

# Tüberküloz ve TLR Gen Polimorfizmleri Arasındaki İlişki

## *The Relationship Between Tuberculosis and TLR Gene Polymorphisms*

Reika Dilara Vaizoğlu , Ceren Acar 

İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Malatya, Türkiye

### Öz

Dünyadaki başlıca sağlık sorunlarından biri olan tüberküloz, her yıl çok sayıda ölüme neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2018 raporuna göre 2017 yılında 6.7 milyon yeni tüberküloz olgusu bildirilmiştir. Hastalık etkeni, kişileri enfekte ettikten sonra çok uzun süre latent evrede kalabilmektedir. Enfekte olan kişilerden bazıları hasta olurken, bazı kişilerde ise hastalık hiçbir zaman gelişmemekte hatta bunların yaklaşık %90'ı bağışıklık sisteminin verdiği yanıtla kendiliğinden iyileşmektedir. Birçok enfektif hastalıkta olduğu gibi, enfekte olan kişi sayısı ve hasta olan kişi sayısı arasındaki farklılığa konakçı savunması ve organizmanın virülansı arasındaki denge farklılıkları neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bu farklılığın nedeni çoğunlukla, konağın bağışıklık sisteminin durumu ile ilişkilendirilmiş ancak yeterli bir yanıt olarak görülmemiştir. Bu durumda, enfektif hastalıklarla konak arasındaki ilişkiyi anlayabilmek için enfektif ajanlara verilen yanıtın genetik temellerinin araştırılması gerekmektedir. Bu derlemede *Mycobacterium tuberculosis*'e immun yanıtta ya da yakınlıkta söz konusu olan TLR genlerindeki polimorfizmlerin etkisini inceleyen çalışmalar özetlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Tüberküloz, TLR, genotipleme

### ABSTRACT

Tuberculosis, one of the major health problems in the world, causes many deaths every year. According to the 2018 World Health Organization (WHO) report, 6.7 million new tuberculosis cases were reported in 2017. The disease can remain in the latent phase for a very long time after infecting the affected individual. While some of the infected people contract the disease, while the others never develop the disease; even about 90% of the contracted people improve and get well by the immune system's response. As in many infectious diseases, the difference between the number of infected people and the number of people with the disease is due differences in balance between the host defense and the virulence of the organism. In the studies conducted; this difference was mostly attributed to the state of the immune system of the host, but this is not accepted as an adequate response. With these terms, the genetic basis of the response to infectious agents needs to be investigated in order to understand the relationship between infectious diseases and the host. In this review we have summarized the studies on the effect of polymorphisms of TLR genes which are involved in the immune response and the susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis*.

**Keywords:** Tuberculosis, TLR, genotyping

### Alındığı tarih:

12.06.2018

### Kabul tarihi:

23.11.2018

### Ç. içi yayın tarihi:

25.03.2019

### ORCID Kayıtları

R. D. Vaizoğlu 0000-0003-4584-0954

C. Acar 0000-0003-1842-9203

✉ ceren.acar@inonu.edu.tr

## GİRİŞ

Tüberküloz (TB), dünya çapındaki ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) tüberküloz hastalığının etkenidir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2018 raporuna göre; dünya nüfusunun yaklaşık olarak %23'ü (yaklaşık 1.7 milyar

kişi) latent TB enfeksiyonuna sahiptir ve dolayısıyla yaşamları süresince TB hastalığını geliştirme riski taşımaktadırlar. Küresel olarak yaklaşık 10 milyon insan TB hastalığına yakalanmakta ve bu 10 milyonun 5.8 milyonunu erkekler, 3.2 milyonunu kadınlar ve 1 milyonunu çocuklar oluşturmaktadır. Tüberküloz, MTB'nin neden olduğu granülomatöz bir enfeksiyon

hastalığıdır. *M. tuberculosis* 90'dan fazla antijen ve çeşitli virülans faktörlerini içerir<sup>(1)</sup>.

Dünya nüfusunun 1/3'ü tüberküloz ajanı ile enfekte olmasına rağmen, enfeksiyon genellikle aktif hastalığa dönüşmemektedir. Patojen, hastalığın klinik özelliklerini göstermeyen enfekte kişilerin yaklaşık olarak %90'ında latent hâlde kalmaktadır<sup>(2)</sup>. Klinik önemine rağmen, MTB patogenezi ve enfekte olanların yaklaşık olarak %10'unun hastalığı geliştirmesini engelleyen konakçı mekanizmaları tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Enfeksiyonun başlangıç ve birincil yeri olduğu için akciğerin mikro çevresi, patojen ve konakçı arasındaki dinamik etkileşim hakkında fikir sahibi olmamızı sağlamaktadır<sup>(3)</sup>.

Biyoloji ve tıp alanlarının temel hedeflerinden birisi, enfeksiyon ajanları ile insan ilişkilerini anlamaktır. Bakterilerin etkileşimini ve insan konak fenotipik çeşitliliğini genetik temelli incelemek esastır. İnsan genom projesinin sonuçları, insan konakçı genetiği hakkında ipuçları vermiştir. Fakat yine de bireylerin ve popülasyonların fenotipik değişimlerinden sorumlu olan genomlar arasındaki, doğal olarak ortaya çıkan genetik değişimler hakkında belirli bir bilgiye ulaşılamamıştır. Yeni geliştirilmiş teknolojilerin yardımıyla değişik coğrafi bölgelerde farklı etnik kökene sahip genom dizilerinin tamamını ve farklı popülasyonlar arasındaki varyasyonları karşılaştırmak kolaydır. Böylece doğal olarak insan genomunda meydana gelen çeşitli varyasyonları ve hastalıklarla olan ilişkilerini anlamamız da aynı ölçüde kolaylaşmıştır. Dolayısıyla, popülasyonların geçmişlerini, göç örüntülerini ve iklim değişikliklerini, beslenme kaynaklarını ve patojen baskılarını içeren bu değişen çevresel koşullar *Homo sapiens*'in adaptasyonunun altında yatan genetik mekanizmaları anlamamıza yol açmıştır. Sonuç olarak, insan genetiğinin hastalığa karşı duyarlılığı, hastalık şiddeti ve tedaviye yanıt üzerindeki etkileri büyük ölçüde çözülecektir<sup>(4)</sup>. Konakçı için bulaşıcı hastalığıdaki çeşitlilik önemli olduğu kadar hastalığın yayılması ve yaygınlaştırılması da önemlidir. Bu çeşitlilik tam olarak anlaşılabilmiştir. Özgül tek nükleotid poli-

morfizmleri (SNP'ler-single nucleotide polymorphisms) yardımıyla hasta bireylerde ve sağlıklı bireylerde hastalıkla ilişkili genomik bölgelerin karşılaştırılması olasıdır<sup>(4)</sup>.

### Tek Nükleotid Polimorfizmleri

Genomda en yaygın dizi varyasyonlarından biri tek nükleotid polimorfizmleridir. Bunlar birçok hastalığa yatkınlık için değerli belirteçlerdir. SNP'ler, isimlerinden anlaşılacağı üzere, tek bir baz çifti değişimi üreten değişimlerin sonucudur. Her varyasyon belirli bir derecede popülasyonda bulunabilir. Kompleks özelliklerde genetik etkileri ve SNP'lerin hastalıklarla ilişkisini anlamak için Genom Boyu İlişki Çalışmaları (GWAS-Genome-wide association study) kullanılmıştır<sup>(5)</sup>. Popülasyonlarda SNP varyasyonlarının sıklığı düşük olsa da bazı durumlarda çok önemli rol oynamaktadır. Genetik alanında çalışan birçok araştırmacı, hastalığa özgü olan SNP'leri bulmaya çalışmaktadır. SNP'ler, fenotipik olarak, kodlayıcı olmayan bölgelerin SNP'leri ve kodlayıcı bölgelerin SNP'leri olarak sınıflandırılabilir. Kodlamayan bölgeler, kodlayıcı bölgelere göre daha fazla SNP içerir. SNP'ler genomda heterojen olarak dağılmakta ve genellikle evrim çalışmalarında ve popülasyon genetiği çalışmalarında belirteç olarak kullanılmaktadır. Kodlama bölgesindeki SNP'ler genetik koddaki dejenerasyona bağlı olarak, çoğunlukla amino asit diziliminde önemli değişikliklere neden olmazlar. Protein yapısını değiştiren SNP'ler, ilaç metabolizması ve dolayısıyla farmakogenetik çalışmalarda kullanılır. Kodlama bölgesinde bulunan SNP'ler 2 alt tiptir; protein aktivitesini etkileyen fakat protein dizisini etkilemeyen bazı synonymous SNP'ler ve protein amino asit dizisinde değişikliğe neden olan nonsynonymous SNP'lerdir<sup>(6-8)</sup>.

SNP veri tabanları, GWAS üzerinde çalışan araştırmacılar arasında çok popülerdir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan veri tabanı, 6 milyondan fazla insan SNP'i içeren dbSNP'dir. Buna ek olarak, İnsan Gen Mutasyon Veri Tabanı, İnsan OMIM (Çevrimiçi Mendel Mirası), Swiss-Prot ve İnsan Genom Varyasyon Veri Tabanı sıkça kullanılan diğer veri tabanlarıdır<sup>(8)</sup>.

Genomlarda SNP'lerin yaygın olarak bulunması genetik taramalarda baskın bir belirteç olarak kullanılabilirliğini sağlamakta ve bu da etkin taramaların geliştirilmesine yol açmaktadır. Yeni ilaç keşif projeleri çok sayıda SNP ve birey içerdiğinden dolayı, SNP'ler, tarama ve genotiplendirme için yeni teknolojilerin geliştirilmesinde önemli rol oynamıştır<sup>(7)</sup>.

### ***Mycobacterium tuberculosis***

Tüberküloz patogenezi anlamak için yapılan çalışmalar Teophile Laennec ile 19. yüzyılda başlamıştır ve daha sonra 1865 yılında Jean-Antoine Villemin, MTB enfeksiyonunun bulaşabilirliğini göstermiştir. 1882 yılında Robert Koch, tüberküloz basiliyi etiyolojik ajan olarak tanımlamıştır<sup>(9)</sup>.

*Mycobacterium tuberculosis*, akciğer tüberkülozu (PTB) hastalarının hapsiz, öksürme ve konuşmaları yoluyla yayılır ve bağışıklığı zayıf insanların enfekte olmasına neden olur. Bu durum, hastalığın yayılmasında tek doğal kaynağın insan olduğunu gösterir<sup>(10)</sup>.

### **Mikobakteriyel Hücre Duvarı**

Bir hücre içi patojeni olan MTB yavaş ürer ve konakçı makrofajların içinde canlı kalabilme yeteneğine sahiptir. Hidrofobik mikolik asitler hücre duvarında bulunur (kuru ağırlığın %50'si) ve aside dirençli bir bakteridir. *Mycobacteria*'nın yavaş üremesi, besin alımını zorlaştıran kalın mikolik asit katmanından kaynaklanmaktadır. Diğer bir yandan kalın olan bu tabaka, lizozomal enzimlere karşı bakteriyeye direnç kazandırır. Çoğunlukla hücre duvarının dış kısmında mikolik asitleri taşır ve iç kısımda ise esas olarak fosfatidil-miyoinositol mannozidaz (PIM'ler), arabinoalaktan ve peptidoglikan taşımaktadır. Dış kısmın altında mannoz içeren moleküller bulunur. Bu biyomoleküller mannoglikoproteinler, ilgili lipomannan (LM) ve mannoz kaplı lipoarabinomannan (Man-LAM) olabilir. Bakterilerin dış kapsülü hem arabino-mannan hem de hücre yüzeyinde bulunan mannan tarafından oluşmaktadır. Hücrenin yüzeyinde, en bol bulunan mannozlardan biri Man-LAM'dır ve önemli bir virülans faktörüdür. Tüm patojen bakteriler, hızlı üreyen mikobakteriyel suşlarda bulunmayan mannoz

kaplı motiflerin özelliklerini daha az patojenik olanlar ile paylaşır<sup>(11)</sup>. MTB ve insanlar arasındaki konak-patojen etkileşimleri detaylı olarak incelenmiş olsa da tamamen çözülmüş değildir. Doğal bağışıklık yanıtının aktivasyonunda, ilk aşama patojenin kalıp tanınması ile başlar. MTB'nin patojen ile ilişkili moleküler motifleri (Pathogen associated molecular patterns-PAMP), özgül kalıp tanıma reseptörleri (Pattern recognition receptors-PRR) tarafından saptanır. Tanıma yapıldıktan sonra, proinflatuar sitokinler ve kemokinlerin üretimi; fagositoz, bakteri yok etme ve antijen sunumu gibi olaylar tetiklenir<sup>(11)</sup>.

### **Toll-benzeri Reseptörler (TLR'ler)**

Toll-benzeri reseptörler kalıp tanıma reseptör ailesine aittir. Memelilerde, bu aileden on iki üye bulunur. Dendritik hücreler (DC'ler) ve makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinin hücre zar yüzeyinde veya endositik vezikül zarlarında belirtilirler. 1985 yılında Christiane Nüsslein-Volhard, *Drosophila* Toll proteininin homologlarının mikrobik enfeksiyona karşı savunmada önemli olduklarını ve evrimsel olarak korunmuş yapılar olduklarını keşfetmiştir<sup>(12)</sup>. Toll benzeri reseptörler çok çeşitli patojenlere karşı bağışıklık gösterirler. N-terminal ektodomeynleri (ECD) ve lösin zengini tekrar (LRR) ile karakteristik düzlemsel atnalı şekline sahiptirler. Toll benzeri reseptörlerin ligand etkileşimleri belirgin olmasına rağmen, hepsi dış tarafta N terminalleri ve orta kısımda C terminalleri ile karakteristik bir m-şeklinde dimerik kompleks oluşturmaktadır<sup>(13)</sup>. Ölen hücrelerden veya mikrobiyal patojenlerden gelen endojen moleküller, oldukça korunmuş yapısal motifler olan patojen ile ilişkili moleküler kalıpları gösterir. Tehlike ile ilişkili moleküler kalıplar (Danger Associated Molecular Patterns-DAMP'lar) hücre kaynaklıdır. Patojenik enfeksiyonun varlığında, travma, iskemik ve doku hasarına yanıt olarak bağışıklığı başlatır ve sürdürürler. Ayrıca TLR'ler tarafından tanınmaktadır<sup>(14)</sup>. PAMP'lar, hücre duvarı bileşenlerini içerir. Bu bileşenler, lipopeptidler, lipopolisakkarid (LPS) ve peptidoglikan (PGN) olarak listelenebilir. Öte yandan viral çift sarmallı RNA, bakteri DNA'sı ve flagellin PAMP olarak sınıflandırılabilir. TLR ailesi tarafından algılanan

PAMP'lar, lipidlerden lipopeptidlere, proteinlere ve nükleik aside kadar değişir. Tehlikeye bağlı moleküler modeller, ısı şoku proteinleri gibi hücreler arası proteinlerin yanı sıra hücre dışı matristen alınan protein parçalarını da içerir<sup>(15)</sup>. Toll-benzeri Reseptörleri, PAMP veya DAMPlar ile indükleme, AP-1 ve Nükleer faktör kapa- $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) aktivasyonuna, aktarım faktörleri gibi interferon düzenleyici faktörlere (IRF'lere) yol açan sinyal basamaklarını tetikler. Pro-inflamatuvar sitokin, efektör sitokin ve interferon (IFN) üretimini yönlendiren uyarlanabilir bağışıklık tepkisi, TLR sinyalizasyonunun sonuçlarını oluşturan çeşitli hücresele tepkilerdir. TLR reseptör ailesinin Toll/ Interlökin-1 reseptör (TIR) domeynli adaptörleri olan beş molekül (My-D88, TRIF, Mal, TRAM ve SARM) bu ailenin tüm üyeleri ile etkileşime girer. TLR'ler esas olarak bağışıklıkta önemli bir rol oynayan dalak ve periferik kan lökositlerinde belirtilir. Buna ek olarak, akciğerler ve gastrointestinal sistemde açığlanır<sup>(16)</sup>.

Araştırmacılar, TLR'leri hücresele konumlarına göre iki gruba ayırmışlardır. Farklı noktalardaki TLR'ler farklı belirteçlerin tanımlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. İlk grup TLR ailesinden 1, 2, 4, 5, 6'nın hepsi hücre yüzeyi üzerinde sentezlenir ve lipit yapılarını tanımaktadırlar. TLR5, flagellin proteinin tanınmasında yaşamsal bir role sahiptir. İkinci grup, Toll-benzeri Reseptörler 3, 7, 8, 9 bakterilerin ve virüslerin genomundan türetilen nükleik asitleri tanıyıp ve hücrelerarası bölgelerde bulunmaktadırlar. Bu moleküllere erişim, hücrenin geç endozomları ya da lizozomları içinde bir miktar bozulma gerektirir. Hücredeki bu reseptörlerin lokalizasyonu ve trafiğinin, ligand tespitine izin vermek için önemli bir mekanizma olduğu giderek daha belirginleşmiştir. Önemli olarak, sinyalizasyon sırasında bazı TLR'lerin hareketi, TLR sinyal yollarının aşırı aktifleşmesini önleyebilir<sup>(16,17)</sup>. TLR ailesinden 2, 4, 6, 9 ve olasılıkla 8, MTB'nin tanınmasıyla ilgilidir. Aynı zamanda, TLR2 ya TLR1 ya da TLR6 ile heterodimer oluşturur ve bu heterodimerler, LAM, LM, 38-kDa ve 19-kDa mikobakteriyel glikoprotein ve fosfatidilinositol manozu (PIM), triaçillenmiş (TLR2/TLR1) veya diaçillenmiş

(TLR2/TLR6) lipoproteinler gibi mikobakteriyel hücre duvarı glikolipidlerinin tanınmasında rol oynarlar<sup>(18,19)</sup>.

Aşağıda MTB ile bağlantılı TLR molekülleri hakkında bilgiler verilmektedir.

#### TLR1

TLR1, özgül patojen ilişkili moleküler paterni ile Gram pozitif bakterileri tanıyıp<sup>(20)</sup>. TLR1 aynı zamanda CD281 olarak adlandırılır. TLR1, TLR2 (bir heterodimer olarak) ile birlikte peptidoglikan ve lipoproteinleri tanıyıp ve makrofaj ve nötrofillerin yüzeyinde bulunurlar<sup>(21)</sup>.

#### TLR2

TLR2, CD282 olarak adlandırılmaktadır. TLR2, bakteriyel lipoproteinler, lipomannanlar ve lipoteikoik asitler dâhil olmak üzere Gram-pozitif bakterilerin çeşitli PAMP'ların tanınmasında önemli rol oynar<sup>(22)</sup>. TLR2, sırasıyla triaçile veya diaçile lipopeptitleri tanımak için TLR1 veya TLR6 ko-reseptörlerini kullanır. TLR1 ve 6, TLR2 gibi plazma membranında belirtilir<sup>(23)</sup>. TLR2, lipoteikoik asit ve di- ve tri-asetillenmiş sistein içeren lipopeptitler gibi lipit içeren PAMP'lara plazma membranından yanıt verir. Bunu, plazma membranında TLR1 veya TLR6 ile dimerik kompleksler oluşturarak yapar<sup>(24)</sup>. Barbalat ve ark.'nın<sup>(25)</sup> yapmış olduğu çalışmada, enflamatuvar monositlerde, TLR2'nin bakteri ile değil virüs tarafından aktivasyon gösterdiği ve Tip 1 IFN üretimine yol açtığı gösterilmiştir. Ligandların tanınmasında sinyal oluşumunda TLR2'nin diğer TLR'ler ile dimerize olması gerekmektedir<sup>(26)</sup>.

#### TLR4

TLR4, insanlardaki TLR4 geni tarafından kodlanan ve kromozom 9q-32-33 üzerinde bulunan bir proteindir. Yaklaşık uzunluğu 13 kb'dir. 222 amino asitlik bir proteini kodlayan 3 eksonu vardır<sup>(19,27)</sup>. TLR4, MTB enfeksiyonuna doğuştan gelen bir bağışıklık tepkisinin ortaya çıkmasında yaşamsal bir rol oynamaktadır. Bu bakteriyel lipopolisakaritlerin (LPS) tanınması ile ilgilidir. Aynı zamanda gram negatif bakterilerden lipopolisakariti algılar ve doğuştan gelen bağışıklık

sisteminin aktivasyonuna izin verir<sup>(28)</sup>. TLR4, CD284 olarak da adlandırılır ve MD-2 olarak bilinen başka bir LRR proteini ile kompleks oluştururlar. LPS ve TLR4 arasında direkt etkileşim yoktur, ancak TLR4-MD-2 kompleksinde MD-2, LPS bağlanması için bir köprü gibi davranır. Diğer lipid türlerinin de aktifleş-tirme yeteneğinde olduğu gösterilmiştir<sup>(29)</sup>.

### TLR6

TLR6, insanlarda TLR6 geni tarafından kodlanan bir proteindir ve 2.391 baz çiftinden oluşur. TLR6, monosit, monosit türevi olgunlaşmamış dendritik hücreler (iDC) ve nötrofillerin hücre yüzeyinde belirtilir<sup>(30)</sup>. N-terminal sinyal peptidi, on dokuz tandem yinelenen hücre dışı LRR motifleri ve sitoplazmik bölgede bir Toll/IL-1R homoloji alanından oluşur. Bulaşıcı ajanlar üzerinde belirtilen PAMP'ları tanır ve etkin bağışıklığın gelişimi için gerekli sitokinlerin üretimine aracılık eder. Fonksiyon, ağırlıklı olarak fare hücrelerinde incelenmiştir. NF- $\kappa$ B ve Jun N-terminal kinaz (JNK) yolları, TLR6'nın temel söylemi ile aktive edilir. İnsan hücrelerindeki araştırmalar, TLR6 ve TLR2'nin monosit plazma zarında yer aldığını göstermiştir. Bazı popülasyonlarda, kodlanmış proteinin hücre dışı alanındaki Ser249Pro polimorfizmi artmış astım riski ile ilişkili olabilmektedir<sup>(31,32)</sup>. Öte yandan, farklı patojenlerin tanınmasındaki, insan TLR6'nın spesifik rolü, TLR1 ve TLR2'ye göre daha az anlaşılmıştır<sup>(33)</sup>. Son zamanlardaki çalışmalar, TLR6'daki ender SNP'lerin, bazı etnik gruplarda değişen NF- $\kappa$ B sinyali ve artmış tüberküloz riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>(34)</sup>.

### TLR8

TLR8, filogenetik olarak TLR7'ye çok benzemektedir. TLR8, genel olarak, HIV, VSV (Veziküler Stomatitis Virüsü) ve influenza A virüsünden elde edilen R-848, bakteriyel RNA ve ssRNA'yı tanır. TLR8, monositlerde yüksek olmak üzere çeşitli dokularda belirtilir ve bakteri enfeksiyonu sonucu ifade düzeyi artar. Ayrıca sitokin salınımını sağlar<sup>(35)</sup>.

### TLR9

TLR9, insanlarda TLR9 geni tarafından kodlanan bir proteindir. Ayrıca, CD289 olarak da tanımlanmıştır<sup>(36)</sup>.

TLR9, orijinal olarak, bakterilerde sıklıkla bulunan, ancak omurgalılarda ender görülen, metillenmemiş 2'-deoksiribo sitidin fosfat-guanosin (CpG) DNA motiflerini tanımaktadır<sup>(37)</sup>. Sentetik CpG oligodeoksinükleotitleri (ODN'ler) TLR9 ligandları olarak işlev görür ve DNA'nın TLR9 tanınması, baz dizisinden bağımsız olarak gerçekleşir. pDC'lerin DNA virüs enfeksiyonu veya belirli CpG ODN'lerine karşılık olarak büyük miktarda tip I IFN ürettikleri göz önüne alındığında, pDC'ler tarafından belirtilen TLR9, virüs enfeksiyonu için bir sensör olarak görev yapar<sup>(37,38)</sup>.

### MTB-TLR ilişkisi

Doğal bağışıklık sistemi MTB'ye karşı konak savunmasında önemli bir rol oynamaktadır. İlk aşamada doğuştan bağışıklık sistemi hücreleri MTB'yi tanır. Toll-benzeri Reseptörleri, Nod-benzeri Reseptörleri ve C-tipi lektin reseptörlerini içeren birçok PRR sınıfı MTB'yi tanıma rol oynamaktadır. Tüberküloza bağışıklık tepkisinin başında, adaptör molekülleri ile TLR4 ve TLR6 en baskın işlevlere sahip olanlardır. MTB'yi tanıma, TLR4'ün önemi, fare makrofajları ve transfekte CHO hücreleri ile yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. TLR6, TLR2 ile heterodimer oluşturmaktadır. Mikobakteriler de bulunan hücre duvarı glikolipidleri, bu heterodimerler tarafından tanınmaktadır. Bu bilgiler ışığında birçok bilim insanı TLR ailesinin tüberküloz üzerindeki etkisini araştırmıştır<sup>(11)</sup>. Çoğu araştırmacı, farklı popülasyonlarda genotiplendirme yaparak, TLR ailesinin söylemine bakmış ve sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte HapMap verileri farklı gruplara uygulanarak meta-analizler de yapılmıştır.

Selvaraj ve ark.<sup>(39)</sup>, Güney Hindistan'daki sağlıklı ve hasta popülasyonunda TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TIRAP ve TLR9 polimorfizmlerinin PTB direnci ve yatkınlığına etkisini araştırmışlardır. TLR1 polimorfizminin allel ve genotip frekansları, PTB hastaları ve kontroller arasında anlamlı olarak farklı değildir. Hem kontrol hem de hasta gruplarında minor allel için homozigot genotipi bulunmadığını göstermişlerdir. Bununla birlikte, TLR4 polimorfizmlerinin allelleri ve genotip frekansları, kontrol ve PTB hastaları arasında anlamlı olmadığını bulmuşlardır. TLR9 polimorfizmleri ile

ilişkili olarak, allellerin ve genotiplerin frekansları sağlıklı kişilerde ve hastalarda benzerdir. T allel sıklığı, hastalar arasında sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksektir.

Hindistan'da Najmi ve ark.<sup>(28)</sup>, TLR4 Asp299Gly ve Thr399Ile polimorfizmleri ile hastalığın şiddetli biçimde PTB'ye duyarlılığını bildirmişlerdir.

Randhawa ve ark.<sup>(40)</sup>, TLR varyasyonlarının, BCG (Bacillus Calmette-Guérin) aşılmasına yönelik değişen in vivo immün yanıtlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. BCG ile aşılana Güney Afrika'daki bebekleri incelemiş ve in-vivo BCG aşılmasından 10 hafta sonra TLR polimorfizmlerinin IL-2 veya IFN- $\gamma$  yanıtları indüksiyonu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca TLR6'nın C745T ve G1083C'sinin, sitokin deneyleri tarafından gösterilen lipopeptit uyarısına tepki olarak bir IL-6 azalmasıyla ilişkili olduğunu da bulmuşlardır. Transfekte edilmiş HEK hücreleri diaçillenmiş lipopeptit veya MTB hücre lizatı ile uyarıldıklarında C745T varyant aracılı NF- $\kappa$ B sinyali düşüktür. Bu araştırmalardan sağlanan tüm veriler incelendiğinde, doğal bağışıklıkta, gen kusurlarının T hücreleri tarafından BCG kaynaklı sitokinlerin üretimini değiştirerek patojene bağlı adaptör yanıtlarını düzenlediği öne sürülmektedir.

TLR genleri TB dahil olmak üzere çeşitli bulaşıcı hastalıklara duyarlılıkta önemli bir rol oynamaktadır. Bu amaçla Baker ve ark.<sup>(41)</sup>, Uganda ve Güney Afrika popülasyonlarında TLR genlerinde genetik varyasyonlar üzerinde çalışmışlardır. Güney Afrika ve Uganda'dan elde edilen örneklerde TLR yolunda 4 gende (TLR2, TLR4, TLR6 ve TIRAP) tam ekson dizileme gerçekleştirmişlerdir. TLR2 ve TLR6'da Uganda popülasyonları ile HapMap popülasyonları arasındaki haplotip sıklığında belirgin farklılıklar gözlemlenmiştir. Çalışmanın önemli bulgularından biri de TIRAP ve TLR6'da yeni bir polimorfizm grubudur. Pek çok çalışma, genel olarak dördüncü ekson içinde kodlanan TLR4 varyantının (Asp299Gly ve Thr399Ile) sinerjik etkisini göstermiştir.

Jahantigh ve ark.<sup>(27)</sup>, İran popülasyonundaki akciğer TB enfeksiyonu ve TLR4 ve TLR9 genlerindeki potansiyel ilişkiyi incelemiş ve anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Buna karşılık, Zhang ve ark.<sup>(42)</sup>, TLR1, TLR2 ve TLR6 polimorfizmlerinin PTB duyarlılığına ilişkin bir meta-analiz yapmışlar ve TLR6 ve TLR2 ile arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Zhao ve ark.<sup>(43)</sup>, 16 olgu kontrol çalışması üzerinde bir meta-analiz yaparak TLR4 rs4986791 ve TLR9 rs352139 polimorfizmlerinin sırasıyla Afrikalılar ve Asyalılarda artmış PTB riski ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Yapılan diğer bir meta analizinde 18907 kişi dâhil edilmiş ve TLR6 ile ilgili bilgiler, rs5743810 için anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Tüm etnik gruplarda bu polimorfizm hastalığa karşı koruma ile ilgilidir. TLR4 rs4986791'in T alelinin Asya alt grubunda TB riskini arttırdığı da bulunmuştur. Ancak, sözü edilen meta-analizde, diğer TLR varyantlarının tüberküloz ile ilişkili olduğu bulunmamıştır<sup>(44)</sup>.

Shey ve ark.<sup>(31)</sup>, TLR6 SNP'lerinin lipopeptidlere ve tüm mikobakterilere karşı değişen immün yanıtlarla ilişkili olup olmadığını belirlemişlerdir. Polimorfizm ve lipopeptid ile indüklenen IL6 üretiminin bağlantısını anlamak amacıyla genin kodlayan bölgesinin dizi analizini yapmışlardır. C745T ve G1083C polimorfizmlerinin, değiştirilmiş IL6 salınımı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak, TLR6 polimorfizmleri, değişmiş lipopeptid ile indüklenen sitokin yanıtları ve MTB'nin tanınmasında yer alabilir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

MTB'nin enfeksiyona neden olduğu moleküler mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır; bu nedenle hastalıkla etkili terapilerle mücadele etmek veya önleme için strateji geliştirmek zordur. Önceki çalışmalar, enfekte olmuş bazı bireylerin enfeksiyöz ajan için güçlü bir bağışıklık yanıtı sergilediğini ve bunun da hastalığın sonucunu belirlediğini göstermiştir<sup>(11)</sup>. Doğal bağışıklık tepkisinin başlangıç noktasının odağında PAMP'lar bulunur. Bunlar, hücre yüzeylerinde

veya hücre içi bölmelerinde veya doku sıvılarında bulunan PRR tarafından tanınır ve kan dolaşımında dolanırlar. Bu PRR'ler tarafından tanınan PAMP'lar konakçı bağışıklık yanıtını başlatır ve düzenlerler. MTB'nin tanınması, TLR, konakçıdaki NLR ve C-tipi Lektin reseptörü gibi PRR'ler ile sağlanır<sup>(45)</sup>.

TLR polimorfizmleri TB'ye yatkınlık üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. TLR'ler için belirli genotipi olan popülasyon üyelerinin, MTB ligandlarına afinitesi farklılık gösterebilir, bu nedenle sinyal iletiminde değişiklikler meydana gelebilir<sup>(46)</sup>. TLR'ler, birçok patojene doğal bir bağışıklık tepkisi uyandıran transmembran proteinlerdir. TLR'ler tarafından tanınan mikobakteriyel ligandlar lipoarabinomannan, lipomannan, fosfatidilinositol manozu ve 19 kDa lipoproteindir. Bu ligandların reseptörler tarafından tanınmasından sonra TLR sinyal yolu, TIR alanının MyD88 adaptör proteine bağlanmasıyla aktive edilir. İnflamatuvar sitokinlerin, özellikle de TNF- $\alpha$  seviyelerinin artması, bu durumda bakterilere karşı doğal bağışıklık tepkisini başlatır<sup>(46-48)</sup>.

Buna ek olarak, bağışıklık sisteminde konakçı-patojen birlikteliklerinde TLR'lerden farklı birçok molekül vardır. Pek çok çalışma, MTB'nin tanınmasında TLR4'ün kritik rolü olduğunu göstermiştir<sup>(27)</sup>.

Schurz ve ark.<sup>(44)</sup>, TLR1, 2, 4, 6 ve 9 varyantlarda yaptıkları meta-analiz sonucunda, TLR1 rs4833095'in TB'ye karşı dirençle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu SNP bir serin-asparajin dönüşümüdür. Bu, TLR'lerin katlanması ve liganda bağlanma verimliliğini etkiler ve ayrıca TLR2 ile heterodimer oluşumunu yok eder. TLR2, TLR1 ve TLR6 ile heterodimerler oluşturur. Bu yolla çeşitli ligandları tanırlar. Çünkü polimorfizmler, bozuk TLR2 aktivasyonuna neden olursa, birden fazla PRR'yi etkileyebilir ve bağışıklık yanıtı üzerinde bileşik bir negatif etkiye neden olabilir.

Asya popülasyonunun da TB'ye yatkınlık TLR4 ilişkilendirilmiştir<sup>(49)</sup>. Najmi ve ark.<sup>(28)</sup> 135 PTB hastası ve 250 sağlıklı birey ile Asya Hint popülasyonunun da

TLR4 polimorfizmleri üzerinde çalışmış ve hastalarda TLR4 Asp299Gly mutasyonunun belirgin olarak yüksek frekansa sahip olduğu görülmüştür.

Wu ve ark.<sup>(50)</sup>, TLR'leri Çin nüfusunda belirteç olarak kullanmışlardır. TLR2, 4, 8 ve 9'un, TB bağışıklığının ve doğal immünitinin aktivasyonunda TLR yollarının aktivasyonunda rol oynadığını öne sürmüşlerdir. DeFranco ve ark.<sup>(51)</sup>, Thr399 ile mutasyonunun TLR4 yapısının hücre dışı alanını değiştirebileceğini ve bunun da ligandların TLR4 ile etkileşimini modüle edebileceğini önermektedir. Bu da bozulmuş bağışıklık tepkisine neden olabilir.

Öte yandan, birçok araştırmacı tarafından yapılan çalışmalarda tüberküloz ve TLR SNP'leri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak TLR'lerin sinyal yolunda birçok molekülün yer aldığı göz önünde bulundurulmalıdır ve ilişki bulmak için birçok aday gen araştırılmalıdır<sup>(52)</sup>.

En çok çalışılan gen, "Doğal Direnç Bağlı Makrofaj Protein 1" geni (NRAMP1) olarak bilinen Chr2q35'teki SLC11A1 genidir<sup>(53)</sup>. Enfeksiyon hastalıklarında da Chr6p21.3'deki "histokompatibilite lökosit antijeni" (HLA) genleri önemli rol oynamaktadır<sup>(49)</sup>. IFN- $\gamma$  reseptör genleri mutasyonları, mikobakteri enfeksiyonu için özgül ve hayattır. Yapılan diğer çalışmalarda, IL12, IL10 ve TNF- $\alpha$  polimorfizmlerinin tüberküloz hassasiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>(54)</sup>. Bunun yanı sıra D vitamini MTB enfeksiyonlarına karşı doğal immüniteye aracılık eder. Literatürde, birçok çalışma vitamin D reseptörü gen varyasyonları ve tüberkülozun birlikteliğini bildirmektedir<sup>(55,56)</sup>.

PubMed veritabanında TLR polimorfizmleri ve tüberküloz ile ilgili 62 yayınlanmış makale bulunmaktadır. Bu çalışmalardan yalnızca ikisi ülkemizdeki merkezlerde yapılmıştır ve bu araştırmacılar TLR2 ve TLR4 polimorfizmlerine sınırlı sayıda hastada bakmışlardır<sup>(52,57,58)</sup>. Ülkemizde tüberküloz önemli bir halk sağlığı sorunu olduğundan, artan sayıda hasta ve kontrolle yapılan bu çalışmalar, bölgedeki literatüre katkıda bulunacaktır.

## TEŞEKKÜR

Bu derleme, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenen 2015/69 numaralı yüksek lisans tez projesi kapsamında tamamlanmış olan R. Dilara Vaizoğlu'nun tezinden üretilmiştir. Yazarlar İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne desteklerinden dolayı teşekkür ederler.

## KAYNAKLAR

1. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. CDC. Tuberculosis. Centers for Disease Control and Prevention, 2016. <http://www.cdc.gov/tb/statistics/default.html> (Erişim Tarihi: Temmuz 2017).
3. Schorey JS, Schlesinger LS. Innate immune responses to tuberculosis. *Microbiology Spectr.* 2016;4(6). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TB2-0010-2016>
4. Manry J, Quintana-Murci L. A genome-wide perspective of human diversity and implications in infectious disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(1):a012450 <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012450>
5. Fareed M, Afzal M. Single nucleotide polymorphism in genome-wide association of human population: A tool for broad spectrum service. *Egypt J Med Hum Genet.* 2013;14(2):123-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2012.08.001>
6. Aitken N, Smith S, Schwarz C, Morin PA. Single nucleotide polymorphism (SNP) discovery in mammals : a targeted-gene approach. *Mol Ecol.* 2004;13(6):1423-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2004.02159.x>
7. Garvin MR, Saitoh K, Gharrett AJ. Application of single nucleotide polymorphisms to non-model species: a technical review. *Mol Ecol Resour.* 2010;10(6):915-34. <https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2010.02891.x>
8. Schork NJ, Fallin D, Lanchbury JS. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. *Clin Genet.* 2000;58(4):250-64. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2000.580402.x>
9. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006;100(11):1862-70. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.08.006>
10. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *Mycobacterium* türlerinin genel özellikleri. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3.Baskı, İstanbul: Nobel Kitapevleri. 2008;2277-83.
11. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LA, Netea MG, Van Crevel R. Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:405310. <https://doi.org/10.1155/2011/405310>
12. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the drosophila toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997;388(6649):394-7. <https://doi.org/10.1038/41131>
13. Botos I, Segal DM, Davies DR. The structural biology of toll-like receptors. *Structure.* 2011;19(4):447-59. <https://doi.org/10.1016/j.str.2011.02.004>
14. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal Os that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev.* 2012;249(1):158-75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x>
15. Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ.* 2006;13(5):816-25. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401850>
16. McGettrick AF, O'Neill LA. The expanding family of MyD88-like adaptors in toll-like receptor signal transduction. *Mol Immunol.* 2004;41(6-7):577-82. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2004.04.006>
17. McGettrick AF, O'Neill LA. Localisation and trafficking of toll-like receptors: an important mode of regulation. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(1):20-7. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.12.002>
18. Thoma-Uszynski S, Ochoa MT, Engele M, Sieling PA, Bo PL. Induction of direct antimicrobial activity through mammalian toll-like receptors. *Science.* 2001;291:15-44. <https://doi.org/10.1126/science.291.5508.1544>
19. Rock FL, Hardiman G, Timans JC, Kastelein R, Bazan J F. A family of human receptors structurally related to drosophila toll. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(2):588-93. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.2.588>
20. Lien E, Ingalls RR. Toll-like receptors. *Crit Care Med.* 2002;30(1 Suppl):S1-11. <https://doi.org/10.1097/00003246-200201001-00001>
21. Farhat K, Riekenberg S, Heine H, et al. Heterodimerization of TLR2 with TLR1 or TLR6 expands the ligand spectrum but does not lead to differential signaling. *J Leukoc Biol.* 2008;83(3):692-701. <https://doi.org/10.1189/jlb.0807586>
22. Oliveira-Nascimento L, Massari P, Wetzler LM. The role of TLR2 in infection and immunity. *Front Immunol.* 2012;3:79. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00079>
23. Underhill DM, Ozinsky A, Hajjar AM, et al. The toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature.*



- 1999;401(6755):811-5.  
<https://doi.org/10.1038/44605>
24. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:335-76.  
<https://doi.org/10.1146/annurevimmunol.21.120601.141126>
25. Barbalat R, Lau L, Locksley RM, Barton GM. Toll-like receptor 2 on inflammatory monocytes induces type I interferon in response to viral but not bacterial ligands. *Nat Immunol.* 2009;10(11):1200-7.  
<https://doi.org/10.1038/ni.1792>
26. Akira S. Mammalian toll-like receptors. *Curr Opin Immunol.* 2003;15(1):5-11.  
[https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(02\)00013-4](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(02)00013-4)
27. Jahantigh D, Salimi S, Alavi-Naini R, et al. Association between TLR4 and TLR9 gene polymorphisms with development of pulmonary tuberculosis in Zahedan, southeastern Iran. *Scientific World Journal.* 2013;2013:534053.  
<https://doi.org/10.1155/2013/534053>
28. Najmi N, Kaur G, Sharma SK, Mehra NK. Human Toll-like receptor 4 polymorphisms TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile influence susceptibility and severity of pulmonary tuberculosis in the Asian Indian population. *Tissue Antigens.* 2010;76(2):102-9.
29. Kim HM, Park BS, Kim JI, et al. Crystal structure of the TLR4-MD-2 complex with bound endotoxin antagonist Eritoran. *Cell.* 2007;130(5):906-17.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.08.002>
30. Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, et al. TLR6: A novel member of an expanding toll-like receptor family. *Gene.* 1999;231(1-2):59-65.  
[https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(99\)00098-0](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(99)00098-0)
31. Shey MS, Randhawa AK, Bowmaker M, et al. Single nucleotide polymorphisms in toll-like receptor 6 are associated with altered lipopeptide- and mycobacteria-induced IL-6 secretion. *Genes Immun.* 2010;11:7:561-72.  
<https://doi.org/10.1038/gene.2010.14>
32. Takeuchi O, Kawai T, Muhlradt PF, et al. Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6. *Int Immun.* 2001;13(7):933-40.  
<https://doi.org/10.1093/intimm/13.7.933>
33. Tantisira K, Klimecki WT, Lazarus R, et al. Toll-like receptor 6 gene (TLR6): single-nucleotide polymorphism frequencies and preliminary association with the diagnosis of asthma. *Genes Immun.* 2004;5(5):343-6.  
<https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364096>
34. Ma X, Liu Y, Gowen BB, Graviss EA, Clark AG, Musser JM. Full-exon resequencing reveals toll-like receptor variants contribute to human susceptibility to tuberculosis disease. *PLoS One.* 2007;2(12):e1318.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001318>
35. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science.* 2004;303(5663):1526-9.  
<https://doi.org/10.1126/science.1093620>
36. Du X, Poltorak A, Wei Y, Beutler B. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution. *Eur Cytokine Netw.* 2000;11(3):362-71.
37. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature.* 2000;408(6813):740-5.  
<https://doi.org/10.1038/35047123>
38. Haas T, Metzger J, Schmitz F, et al. The DNA sugar backbone 2' deoxyribose determines toll-like receptor 9 activation. *Immunity.* 2008;28(3):315-23.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.01.013>
39. Selvaraj P, Harishankar M, Singh B, Jawahar MS, Banurekha VV. Toll-like receptor and TIRAP gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis patients of South India. *Tuberculosis (Edinb).* 2010;90(5):306-10.  
<https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.08.001>
40. Randhawa AK, Shey MS, Keyser A, et al. Association of human TLR1 and TLR6 deficiency with altered immune responses to bcg vaccination in south african infants. *PLoS Pathog.* 2011;7(8):e1002174.  
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002174>
41. Baker AR, Qiu F, Randhawa AK, et al. Genetic variation in TLR genes in Ugandan and South African populations and comparison with HapMap data. *PLoS One.* 2012;7(10):e47597.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047597>
42. Zhang Y, Jiang T, Yang X, et al. Pulmonary tuberculosis susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):e63357.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063357>
43. Zhao L, Liu K, Kong X, Tao Z, Wang Y, Liu Y. Association of polymorphisms in toll-like receptors 4 and 9 with risk of pulmonary tuberculosis: A meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2015;21:1097-106.  
<https://doi.org/10.12659/MSM.893755>
44. Schurz H, Daya M, Möller M, Hoal EG, Salie M. TLR1, 2, 4, 6 and 9 variants associated with tuberculosis susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139711.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139711>
45. Thada S, Valluri VL, Gaddam SL. Influence of Toll-Like receptor gene polymorphisms to tuberculosis susceptibility in humans. *Scand J Immunol.* 2013;78(3):221-9.  
<https://doi.org/10.1111/sji.12066>
46. Means TK, Wang S, Lien E, Yoshimura A, Golenbock DT, Fenton MJ. Human Toll-like receptors mediate cellular activation by *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol.* 1999;163(7):3920-7.
47. Heldwein KA, Fenton MJ. The role of toll-like receptors

- in immunity against mycobacterial infection. *Microbes Infect.* 2002;4(9):937-44.  
[https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(02\)01611-8](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(02)01611-8)
48. Harding CV, Boom WH. Regulation of antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis*: a role for Toll-like receptors. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(4):296-307.  
<https://doi.org/10.1038/nrmicro2321>
49. North RJ, Jung Y. Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:599-623.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104635>
50. Wu L, Hu Y, Li D, Jiang W, Xu B. Screening toll-like receptor markers to predict latent tuberculosis infection and subsequent tuberculosis disease in a Chinese population. *BMC Med Genet.* 2015;16:19.  
<https://doi.org/10.1186/s12881-015-0166-1>
51. DeFranco AL, Crowley M, Finn A, Hambleton J, Weinstein SL. The role of tyrosine kinases and map kinases in LPS-induced signaling. *Prog Clin Biol Res.* 1998;397:119-36.
52. Vaizoglu RD. Investigation of some TLR polymorphisms in tuberculosis patients in Malatya. [Yüksek Lisans tezi] İnönü Üniversitesi, Malatya, 2017.
53. Forget A, Skamene E, Gros P, Miaillhe AC, Turcotte R. Differences in response among inbred mouse strains to infection with small doses of *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun.* 1981;32(1):42-7.
54. Dorman SE, Picard C, Lammas D, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet.* 2004;364(9451):2113-21.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17552-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17552-1)
55. Lewis SJ, Baker I, Davey Smith G. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(10):1174-7.  
<https://doi.org/10.1038/jhg.2010>
56. Qu HQ, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. Knowledge gaining by human genetic studies on tuberculosis susceptibility. *J Hum Genet.* 2011;56(3):177-82.  
<https://doi.org/10.1038/jhg.2010.164>
57. Biyikli OO, Baysak A, Ece G, Oz AT, Ozhan MT, Berdeli A. Role of toll-like receptors in tuberculosis infection. *Jundishapur J Microbiol.* 2016;9(10):e20224.  
<https://doi.org/10.5812/jjm.20224>
58. Dalgic N, Tekin D, Kayaalti Z, et al. Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene from infection to disease in pediatric tuberculosis. *Hum Immunol.* 2011;72(5):440-5.  
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.02.001>