmente os pulmões, além de possuir a capacidade de invadir outros órgãos ou também ocorrer de modo disseminado, denominada de tuberculose miliar. Entre tanto a forma pulmonar é a mais comum, e possui uma grande importância em sua epidemiologia e sua transmissibilidade (ALVES, 2010; NOGUEIRA et al., 2012; LATRILHA, 2014).

Apenas a infecção pela Mtb não é suficiente para o desenvolvimento da doença na maioria das pessoas, pois alguns fatores de risco do indivíduo se relacionam com o estado imunológico que este se encontra, e muitos não exibem tais fatores de risco clínicos, no entanto interações de genética e fatores ambientais são sugeridos para causar o desenvolvimento da doença. Há pelo menos 100 anos, é discutido que a influência da genética do indivíduo esteja relacionada com a capacidade deste ser suscetível ou resistente a Mtb (NASCIMENTO, 2013).

O papel da genética na suscetibilidade do indivíduo é complexo, porém há indícios que vários genes estejam envolvidos no papel de desempenhar uma resposta imune no processo de infecção. Desta forma, a defesa imune do organismo contra a infecção pela Mtb envolve interações com células T, macrófagos, produção de citocinas, Interferão- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) e Fator de necrose tumoral (TNF) (ALBUQUERQUE et al., 2012, MONTENEGRO et al., 2013).

Diante da importância desta temática, este trabalho teve como objetivo descrever sobre polimorfismos nos genes da SLC11A1, IL-10, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , e do receptor de vitamina D (VDR), que podem levar a suscetibilidade do indivíduo à tuberculose, assim como explicar sobre suas principais funções na resposta imunológica contra a infecção pela Mycobacterium tuberculosis, e diferenciar sobre as possíveis variações genéticas nas bases nitrogenadas dos genes supracitados.

## **Metodologia**

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa de abordagem qualitativa e exploratória. A grande importância da pesquisa é a maximização do conhecimento auxiliado por toda uma metodologia, gerando inquietações e uma reflexões diante dos conteúdos abordados (LAKATOS; MARCONI, 2010).

De acordo com os procedimentos do estudo, foram realizadas buscas nas bases

eletrônicas nacionais e internacionais Medline, Scientific Eletronic Library On-line (SCIELO), Scholar Google (Google Acadêmico), Pubmed e Biblioteca virtual de saúde (Bvs), buscando artigos indexados sobre o tema utilizando as principais palavras-chave: suscetibilidade à tuberculose, suscetibilidade a *Mycobacterium tuberculosis*, polimorfismos na tuberculose. Consideraram-se elegíveis os estudos nas línguas portuguesa e inglesa.

Os critério de inclusão consistiram em estudos que abordassem sobre a temática proposta, além de estudos de revisão narrativa, integrativa e sistemática, estudos epidemiológicos, teses, livros e dissertações. Os critérios de exclusão compreenderam estudos que não continham relação com a temática proposta, editoriais, jornais e artigos de opinião.

## **Resultados**

### **Fisiopatologia da tuberculose**

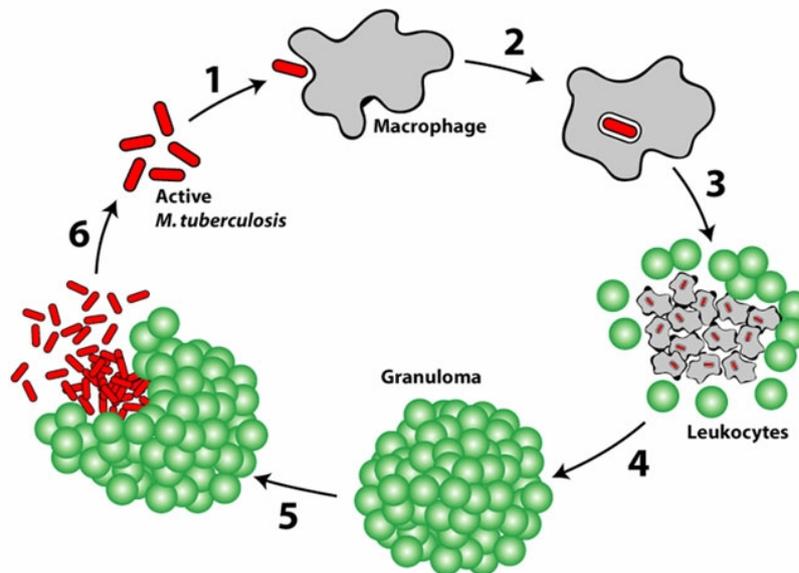
A tuberculose é causada por infecção pelo Mtb, essa espécie de bactéria é aeróbica restrita e com isso necessita de oxigênio para crescer e se proliferar, pois tem como reservatório principal o ser humano (NASCIMENTO, 2013). A Mtb pode viver no interior dos macrófagos e estabelecer a infecção principalmente nos pulmões, que pode acondicionar em um estado de latência essa bactéria, e o indivíduo irá manter o controle sobre a infecção através do sistema imunológico (DUCATI et al., 2006; NASCIMENTO, 2013).

O sistema imunológico do indivíduo sofre ao curso da patologia algumas alterações, pois a resposta imunológica para combater a tuberculose tem fundamental importância para que se tenha o controle da infecção pelo Mtb (HERNANDEZ-PANDO et al., 2009). A infecção ocorre pela entrada de cepas de Mtb nas vias aéreas, onde essa bactéria entra no macrófago e assim este é ativado opsonizando essas cepas, e podendo dar início a resposta imune específica ou inata. Essas bactérias fagocitadas irão ser processadas e apresentadas aos linfócitos TCD4+ por meio do MHC II presentes nos macrófagos e células dendríticas, que produzem citocinas inflamatórias (TNF, INF- $\gamma$  e interleucinas,) capazes de recrutar neutrófilos e monócitos até o local onde exista a infecção e assim formar um granuloma para conter a infecção (FERRAZ et al., 2006;

MOUTINHO, 2011).

Diante disso o bacilo tanto pode ser inibido e morto através da ativação do macrófago como também pode ficar latente no seu interior e se multiplicar, com isso o macrófago possui um importante papel no controle da infecção (Figura 1) (TEIXEIRA, 2007).

**Figura 1-** Patogenia da *Mycobacterium tuberculosis*. No 1 se observa o reconhecimento do macrófago pela bactéria, o 2 o macrófago realiza a fagocitose da bactéria, e através dessa fagocitose esse macrófago será ativado e liberará  $TNF-\alpha$ ,  $IFN-\gamma$  e Interleucinas, onde através dessas citocinas haverá o recrutamento de células T que podem ser observados no 4, no 5 observa-se a formação do granuloma para conter a infecção pela bactéria, e por último no 6 se ver a bactéria que estava latente dentro do granuloma saindo e se multiplicando para infectar novas células.



Fonte: <http://materiais.dbio.uevora.pt/Micro/slides/06/06.html>

### Polimorfismos genéticos

Os polimorfismos são variações que decorrem de mutações na sequência de DNA, esta pode ocorrer de forma que ocorra a inserção ou a deleção de um segmento de DNA ao longo do genoma do indivíduo, podendo ser pela substituição de um único nucleotídeo chamado de polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP), e pelo padrão de repetição de nucleotídeos, denominados como número variável de repetições em tandem (VNTR) (GRIFFITHS, 2009; THOMPSON; THOMPSON, 2008).

Os SNPs são os principais tipos de polimorfismos e também mais frequentes na maioria dos genomas, podendo estar localizado em distintas regiões de um gene (éxons, íntros e região promotora), e com isso podem influenciar níveis de expressão, estrutura e função das proteínas que são codificadas por esse gene, e essas alterações podem estar associadas a uma maior suscetibilidade a diversas patologias (GRIFFITHS et al., 2009). Os SNPs podem ocorrer em regiões codificantes do gene, ou também estes podem não somente estar associado aos genes, mas também em regiões não codificantes do DNA (KUBISTOVA et al., 2009), com isso os SNPs são um importante marcador molecular para investigações de suscetibilidade a diversas doenças. O envolvimento de SNPs em infecções por patógenos vem sendo amplamente estudados, e experimentos são desenvolvidos com objetivo de identificar marcadores genéticos relacionados à suscetibilidade por alguma doença (KLOTMAN et al., 2006).

### **Genes relacionados à suscetibilidade para a tuberculose**

Uma das principais características de uma infecção é que nem todos os indivíduos são acometidos pela a doença, com isso apenas 10% das pessoas infectadas com a *Mtb* continuam a desenvolver tuberculose (CHAPMAN; HILL, 2012; TAKASHI et al., 2007; MOLLER, 2009). Há evidências de variantes genéticas em genes codificantes, que norteiam a infectividade e a resistência à tuberculose (AZAD et al., 2012), e que esta suscetibilidade à doença está dispersa por inúmeros genes que têm sido estudados, gerando uma grande quantidade de informação (BURGNER et al., 2006). Diversos genes têm sido associados à tuberculose, enquanto outros genes não apresentam uma relação de suscetibilidade a doença na população, isso se deve a complexidade de suscetibilidade do indivíduo em populações étnicas distintas (ARDLIE et al., 2002). Os principais genes discutidos neste estudo é o *SLC11A1*, *IL-10*, *TNF* e *INF- $\gamma$* , e gene receptor de vitamina D.

### **Gene SLC11A1**

O gene *SLC11A1*, também conhecida como *NRAMP1* codifica uma proteína de macrófagos associada à resistência natural, sendo um mediador crítico na resposta imune

inata a infecção bacteriana (TAKASHI et al., 2007; AZAD et al., 2012). Segundo alguns estudos o gene *SLC11A1* possui associação à suscetibilidade do indivíduo à tuberculose (BELLAMI et al., 1998; GAO et al., 2000; MEILANG et al., 2012).

O gene *SCL11A1* está localizado no cromossomo 2 na região 2q35, e proteína codificada por ele mostrou-se ser um elemento crítico para regular vesículas intracelulares da membrana de macrófagos, já que esta é expressa no compartimento lisossomal dos macrófagos, e assim bombeiam cátions divalentes para toda a membrana do fagossoma (MEILANG et al., 2012; TEIXEIRA et al., 2010), que resulta em restrição da multiplicação e propagação intracelular da *Mtb*, além de privar a bactéria da produção de enzimas protetoras, que neutralizam a ação de componentes oxigênio reativos produzidos pelo macrófago (TEIXEIRA et al., 2010).

As associações entre polimorfismos no gene *SLC11A1* ser suscetível à tuberculose é descrita em diversos estudos, no entanto em outros, nenhuma associação de suscetibilidade a doença foi encontrada (BELLAMI et al., 1998; GAO et al., 2000; LIAW et al., 2002; PUZIREV et al., 2002). Alguns estudos sobre polimorfismos vêm sendo estudados como fatores de risco à tuberculose na região 3'UTR TGTG do gene, devido a deleção da sequência de TGTG na região 3' não traduzida do gene. No entanto, um outro polimorfismo no lóci D543N, que é a substituição conservativa de base única G/A no códon 543, resulta em uma mudança do aminoácido ácido aspártico em asparagina, o que leva a uma produção não eficiente da proteína. Outra variante genética à suscetibilidade à tuberculose foi encontrada no lóci INT4 com trocas de bases G/C e G/A (ZHANG et al., 2005; TAKASHI et al., 2007).

### **Gene da Interleucina-10 (IL-10)**

A IL-10 codifica uma proteína que possui um importante papel regulando respostas imunes contra a *Mtb*, esse gene está localizado no braço longo do cromossomo 1 (ORTIZ et al., 2006; THYE et al., 2009). Essa proteína sintetizada é um antiinflamatório denominada interleucina-10, que desempenha um papel importante na regulação ativa na resposta citotóxica e a que é mediada por células (THYE et al., 2009).

Variações na produção dessa proteína parece ser determinada geneticamente por sítios de polimorfismos na região promotora do gene da *IL-10* (MOHEBBATIKALJAH

et al., 2009; ZHANG et al., 2011). Essa interleucina tem sido associada com influência ou proteção do curso de diversas doenças, seus diferentes polimorfismos na região promotora do gene *IL-10* têm sido relacionados e associados a gravidade e prevalência de doenças (OPDAL, 2004).

O gene *IL-10* tem localização na região 1q31-32, e a sua região promotora se estende por 5 kb acima do seu local onde se inicia a transcrição do gene, essa região promotora tem sido reconhecida por conter vários polimorfismos (TURNER et al., 1997; KUBE et al., 2001). Diversos estudos mostram que polimorfismo no gene da IL-10 está associado a suscetibilidade à tuberculose (DELGADO et al., 2002; SCOLA et al., 2003; ATES., 2008; AFZAL et al., 2011), porém em determinadas populações os resultados de estudos se mostraram conflitantes (ANSARI et al., 2009). No entanto existem três polimorfismos mais estudados da região promotora do gene da *IL-10* que podem levar a suscetibilidade à tuberculose, estão localizadas nas posições -1082 (G/A), -819 (C/T) e -592 (A/C) (TURNER et al., 1997; PRABHU ANAND et al., 2007; TAYPE et al., 2010).

Segundo Tambur et al. (2001), os genótipos da posição -1082 com trocas de bases GG, AA e principalmente GA correspondem aos fenótipos alto (indivíduo não consegue produzir a proteína), baixo (indivíduo que produz a proteína porém fora da faixa de normalidade) e intermediário (indivíduo que produz parcialmente a proteína porém em menores quantidades que o fenótipo baixo), da produção da IL-10, independente que ocorra polimorfismos presentes em posições -819 e -592 do gene da IL-10.

### **Gene do Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ )**

O TNF- $\alpha$  é uma das citocinas importantes que também é caracterizada pela promoção da resposta inflamatória (OLIVEIRA et al., 2004). O TNF- $\alpha$  desempenha seu papel nos pulmões em resposta a Mtb, na formação do granuloma, e também contribui para um “clearance bacteriano”, participando assim da modulação da inflamação pulmonar. E ainda uma inibição na produção dessa citocina na fase inicial da infecção nos pulmões pode gerar uma inflamação persistente, com isso é possível que variações de nucleotídeos no gene da *TNF- $\alpha$*  possam estar associados a polimorfismos genéticos distintos, assim se determina a forma da resposta imune durante a doença (SMITH et al., 2002).

O gene da *TNF- $\alpha$*  está localizado no cromossomo 6 na região 6q21-33 (OMIN, 2016), e os principais SNPs desse gene está nas posições -238 e -308 na região promotora (WILSON et al., 1996; KALUZA et al., 2000), nestes ocorrem a troca de bases G/A, e está relacionada a alterações na expressão gênica e pela secreção da proteína TNF- $\alpha$  está diferente (D' AFONSO, 1996; HAJJEER, 2001). Estudos sugerem que o SNP -308 está relacionado ao aumento da transcrição do gene *TNF- $\alpha$*  (KROEGER et al., 1997; KAIJZEL et al., 1998; OLIVEIRA et al., 2004). Já o SNP na região -238 se relaciona à diminuta transcrição do gene TNF- $\alpha$  (SANTOS et al., 2000; SHAW et al., 2001).

Alguns resultados de pesquisas corroboram com a literatura que a presença de polimorfismo nesse gene pode ser considerado um marcador de suscetibilidade à tuberculose (OLIVEIRA et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2004; STEIN et al., 2007), porém outros estudos indicam que pode haver resultados distintos relacionadas à diferentes populações e etnias (VEJBESYA et al., 2007; PACHECO et al., 2008).

### **Gene do Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )**

O IFN- $\gamma$  é sintetizada por células T e Natural Killer, estimulando o desenvolvimento de células imunes efetoras, esta citocina só é produzida a partir de respostas variadas de estímulos inflamatórios. Esta citocina é responsável pela transcrição de genes envolvidos na atividade antiviral, expressão de proteína de MHC, apoptose, e também o desenvolvimento de células Th1, ativa macrófagos que restringe e mata o crescimento de alvos de micróbios (LINDENAU, 2012).

Ainda segundo o autor supracitado, através dessa restrição à alvos microbianos pesquisadores desenvolveram estudos com finalidade de relacionar o gene da *IFN- $\gamma$*  a doenças infecciosas. O gene da *IFN- $\gamma$*  está localizado no cromossomo 9 na região 9p21-3 (OMIM, 2013; 2016), este gene é altamente conservado, e seus polimorfismos são encontrados na região intragênica (PRAVICA et al. 2000; PACHECO et al., 2008). O SNP mais significativo para o gene *IFN- $\gamma$*  é na região +874 A/T, que está no intrão I (PRAVICA et al., 2000), nisso diversos estudos sobre a associação desse polimorfismo na região +874 A/T surgiu relacionado à tuberculose (PACHECO et al., 2008).

Alguns estudos não encontraram relação do polimorfismo do gene com a suscetibilidade à tuberculose, e já outros encontraram proteção a doença (ETOKEBE et

al., 2006, PACHECO et al., 2008), porém outros estudos identificaram a suscetibilidade à doença pelo polimorfismo do gene (WANG et al., 2010; ZEMBRZUSKI et al., 2010).

### **Gene do Receptor da Vitamina D (VDR)**

De acordo com Zittermann (2003), a vitamina D (VD) possui capacidade na indução de macrófagos e monócitos, pois estes são importantes por serem a primeira linha de defesa contra a Mtb. Essa vitamina ainda tem a função no sistema imune de aumentar a atividade de enzimas de macrófagos elevando a atividade citolítica pelo aumento da capacidade de fagocitar. A VD é uma molécula lipossolúvel tanto em sua forma ativa (1,25(OH)<sub>2</sub>D) como na inativa (25(OH)D) (ROCHA, 2012), e exerce função através de seu receptor VDR, sendo que muitas atividades são relacionadas a baixa e alta afinidade por esse receptor (SIMBOLI-CAMPBELL et al., 1996).

O receptor de vitamina D (VDR) se encontra em macrófagos, monócitos, natural killers e linfócitos, no qual variações genéticas nesse receptor são associadas com alterações de níveis séricos de VD circulantes no sangue (LIN et al., 2004; FUJIOKA et al., 2000).

O gene *receptor da vitamina D (VDR)* tem localização no cromossomo 12 na região 12q13-11 (OMIM, 2010), e inúmeros SNPs têm sido identificados na influência para suscetibilidade a tuberculose (BELLAMY et al., 1999). Em estudos realizados para associar à suscetibilidade à doença obtiveram resultados distintos (LINDENAU, 2012), em alguns pôde-se observar polimorfismos no gene da VDR, onde indivíduos seriam mais suscetíveis à doença (GAO et al., 2010; ZANG et al., 2010), porém em outros não foi encontrado relação com a suscetibilidade para a doença (MERZA et al., 2009; ZEMBRZUSKI et al., 2009).

Dentre os polimorfismos identificados no gene do *VDR* está o íntron 8 e no éxon 9, como também no éxon 2, próximo da região 5' e próximo à região promotora do gene da VDR (UITTERLINDEN et al., 2004). Entretanto, além destes polimorfismos há vários outros, principalmente próximos da região final 5' do gene, e próximo dessa região e da região promotora foi identificado também a substituição de T/C no éxon 2 que com isso acaba criando um códon de iniciação ATG a três códons do verdadeiro local de início da transcrição do gene, assim formas de VDR diferentes podem ser produzidas (JURUTKA

et al. 2000; ROCHA, 2012).

### **Considerações Finais**

A identificação de genes associados à suscetibilidade para a tuberculose tem propiciado muitos estudos, no entanto ainda há necessidade de mais investigações para garantir essa associação do polimorfismo de genes com a doença. Além disso, a resposta do sistema imunológico contra a infecção pela Mtb envolve diversas citocinas e interação com receptores, e muitos indivíduos podem expressar genes diferentes em populações distintas, até mesmo o tipo de SNPs de uma população pode se diferenciar, tanto na suscetibilidade à tuberculose como na gravidade da doença.

A compreensão nas alterações dos genes do SLC11A1, IL-10, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  e VDR, tem sido de extrema importância no entendimento da relação com a suscetibilidade, porém ainda é preciso reconhecer os diversos mecanismos moleculares desses genes. Não somente esses genes podem estar envolvidos com a doença, mas também diversos outros podem contribuir para a patogenia da tuberculose, além de muitas dessas associações da suscetibilidade do indivíduo a doença envolverem mais de um gene.

A tuberculose é uma doença muito complexa de ser estudada, tanto em relação a sua patogenia e seu agente causal que cada vez mais sofre mudanças e mutações. Com isso é importante o avanço de pesquisas genéticas da doença, para que se possa elucidar e entender a atuação dos genes na suscetibilidade do indivíduo pela doença e poder diferenciar variações gênicas em populações e etnias distintas, as quais contribuirá com mais conhecimento para o desenvolvimento de vacinas e tratamentos medicamentosos efetivos para controle da doença.

### **Referências**

ALBUQUERQUE, A.C. et al. Association of polymorphism +874 A/T of interferon- $\gamma$  and susceptibility to the development of tuberculosis: meta-analysis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. v. 31, p. 2887–2895, 2012.

ALVES, S. L. A. **Análise das bases moleculares da resistência à isoniazida e rifampicina de isolados de Mycobacterium tuberculosis obtidos de pacientes com tuberculose no estado de Goiás**, 2010, 99 f. Dissertação (Mestrado em Medicina

Tropical, área de concentração de Microbiologia) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2010.

AFZAL, M.S et al. Analysis of interleukin-10 gene polymorphism and hepatitis C susceptibility in Pakistan. **The Journal of infection in developing countries**. Sassari, v.5, n.6, p 473-479, 2011.

ANSARI et al. Differential Combination of Cytokine and Interferon-  $\gamma$  +874 T/A Polymorphisms Determines Disease Severity in Pulmonary Tuberculosis. **Plosone**. v. 6, 2011).

ARDLIE, K. et al Patterns of linkage disequilibrium in the human genome. **Nature Reviews Genetics**, London, v. 3, p.299–309, 2002.

ATES, O. et al. Interleukin-10 and tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms in tuberculosis. **Journal of Clinical Immunology**, New York, v. 28, n.3, p. 232–236, 2008.

BELLAMY R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Whittle HC, Hill AV. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. **N Engl J Med**, v.338, p. 640–4, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano nacional pelo fim da tuberculose: Brasil livre da tuberculose**. ed. 1. Brasília: Ministério da Saúde. 2017.

BURGNER, D. et al. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? **Lancet Infectious Disease**, New York, v. 6, p.653–663, 2006.

CHAPMAN. Stephen J. et al. Human genetic susceptibility to infectious disease. **Nature Reviews Genetics**. v. 12, p. 175-188, 2012.

D'AFONSO SPMR. An intragenic polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha (TNFA) chainencoding gene. **Immunogenetics**. v.44, n. 32, 1996.

D'AFONSO SPMR. An intragenic polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha (TNFA). Kroeger KM, Carville KS. The -308 Tumor necrosis factorpromoter polymorphism effects transcription. **Mol Immunol**. v.34, p.391-9, 1997.

DELGADO, J. C. et al. Ethnic-Specific Genetic Associations with Pulmonary Tuberculosis. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v.186, n.10, p. 1463-1468, 2002.

DUCATI, R. G. et al. The Resumption of consumption: a review on tuberculosis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 7, p. 697-714, 2006.

ETOKEBE, GE; Bulat-Kardum L, Johansen MS, Knezevic J, Balen S, Matakovic-Mileusnic N, Matanic D, Flego V, Pavelic J, Beg-Zec Z, Dembic Z. Interferon-gamma

gene (T874A and G2109A) polymorphisms are associated with microscopypositive tuberculosis. **Scand J Immunol.** v. 2, n. 63, p.136–141, 2006.

FERRAZ, J. C. et al. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, SP, v. 39, n. 11, p. 1387-1397, 2006.

FUJIOKA. T; Suzuki Y, Okamoto T, Mastushita N, Hasegawa M, Omori S. Prevention of renal cell carcinoma by active vitamin D3. **World J Surg.** v. 10, n. 24, p. 1205-10, 2000).

GAO PS, Fujishima S, Mao XQ, Remus N, Kanda M, Enomoto T, et al. Genetic variants of NRAMPI and active tuberculosis in Japanese populations. **International Tuberculosis Genetics. Team. Clin Genet**, v.58, p. 74–6, 2000.

GRIFFITHS, Anthony. Introdução à Genética. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2009.

HAJJEER AH. Influence of TNFa gene polymorphisms on TNFa production and disease. **Hum Immunol.** v. 62, p. 1191-9, 2001.

HERNANDEZ-PANDO, R. et al. Factors that deregulate the protective immune response in tuberculosis. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, Wroclaw, Polônia, v. 57, n.5, p. 355–367, 2009.

JURUTKA PW, Remus LS, Whitfield GK, Thompson PD, Hsieh JC, Zitzer H, et al. The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. **Mol. Endocrinol.** v. 3, n. 14, p. 401-20, 2000.

KAIJZEL E, van Krugten M, Brinkman Bec. Functional analysis of a human tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) promoter polymorphism related to damage in rheumatoid arthritis. **Mol Med.** v. 4, 1998.

KALUZA W, Reuss E, Grossmann S, et al. Different transcriptional activity and in vitro TNF- $\alpha$  production in psoriasis patients carrying the TNF- 238A promoter polymorphism. **J Invest Dermatol.** v. 114, p. 1180-3, 2000.

KLOTMAN, M.E. et al. Defensins in innate antiviral immunity. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 6, p. 447-456, 2006.

KROEGER, KM, Steer JH, Joyce DA, Abraham LJ. **Effects of stimulus and cell type on the expression of the - 308 tumour necrosis factor promoter polymorphism.** **Cytokine.** v. 12, p.110-9, 2000.

KUBE, D. et al. Structural characterization of the distal 5' flanking region of the human interleukin-10 gene. **Genes and Immunity**, Basingstoke, v. 2, p.181-190, 2001.

- KUBISTOVA, Z. et al. Polymorphisms of the immune response genes: selected biological, methodical and medical aspects. **Biomedic Pappers**, Olomouc, v.153, n.2, p.93-102, 2009.
- LAPA E SILVA, J.R. et al. O ressurgimento da tuberculose e o impacto do estudo da imunopatogenia pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v.30, n.4, p. 478-484, 2004.
- LATRILHA, F. O. **Transmissão e Prevalência da Resistência de Mycobacterium tuberculosis**, após a Implantação do DOTS, no Município de Guarulhos no Período de 2007 a 2011, 2014, 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2014.
- LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. A. **Fundamentos de metodologia científica**, 7º Ed. São Paulo: Atlas, 2010
- LIANG, Li et al. Differential Combination of Cytokine and Interferon- c +874 T/A Polymorphisms Determines Disease Severity in Pulmonary Tuberculosis. **FEMS Immunol Med Microbiol**. v.62, p. 84–90, 2011.
- LIAW YS, Tsai-Wu JJ, Wu CH, Hung CC, Lee CN, Yang PC, et al. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility of tuberculosis in Taiwanese. **Int J Tuberc Lung Dis**. v.6, p.454–60, 2002.
- LIN. R, White JH. **The pleiotropic actions of vitamin D**. **Bioessays**. v. 1, n. 26, p. 21-8, 2004.
- LIO D, Marino V, Serauto A, Gioia V, Scola L, Crivello A, Forte GI, Colonna-Romano G, Candore G, Caruso C. 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**. v. 29, p. 371–374, 2002.
- MEILANG, Q. et al. Polymorphisms in the SLC11A1 gene and tuberculosis risk: a meta-analysis update. **Int J Tuberc Lung Dis**. v. 4, n. 16, p. 437–446, 2012.
- MOHEBBATIKALJAH, H.; MENEVSE, S.; DEMIREI, H. Study of interleukin-10 promoter region polymorphisms (-1082 A/G, -819 T/C and -592 A/C) in type I diabetes mellitus in Turkish population. **J. Genet**. 88:245-8. 2009.
- MOLLER, M. et al. Past, present and future directions in humangenetic susceptibility tu tuberculosis. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, **Amsterdan**, v. 58, p. 3-26, 2009.
- MONTENEGRO, Lílian Maria Lapa et al. **Avaliação da associação de polimorfismos de base única em região promotora de genes das citocinas fator de necrose tumoral (TNF) e Interleucina-10 (IL-10) com a susceptibilidade ou resistência a tuberculose pulmonar**. 2013.

MOUTINHO, I. L. D. Tuberculosis immunological aspects in the infection and disease. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v.21, n.1, p.42-48, 2011.

NASCIMENTO, André Luiz Alves Do. **Avaliação da associação do polimorfismo genético (-1082 g/a) da interleucina-10 com o risco desenvolvimento da tuberculose pulmonar**. Programa de pós-graduação em medicina tropical (tese de mestrado). 2013.

NOGUEIRA, A. F. et al. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 1, p. 3-9, 2012.

OLIVEIRA, Martha Maria de. et al. Distribuição de Polimorfismos de Base única (SNPs) no gene de TNF- $\alpha$  (-238/-308) entre pacientes com TB e outras pneumopatias: Marcadores genéticos de susceptibilidade a ocorrência de TB. **J Bras Pneumol**. v. 4, n. 30, p. 461-7, 2004.

OPDAL, S.H. IL-10 gene polymorphisms in infectious disease and SIDS. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, Amsterdam, v. 42, p.48-52, 2004.

ORTIZ J., Fernandez-Arquero M, Urcelay E, et al. Interleukin-10 polymorphisms in Spanish IgA deficiency patients: a case-control and family study. **BMC Med Genet**. v. 7, p. 56, 2006.

PACHECO, A.G. et al. IFNG +874T/A, IL10 -1082G/A and TNF -308G/A polymorphisms in association with tuberculosis susceptibility: a meta-analysis study. **Hum Genet**. v. 123. P. 477–484, 2008.

PEDRO, H. S. P. **Diversidade clínica, epidemiológica e genética do Mycobacterium tuberculosis na região Noroeste paulista**, 2015, 142 f. Tese (Doutorado em Genética) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, São José do Rio Preto 2015.

PRAVICA V, Perrey C, Stevens A, Lee JH, Hutchinson IV. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production. **Hum Immunol**. v. 61, p. 863–866, 2000.

PUZYREV VP, Freidin MB, Rudko AA, Strelis AK, Kolokolova OV. Polymorphisms of the candidate genes for genetic susceptibility to tuberculosis in the Slavic population of Siberia: a pilot study. **Mol Biol**. v. 36, p. 788–91, 2002.

PRABHU ANAND S. et al. Interleukin-12 e interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis. **Indian J. Med Res**. v. 126, p. 135-8, 2007.

ROCHA, Márcia Andrade Da. **Avaliação das concentrações de vitamina d associadas a polimorfismos em genes ligados a resposta imune durante a tuberculose pulmonar ativa**. Doutorado em pesquisa clínica em doenças infecciosas (tese). Rio de Janeiro, 2012.

SANTOS A, Almeida A, Suffys PN, Moraes MO, Filho VF, Mattos HJ, et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphism (TNF2) seems to protect against development of severe forms of leprosy in a pilot study in Brazilian patients. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.** v. 68, p.325-7, 2002.

SIMBOLI-CAMPBELL M, Narvaez CJ, Tenniswood M, Welsh J. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces morphological and biochemical markers of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.** n. 4, p. 58, p. 367-76, 1996.

SCOLA L. et al. IL-10 and TNF- $\alpha$  polymorphisms in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis: implication for ageing and life span expectancy. **Mechanisms of Ageing and Development**, Oxford v. 124, p. 569-572, 2003.

SHAW MA., Donaldson IJ, Collins A, et al. Association and linkage of leprosy phenotypes with HLA class II and tumor necrosis factor genes. **Genes Immun.** v. 2, p. 196-204, 2001.

SMITH S, Liggitt D, Jeromsky E, Tan X, Skerrett SJ, Wilson CB. Local role for tumor necrosis factor alpha in the pulmonary inflammatory response to Mycobacterium tuberculosis infection. **Infect Immun.** v.70, p. 2082-9, 2002.

STEIN, CM. et al. Linkage and association analysis of candidate genes for TB and TNFalpha cytokine expression.: evidence for association with IFNGR1, IL-10, and TNF receptor 1 genes. **Hum Genet.** v. 121, p. 663-73, 2007.

STENGER S. et al. T cell mediated immunity to Mycobacterium tuberculosis. **Curr Opin Microbiol.** v. 2, p. 89-93, 1999.

TAKASHI et al. SLC11A1 (formerly NRAMP1) polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis. **Elsevier.** v. 88, p. 52-57, 2008.

TAMBUR, A. R. et al. Cytokine gene polymorphism in patients with graft-versus-host disease. *Transplantation Proceedings*, **Orlando, Fl**, v. 33, p. 502-503, 2001.

TAYPE CA. et al. Genetic susceptibility to diferente clinical forms of tuberculosis in the Peruvian population. **Infect Genet Evol.** v. 10, p. 495-504, 2010.

THYE T, Browne E N, Chinbuah M A. et al. IL10 haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB. **PLoS One.** v. 4, p. 5420, 2009.

TURNER D.M. et al. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. **European Journal of Immunogenetics**, Oxford, v. 24, p. 1-8, 1997.

Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. **Gene.** v. 2, n. 338, p. 143-56, 2004.

VALLINOTO, Antonio C.R. IFNG 874T/A polymorphism and cytokine plasma levels are associated with susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection and clinical manifestation of tuberculosis. **Human Immunology**. v.71, p. 692–696, 2010.

TEIXEIRA, H.C et al. Diagnostico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v.33, n.3 p.323-334, 2007.

THOMPSON & THOMPSON – Genética Médica. Sétima Edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ, 525 pp. 2008.

VEJBAESYA S. et al. Polimorfismos NRAMP1 e TNF-alfa e susceptibilidade à tuberculose em tailandeses. **R. Respirologia**. v. 2, n. 12, p. 202-6, 2007.

WANG J, Tang S, Shen H. Association of genetic polymorphisms in the IL12- IFNG pathway with susceptibility to and prognosis of pulmonary tuberculosis in a Chinese population. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. v. 10, n. 29, p. 1291-5, 2010.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Global tuberculosis report. World report 2017. Disponível em: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). Acessado em: 02 de março de 2018.

WILSON AG, di Giovine FS, Blakemore AIF, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumor necrosis factor (TNF) alpha gene detectable by NcoI restriction of PCR product. **Hum Mol Genet**. v. 1, p. 353, 1992.

ZEMBRUSKI, V. M. **Suscetibilidade genética à Mycobacterium tuberculosis em indígenas da etnia xavante (Mato Grosso – BRASIL)**. Pós-graduação em e biologia molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2009.

ZHANG et al. Interleukin-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. **Nt J Tuberc Lung Dis**. v. 5, n. 15, p. 594–601, 2011.

### Processo de revisão por pares

O presente Artigo foi revisado por meio da avaliação aberta. A rodada de avaliações contou com a revisão de Letícia Gomes de Oliveira e Mayara Ladeira Coêlho. O processo de revisão foi mediado pela Profa. Dra. Priscilla Chantal Duarte Silva