BULLETIN OF NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
ISSN 1991-3494
Volume 3, Number 361 (2016), 27 – 34

POLYMORPHISM OF GENES OF TOLL-LIKE RECEPTORS AS PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT AND COURSE OF TUBERCULOSIS

E. Bitanova, A. Tarabayeva, A. Abilbayeva, A. Amirbekov, D. Batyrbayeva

S. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan.
E-mail: tarabaeva60@mail.ru; elmira.bitanova@mail.ru; arailym__777@mail.ru; adaipcr@gmail.com; research_lab@list.ru

Key words: polymorphism, Toll-like receptors, tuberculosis.

Abstract. The problem of the prevalence of tuberculosis is still relevant to this day. Moreover, multidrug forms of this disease are increasingly recorded. To date, many scientific centers conduct research in order to identify significant genetic predictors of both development and course of tuberculosis. A large number of studies aim to examine polymorphisms of Toll-like receptors (TLR) of innate immunity cells. Polymorphisms in genes of the innate immune system have a decisive influence on the occurrence, development and outcome of infectious disease. The review provides information on the latest immunogenetic studies in this area. In particular, studies of susceptibility to TB in different populations have been carried out. As the analysis of the literature showed, the results of research are diverse and sometimes contradictory. Their systematization allowed to identify several gene polymorphisms of TLR, prospective for further study and possible use as predictors of the development and course of tubercular process. Of the many examined polymorphisms, TLR2 rs5743708 (2258G / A genotype) and TLR1 rs4833095 (743A / G genotype) seem to be most interesting for further study. The first is a polymorphism "promoting" the development of the disease. The second can be referred to "preventing" the pathological process by influencing the functional activity of receptors of innate immunity. The accumulation of information in this field in the world is just beginning. Great interest is the question of the contribution of TLRs genetic polymorphisms in susceptibility to tuberculosis process in general and to its various forms, including MDR.

УДК 616-002.5-036.1:579.233.22;575.113.1

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Э. Ж. Битанова, А. С. Тарабаева, А. А. Абильбаева, А. С. Амирбеков, Д. Ж. Батырбаева

Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Ключевые слова: полиморфизмы, Толл-подобные рецепторы, туберкулез.

Аннотация. Проблема распространенности туберкулёза, к сожалению, не теряет своей актуальности. Более того, регистрируются новые мультирезистентные формы этого социально-значимого заболевания. На сегодняшний день многие научные центры проводят исследования с целью выявления значимых генетических предикторов как развития, так и течения туберкулёза. Большое количество исследований направлено на изучение полиморфизмов Toll-подобных рецепторов (TLR) клеток врожденной иммунной защиты. Полиморфизмы генов факторов врождённого иммунитета оказывают решающее влияние на возникновение, развитие и исходы инфекционной патологии. В обзоре приведены сведения о результатах последних иммуногенетических исследований в этой области. В том числе были проведены исследования восприимчивости к туберкулёзу в различных популяциях. Как показал анализ литературы, результаты исследований разнообразны и иногда противоречивы. Их систематизация позволила выделить несколько полиморфизмов генов TLR, перспективных для дальнейшего изучения и возможного использования в качестве предикторов развития и

течения туберкулёзного процесса. Из множества рассмотренных нами полиморфизмов интересными для дальнейшего изучения нам представляются TLR2 rs5743708 (2258G/A генотип) и TLR1 rs4833095 (743A/G генотип). Первый является полиморфизмом «способствующим» развитию заболевания. Второй можно отнести к «препятствующим» патологическому процессу посредством влияния на функциональную активность рецепторов врождённого иммунитета. Процесс накопления информации в данном направлении во всём мире только начинается. Большой интерес представляет вопрос вклада генетических полиморфизмов TLRs в предрасположенность к туберкулёзному процессу вообще и к различным его формам, в том числе к мультирезистентным.

В Республике Казахстан ежегодно регистрируется до 23 тыс. новых случаев с открытой формой заболевания. В наибольшей степени туберкулез диагностируется среди лиц трудоспособного возраста от 18 до 54 лет, причем более половины составляют больные моложе 34 лет. Вместе с тем, отмечается четко выраженная тенденция к росту туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью как среди контингента противотуберкулезных диспансеров, так и среди впервые выявленных больных туберкулезом (данные официального сайта IWEP, Казахстан, 2013 г.).

Необходимо отметить, что туберкулез (ТВ) по-прежнему является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности и во всем мире. В то же время установлено, что около одной трети населения планеты заражено микобактерией туберкулёза (МТВ) бессимптомно. При этом только у 5-10% этих лиц в течение жизни могут появиться клинические проявления заболевания [1]. Этот факт может свидетельствовать о роли наследственных факторов в восприимчивости к туберкулезу [2]. Вместе с тем, показано, что наследственные факторы также могут влиять на характер воспаления при туберкулезном процессе. Например, оказалось, что единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах, контролирующих баланс про- и противовоспалительных белков, могут определить как риск развития туберкулеза, так и характер воспалительного процесса при туберкулезе [3]. Как следствие, генотип-специфическая терапия может оптимизировать воспалительную реакцию на микобактериальные инфекции [4]. Таким образом, разработка персонализированного подхода к терапии туберкулёза требует изучения роли генотипа, связанного с риском развития туберкулеза и определяющего характер иммунного ответа при данной патологии.

Роль рецепторов врожденного иммунитета в патогенезе туберкулеза. Врожденный иммунитет является первой линией обороны против вторжения патогенных микроорганизмов и является жизненно важным для запуска защитных процессов против микобактерий туберкулеза и активации адаптивного иммунного ответа [5]. Первичный иммунный ответ при этом индуцируется связыванием консервативных структур клеточной стенки патогенов (патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMPs)). Рецепторы, распознающие PAMPs, называются паттерн-распознающие рецепторы (PRRs). PRRs включают: Toll-подобные рецепторы(TLRs), С-тип лектин рецепторы (Clrs), нуклеотид-связывающий доменолигомеризации (NOD)-подобных рецепторов (NLRs) и RIG-подобных рецепторов (RLRs) [6].

PAMPs-распознающие PRRs главным образом экспрессируются макрофагами и дендритными клетками [7] и представлены как на клеточной поверхности (TLR1, 2, 4, 5, 6 и Clrs), так и внутриклеточно в цитозоле или в эндосомах мембраны (TLR3, 7, 8, 9, NLRs и RLRs).

В данном обзоре мы сосредоточимся на TLRs, так как они являются наиболее изученными в семействе PRRs.

В настоящее время известно 11 TLRs млекопитающих, при этом TLRs 1-10 функционируют в организме человека [8].

Toll-подобные рецепторы (TLRs) распознают патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMPs) МТБ и инициируют передачу сигналов, ведущих к активации врожденного иммунитета [9]. Активация TLRs, может привести к различным биологическим эффектам, таким как секреция цитокинов, модуляция адаптивного иммунного ответа, ускорение клеточной дифференцировки, апоптоз и прямая антимикробная активность [10].

При этом поверхностные клеточные лиганды МТВ взаимодействуют с TLRs. Это приводит к активации NF-κB и синтезу провоспалительных цитокинов, хемокинов, оксида азота MyD88-зависимым или независимым путями [11]. На сегодняшний день основными рецепторами для МВТ считаются TLR-1, TLR-2,TLR-4, TLR-6, TLR-8, TLR-9 [12].

Вместе с тем, известно, что для идентификации PAMPsМТБ и активации макрофагов и дендритных клеток через белкиMyD-88 и TIRAPTLR-2 могут образовывать гетеродимеры как сTLR-1, так и с TLR-6 [13]. В то же время имеются сведения о том, чтоTLR-4, совместно с CD-14 и MD-2, может распознать липополисахариды (LPS) МБТи активировать MyD-88-зависимый путь. Он также может активировать MyD88-независимый путь с участием TRIF-зависимого типа интерферонового ответа [13].

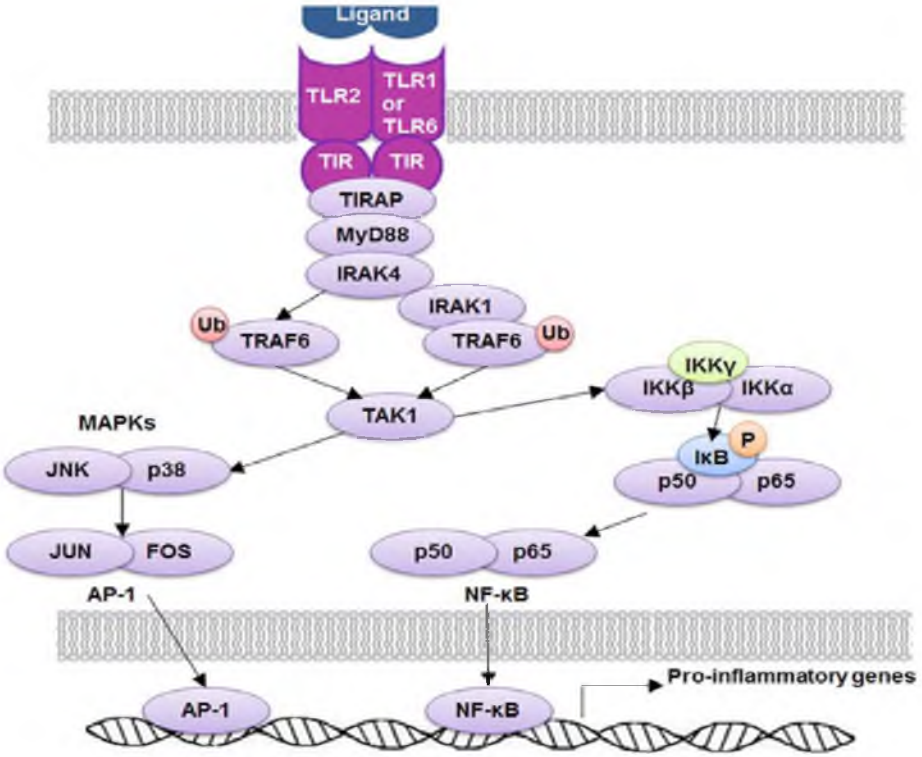

Схема 1 – Сигнальные пути TLR-1, -2 и -6
(по ZhangY, JiangT, YangX, XueY, WangC, LiuJ, и др. PLoS ONE 8(5): e63357. doi:10.1371/journal.pone.0063357, 2013 г.)
TLR2 лиганды вызывают конформационные изменения TLRs, что обеспечивает взаимодействие TLR2, TLR-1 и TLR-6. Эти гетеродимеры собирают белки MyD88 и TIRAP. MyD88 активирует NF-Кб и AP-1 через IRAK, TRAF6, TAK1 и IKK комплекс, что приводит к активации провоспалительных генов в макрофагах и дендритных клетках

Кроме того, TLR4 и TLR9 также рассматриваются как активные участники противотуберкулезного процесса. TLR4 распознают липополисахариды, компоненты клеточной стенки микобактерий и их термолабильный растворимый фактор, в то время как TLR9 распознает неметилированные CpG в бактериальной ДНК и имеет важное значение для клеточного иммунного ответа на CpG ДНК микобактерий [14].

Роль отдельных SNPTLRв развитии туберкулезного процесса. Влияние SNPsTLRs на восприимчивость к туберкулезу активно изучается исследователями по всему миру. В результате многочисленных исследований показано, что полиморфизмы TLR-2 и TLR-4 могут регулировать воспалительный ответ на бактериальные компоненты и таким образом влиять на врожденный иммунный ответ и клиническую восприимчивость к ТБ [15]. Предполагается также, что SNPs TLR4 и TLR9 генов могут быть связаны с восприимчивостью к туберкулезу. Так, например, изучение TLR-нокаутированных мышей показал, что TLR2, TLR4 и TLR9 вносят вклад в резистентность к МТВ инфекции [16].

Наиболее изученными полиморфизмами в генах TLR-4 и TIRAP являются TLR4 rs 4986790 (896 A/G), TLR4 rs 498671 (1196C/T) и TIRAP rs 8177374 (539 C/T) полиморфизмы [17]. Из них пока только TIRAP rs 8177374 внесен в базу ClinVarNCBI и обозначен как протективный полиморфизм по отношению к туберкулезу.

Тем не менее, многочисленные исследования, проведенные с целью изучения их ассоциации с туберкулезом, позволяют отнести следующие полиморфизмы к потенциальным факторам риска для ТВ: TLR1 (1805G/T), TLR2 (597T/C), TLR2(1350T/C), TLR2(2258G/A), TLR6 (745C/T) [18].

Из схемы № 2 видно, что полиморфизмы TLR2 T597C, T1350C и TLR6 C745T находятся во внеклеточных доменах, TLR1 G1850T находится в транс-мембранном (TM) домене и TLR2 G2258A находится в домене Toll-интерлейкина-1 (TIR) рецептора.

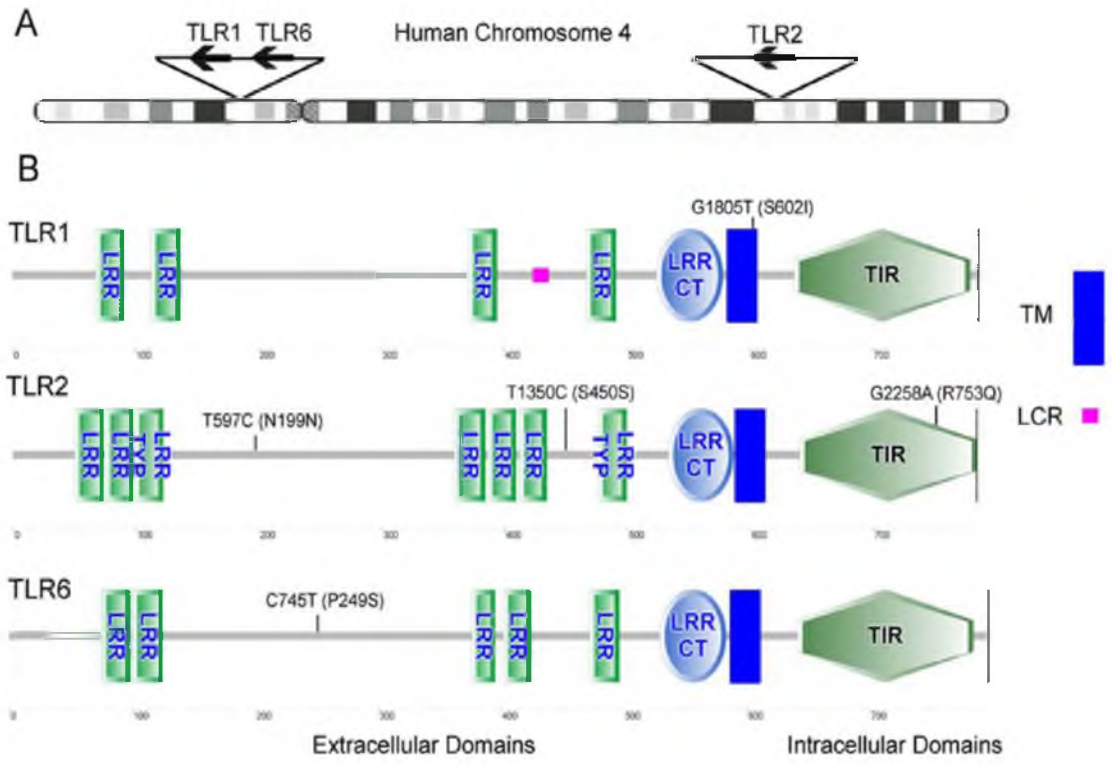

Схема 2 – Схематическое изображение TLR-1, -2 и -6 генов белков, и выбранные варианты последовательности.
(по ZhangY, JiangT, YangX, XueY, WangC, LiuJ, и др. PLoS ONE 8(5): e63357. doi:10.1371/journal.pone.0063357, 2013 г.)
(А) Схема4 хромосомы человека, демонстрирующая локализацию TLR-1, -2 и -6 генов.
(Б) Схема пяти выбранных вариантов полиморфизмов в TLR белках.
TLR1 1805G/T находится в TM домене; TLR2 597T/C, 1350T/C и TLR6 745C/T – во внеклеточных доменах между LRRs.
TLR2 2258G/A находится в внутриклеточном домене TIR. Обозначения: LRR – обогащенный лейцином повтор;
LRR TYR – типичное подсемейство LRR; LRR CT – концевой домен LRR;
TIR – Toll-подобный рецептор интерлейкина-1; TM – транс-мембранная область; LCR – область сниженной сложности

Их указанных выше полиморфизмов, **TLR2rs5743708(2258G/A генотип)** относиться к наиболее активно изучаемым полиморфизмам. Многочисленные исследования посвящены связи этого полиморфизма с туберкулезом, инфекциями мочеполовой системы и другими инфекционными заболеваниями [19]. Большинство авторов сходятся во мнении, что данный полиморфизм является предрасполагающим к развитию туберкулеза в различных этнических подгруппах [20]. При этом, в ряде исследований он не продемонстрировал восприимчивости к туберкулезу в популяциях в целом [21, 22], но при анализе подгрупп азиатского и латиноамериканского населения генотипы AA иAG данного полиморфизма были связаны с восприимчивостью к туберкулезу [23-25]. На основании проведенных исследований rs5743708 внесен базу NCBI как фактор риска развития туберкулеза.

Этот полиморфизм приводит к замене аргинина на глутаминвToll-интерлейкина-1 рецепторе (TIR), что, предположительно, приводит к снижению ответа макрофагов на бактериальные пептиды [24]. Исследования на мышах показали, что rs5743708 изменяет TLR2 сигнализацию, что приводит к снижению уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и интерферона гамма (IFN-γ) и, в итоге, снижает эффективность иммунного ответа [25].

Как известно, TNF-αи IFN-γ работают в синергизме для активации макрофагов, что приводит к получению интермедиатов реактивного азота (RNI) [26]. Эти RNI помогают макрофагам контролировать распространение микобактерий туберкулеза, а также стимулируют миграцию иммунных клеток в очаг воспаления. Более того, показано, что TLR2, образуют гетеродимеры с TLR1 и TLR6 для распознавания широкого спектра лигандов [25] и, таким образом, полиморфизмы, ведущие к формированию неполноценной активации TLR2,могут влиять на несколько PRRs, что усугубляет негативное влияние на иммунную систему.

Другие авторы показали, что этот полимофизм влияет на TLR2 сигнализацию путем нарушения фосфорилирования тирозина, гетеродимеризацию TLR2-TLR6 и вовлечение TIRAP и MyD88 в трансфецированных HEK293 клетках, не затрагивая при этом экспрессию TLR2[27].

Ряд полимофизмов в TLR4 (rs4986790 (+ 896A/G) и rs4986791 (+ 1196C>/T) и в TLR9 (rs187084 (-1486C/T), rs5743836 (-1237C/T), rs352139 (+ 1174G/A), и rs352140 (+ 2848G/A) также были изучены в различных этнических группах [28]. При этом Rs4986790 и rs4986791 полиморфизмы TLR4 оказались вовлечены в несколько заболеваний, включая рак. Что касается rs187084 и rs5743836 полиморфизмов TLR9, то они расположены в пределах промоторной области этого гена и могут влиять на регуляцию транскрипции гена TLR9 путем изменения связывания транскрипционных факторов. В отличие от них, rs352139 и rs352140 гена TLR9могут влиять на сплайсингм РНК и повышать транскрипцию генаTLR9.

Таким образом, можно отметить, что в настоящее время проводится активный поиск и отдельных SNP, вовлеченных в развитие туберкулеза. Однако, эти данные зачастую носят противоречивый характер [29].

Рассмотрим несколько SNPs, которые также наиболее часто упоминались в проанализированной нами литературе в ассоциации с туберкулезом.

Полиморфизм TLR-1 rs4833095 (743 A/G генотип) связан с устойчивостью к туберкулезу в различных этнических группах [30-34]. Этот полиморфизм, расположен во внеклеточном домене и приводит к замене аспарагина на серин [35]. Предполагается, что эта замена влияет на механизм сборки TLR и ухудшает его способность образовывать гетеродимеры с TLR2, что приводит к снижению иммунитета [35]. TLR1 rs4833095 находится в сильном неравновесном сцеплении с TLR 1 rs5743618. и определить, как эти два SNPs способствуют восприимчивости к ТБ, пока довольно трудно. Изучение HEK293 клеток показало, что генотип GG rs5743618 приводит к снижению экспрессии NF-кБ. В то время как наличие любого из rs4833095 аллеля не влияет на уровень NF-кБ [36]. Предполагается, что этот полиморфизм влияет на экспрессию TLR1 на клеточной мембране, так как он участвует в транспорте PRR на поверхности клеток, в то время как rs5743618 влияет на передачу сигнала в TLR1[37]. Сильное неравновесное сцепление этих двух SNP означает, что экспрессия и сигнализация TLR1подвергаются регуляции, что может оказать существенное влияние на иммунную систему и требует дальнейшего исследования взаимодействия генов. Это представляется интересным в свете того факта, что rs5743618 пока не продемонстрировал никаких ассоциаций с восприимчивостью к туберкулезу в этнических подгруппах [38].

Полиморфизм TLR-1 (1805T/G генотип) является не синонимичным полиморфизмом расположенным в трансмембранной области TLR1 и ведет к замене изолейцина на серин. Исследования показали, что эта замена влияет на функционирование TLR1 и приводит к изменению характера воспаления. Предполагается, что и этот SNP может влиять на функции TLR в любой популяции [39]. Более того, лица, с генотипом 1805TT производят существенно больше IL-6, чем носители 1805GG [40]. Также показано, что у носителей TLR-11805 GG нарушена экспрессия TLR1 на мембране, что приводит к снижению функции TLR1/2[39]. Рядом исследований показано, что данный полиморфизм является фактором риска развития лепры [39], болезни Крона [41]. Что касается туберкулеза, то этот SNP, как фактор риска, был выявлен у лиц африканской и латиноамериканской популяции [41]

Многими исследованиями показано, что наличие полиморфизмов в TLR-2 и TLR-4 определяют характер воспалительного ответа на бактериальные компоненты, и таким образом могут повлиять на врожденный иммунный ответ и восприимчивость кТБ [42].

Полиморфизм TLR2 rs3804100, находится в позиции 450 внеклеточного домена TLR2 и не ведет к замене серина. На сегодняшний день исследован не в полной мере и его функциональные

последствия не определены. Некоторыми исследователями показано, что CC генотип этого полиморфизма связан с латентной туберкулезной инфекцией, а не с активной формой болезни [43], а также с повышенным количеством в крови естественных киллеров, что может способствовать развитию системных симптомов или поражению плевры [44].

Полиморфизм TLR4 rs4986791 (1196 C/T генотип) ведет замене треонина на изолейцин во внеклеточном домене и изменяет область корецептора, влияющего на способность TLR4 отвечать на ЛПС [45]. Отдельные авторы выявили ассоциацию этого полиморфизма с риском развития туберкулеза [46] в отдельных группах азиатской популяции, однако, пока экстраполировать эту информацию на всю популяцию пока не представляется возможным.

Полиморфизм TLR6 rs5743810 является несинонимическим полиморфизмом, приводящим к замене пролина на серин во внеклеточном домене и, предположительно, влияет на распознавание и снижает сигнальный ответ [47]. Общая тенденция для PCSNP, что аллель T и генотипы TC и TT заключается в защитном эффекте от туберкулеза. Показано, что T аллель этого полиморфизма снижает NF-Кб сигнализацию и приводит к снижению уровня IL-6 [47], при этом отмечено увеличение продукции IFN-γ [48], обеспечивая таким образом защиту от туберкулеза.

Заключение. Анализ результатов исследований полиморфизмов генов TLRs даёт все основания предполагать, что данное направление имеет значительную научно-практическую перспективу. TLR-рецепторы являются важнейшими факторами врожденного иммунитета, необходимыми для формирования эффективной защиты против туберкулёзной инфекции.

Исследования в области иммуногенетики факторов врождённого иммунитета при ТВ могут помочь нам выйти из напряженной ситуации с заболеваемостью туберкулёзом, в том числе мультирезистентными формами.

Уже сейчас не вызывает сомнения, что полиморфизмы генов факторов врождённого иммунитета оказывают решающее влияние на возникновение, развитие и исходы инфекционной патологии.

Из множества описанных нами выше полиморфизмов интересными для дальнейшего изучения нам представляются TLR2 rs5743708 (2258G/A генотип) и TLR1 rs4833095 (743A/G генотип). Первый является полиморфизмом «способствующим» развитию заболевания, а второй «препятствующим» патологическому процессу посредством влияния на функциональную активность рецепторов врождённого иммунитета.

Однако, процесс накопления информации в данном направлении только начинается. И сейчас мы можем сказать, что больше вопросов, чем ответов. Например, большой интерес представляет вопрос вклада генетических полиморфизмов TLRs в предрасположенность к туберкулёзному процессу вообще и к различным его формам, в том числе к мультирезистентным, в различных этнических группах и популяциях.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Russell DG, VanderVen BC, Lee W et al: Mycobacterium tuberculosis wears what it eats. Cell Host Microbe, 2010; 8: 68–76

[2] Bellamy R (2003) Susceptibility to mycobacterial infections: the importance ofhost genetics. Genes Immun 4: 4–11.

[3] Tobin DM, Vary JC, Jr., Ray JP, Walsh GS, Dunstan SJ, et al. (2010) The lta4h locus modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans. Cell 140: 717–730.

[4] Tobin DM, Roca FJ, Oh SF, McFarland R, Vickery TW, et al. (2012) Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. Cell 148: 434–446.

[5] Naderi M, Hashemi M, Hazire-Yazdi L, Taheri M, Moazeni-Roodi A, Eskandari-Nasab E, et al. Associationbetween toll-like receptor2 Arg677Trp and 597T/C gene polymorphisms and pulmonary tuberculosisin Zahedan, Southeast Iran. Braz J Infect Dis OffPublBrazSoc Infect Dis. 2013; 17: 516–520. doi:10.1016/j.bjid.2012.12.009

[6] Jahantigh D, Salimi S, Alavi-Naini R, Emamdadi A, OwayseeOsquee H, FarajianMashhadi F. Associationbetween TLR4 and TLR9 gene polymorphisms with development of pulmonary tuberculosis inZahedan, southeastern Iran. Scientific World Journal. 2013; 2013: 534053. doi: 10.1155/2013/534053PMID: 23766695

[7] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 2006; 124: 783–801.PMID: 16497588

[8] Thada S, Valluri VL, Gaddam SL: Influence of Toll-like receptor gene polymorphisms to tuberculosis susceptibility in humans. Scand J Immunol, 2013; 78: 221–29

[9] Jo EK (2008) Mycobacterial interaction with innate receptors: TLRs, C-typelectins, and NLRs. CurrOpin Infect Dis 21: 279–286.

[10] Liu G, Zhang L, Zhao Y: Modulation of immune responses through direct activation of Toll-like receptors to T cells. ClinExpImmunol, 2010; 160: 168–75

[11] Jo EK: Mycobacterial interaction with innate receptors: TLRs, C-type lectins, and NLRs. CurrOpin Infect Dis, 2008; 21: 279–86

[12] Sanchez D, Rojas M, Hernandez I, Radzioch D, Garcia LF, et al. (2010) Role of TLR2- and TLR4-mediated signaling in Mycobacterium tuberculosis-induced macrophage death. Cell Immunol 260: 128–136.

[13] O'Neill LA, Bowie AG (2007) The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. Nat Rev Immunol 7: 353–364.

[14] Krieg AM: CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. Annu Rev Immunol, 2002; 20: 709–60

[15] Hawn TR, Misch EA, Dunstan SJ, Thwaites GE, Lans NTN, et al. (2007) A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides. Eur J Immunol 37: 2280–2289.

[16] Reiling N, Holscher C, Fehrenbach A et al: Cutting edge: Toll-like receptor (TLR)2- and TLR4-mediated pathogen recognition in resistance to airborne infection with Mycobacterium tuberculosis. J Immunol, 2002; 169: 3480–84

[17] Miao R, Li J, Sun Z, Xu F, Shen H (2011) Meta-analysis on the association of TIRAP S180L variant and tuberculosis susceptibility. Tuberculosis (Edinb) 91:268–272.

[18] Zhang Y, Jiang T, Yang X, Xue Y, Wang C, et al. (2013) Toll-Like Receptor -1, -2, and -6 Polymorphisms and Pulmonary Tuberculosis Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 8(5): e63357. doi:10.1371/journal.pone.0063357

[19] Ogus AC, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, et al. (2004) The Arg753Gin polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease European Respiratory Journal 23: 219–223.

[20] Zhang Y, Jiang T, Yang X, Xue Y, Wang C, Liu J, et al. Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2013; 8:e63357. doi: 10.1371/journal.pone.0063357 PMID: 23691034

[21] Sánchez D, Lefebvre C, Rioux J, García LF, Barrera LF. Evaluation of Toll-like receptor and adaptor molecule polymorphisms for susceptibility to tuberculosis in a Colombian population. Int J Immunogenet. 2012; 39: 216–223. doi: 10.1111/j.1744-313X.2011.01077.x PMID: 22221660

[22] Dalgic N, Tekin D, Kayaalti Z, Soylemezoglu T, Cakir E, Kilic B, et al. Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene from infection to disease in pediatric tuberculosis. Hum Immunol.2011; 72: 440–445. doi: 10.1016/j.humimm.2011.02.001 PMID: 21320563

[23] 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. doi:10.1186/s12881-015-0166-1 PMID: 25928077

[24] Ogus AC, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, Keser I, et al. The Arg753GLn polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. EurRespir J. 2004; 23: 219–223. PMID:14979495

[25] Schröder NWJ, Diterich I, Zinke A, Eckert J, Draing C, von Baehr V, et al. Heterozygous Arg753Gln polymorphism of human TLR–2 impairs immune activation by Borreliaburgdorferi and protects from late stage Lyme disease. J ImmunolBaltimMd 1950. 2005; 175: 2534–2540.

[26] Cavalcanti YVN, Brelaz MCA, Neves JK de AL, CandidoFerraz J, Pereira V, et al. Role of TNF-Alpha,IFN-Gamma, and IL–10 in the Development of Pulmonary Tuberculosis, Role of TNF-Alpha, IFNGamma, and IL–10 in the Development of Pulmonary Tuberculosis. Pulm Med Pulm Med. 2012; 2012,2012: e745483. doi: 10.1155/2012/745483

[27] Xiong Y, Song C, Snyder GA, Sundberg EJ, Medvedev AE (2012) R753 Qpolymorphism inhibits Toll-like receptor (TLR) 2 tyrosine phosphorylation, dimerization with TLR6, and recruitment of myeloid differentiation primary response protein 88. J BiolChem 287: 38327–38337.

[28] Lazarus R, Klimecki WT, Raby BA et al: Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor 9 gene (TLR9): frequencies, pairwise linkage disequilibrium, and haplotypes in three U.S. ethnic groups and exploratory case-control disease association studies. Genomics, 2003; 81: 85–91

[29] 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.doi:0.1371/journal.pone.0001318

[30] Sinha E, Biswas SK, Mittal M, Bajaj B, Singh V, Arela N, et al. Toll-like Receptor 1 743 A>G, 1805 T>G & Toll-like Receptor 6 745 C>T gene polymorphism and tuberculosis: a case control study of north Indian population from Agra (India). Hum Immunol. 2014; 75: 880–886. PMID: 24984237

[31] Qi H, Sun L, Wu X, Jin Y, Xiao J, Wang S, et al. Toll-like receptor 1(TLR1) Gene SNP rs5743618 is associated with increased risk for tuberculosis in Han Chinese children. TubercEdinbScotl. 2015; 95:197–203. doi: 10.1016/j.tube.2014.12.001

[32] Selvaraj P, Harishankar M, Singh B, Jawahar MS, Banurekha VV. Toll-like receptor and TIRAP gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis patients of South India. TubercEdinbScotl. 2010; 90: 306–310. doi: 10.1016/j.tube.2010.08.001

[33] 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. doi:10.1186/s12881-015-0166-1 PMID: 25928077

[34] Ocejo-Vinyals JG, Puente de Mateo E, Ausín F, Agüero R, Arroyo JL, Gutiérrez-Cuadra M, et al.Human toll-like receptor 1 T1805G polymorphism and susceptibility to pulmonary tuberculosis innorthern Spain. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2013; 17: 652–654. doi: 10.5588/ijtld.12.0767

[35] 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.doi: 10.1371/journal.pone.0001318

[36] Hawn TR, Misch EA, Dunstan SJ, Thwaites GE, Lan NTN, Quy HT, et al. A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides. Eur J Immunol. 2007; 37: 2280–2289. doi: 10.1002/eji.200737034 PMID: 17595679

[37] Uciechowski P, Imhoff H, Lange C, Meyer CG, Browne EN, Kirsten DK, et al. Susceptibility to tuberculosis is associated with TLR1 polymorphisms resulting in a lack of TLR1 cell surface expression. J Leukoc Biol. 2011; 90: 377–388. doi: 10.1189/jlb.0409233 PMID: 21642391

[38] Zhang Y, Jiang T, Yang X, Xue Y, Wang C, Liu J, et al. Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2013; 8:e63357. doi: 10.1371/journal.pone.0063357 PMID: 23691034

[39] Johnson CM, Lyle EA, Omueti KO, Stepensky VA, Yegin O, et al. (2007) Cutting edge: A common polymorphism impairs cell surface trafficking andfunctional responses of TLR1 but protects against leprosy. J Immunol 178: 7520–7524.

[40] Newport MJ, Allen A, Awomoyi AA, Dunstan SJ, McKinney E, Marchant A, et al. The toll-like receptor 4 Asp299Gly variant: no influence on LPS responsiveness or susceptibility to pulmonary tuberculosis in The Gambia. TubercEdinbScotl. 2004; 84: 347–352. doi: 10.1016/j.tube.2004.02.001

[41] Ogus AC, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, Keser I, et al. The Arg753GLn polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. EurRespir J. 2004; 23: 219–223. PMID:14979495

[42] Newport MJ, Allen A, Awomoyi AA, Dunstan SJ, McKinney E, Marchant A, et al. The toll-like receptor 4 Asp299Gly variant: no influence on LPS responsiveness or susceptibility to pulmonary tuberculosis in The Gambia. TubercEdinbScotl. 2004; 84: 347–352. doi: 10.1016/j.tube.2004.02.001

[43] 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. doi:10.1186/s12881-015-0166-1 PMID: 25928077

[44] Chen Y-C, Hsiao C-C, Chen C-J, Chin C-H, Liu S-F, Wu C-C, et al. Toll-like receptor 2 gene polymorphisms, pulmonary tuberculosis, and natural killer cell counts. BMC Med Genet. 2010; 11: 17. doi: 10.1186/1471-2350-11-17 PMID: 20113509

[45] Jahantigh D, Salimi S, Alavi-Naini R, Emamdadi A, OwayseeOsquee H, FarajianMashhadi F. Association between TLR4 and TLR9 gene polymorphisms with development of pulmonary tuberculosis in Zahedan, southeastern Iran. ScientificWorldJournal. 2013; 2013: 534053. doi: 10.1155/2013/534053PMID: 23766695

[46] 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: 102–109. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01481.x PMID: 20403143

[47] Shey MS, Randhawa AK, Bowmaker M, Smith E, Scriba TJ, de Kock M, et al. Single nucleotide polymorphisms in toll-like receptor 6 are associated with altered lipopeptide- and mycobacteria-induced interleukin–6 secretion. Genes Immun. 2010; 11: 561–572. doi: 10.1038/gene.2010.14 PMID:20445564

[48] Randhawa AK, Shey MS, Keyser A, Peixoto B, Wells RD, de Kock M, et al. Association of Human TLR1 and TLR6 Deficiency with Altered Immune Responses to BCG Vaccination in South African Infants. PLoSPathog. 2011; 7. doi: 10.1371/journal.ppat.1002174

ТУБЕРКУЛЕЗ ДАМУЫ МЕН АҒЫМЫНЫҢ БОЛЖАМДАРЫ РЕТІНДЕ ТОЛЛ-ТӘРІЗДІ РЕЦЕПТОРЛАР ҒЕНІНІҢ ПОЛИМОРФИЗМІ

Э. Ж. Битанова, А. С. Тарабаева, А. А. Абильбаева, А. С. Амирбеков, Д. Ж. Батырбаева

С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

Түйін сөздер: полиморфизмдер, Толл-тәрізді рецепторлар, туберкулез.

Аннотация. Туберкулездің таралу мәселелері өзінің өзектілігін өкінішке орай жоғалтпауда. Сонымен қатар, осы әлеуметтік маңызды аурудың жаңа мультирезистенттік түрі анықталуда. Қазіргі таңда көптеген ғылыми орталықтар туберкулездің ағымы мен дамуының маңызды генетикалық болжамдарын анықтау мақсатында зерттеулер жүргізеді. Көптеген зерттеулер туа біткен иммунды қорғаныс жасушаларының Толл-тәрізді рецепторлар полиморфизмін анықтауға бағытталған. Туа біткен иммунитет факторлар генінің полиморфизмі жұқпалы патологияның түзілуі, дамуы мен нәтижесіне шешуші әсер көрсетеді. Бұл шолуда осы саладағы соңғы иммуногенетикалық зерттеулердің нәтижелері туралы мәліметтер көрсетілген. Сонымен қатар, әр түрлі популяцияда туберкулезге шалдыққыштық бойынша зерттеулер де жүргізілген. Әдебиеттер сараптамасы көрсеткендей, зерттеу нәтижелері әр түрлі және қарама-қайшы. Оларды жүйелеу туберкулездік үрдістің дамуы мен ағым болжамдары ретінде қолдануға мүмкіндік беретін және ары қарай зерттеу үшін үмітті TLR генінің бірнеше полиморфизмін анықтауға мүмкіндік берді. Біз қарастырған көптеген полиморфизмдердің ішінде TLR2 rs5743708 (2258G/A генотип) пен TLR1 rs4833095 (743A/G генотип) ары қарай зерттеу қызықты болып отыр. Біріншісі, ауру дамуына «жағдай жасайтын» полиморфизм болып табылады. Екіншісі, туа біткен иммунитет рецепторларының функционалдық белсенділігіне әсер ету арқылы патологиялық үрдіске кедергі жасаушы болып табылады.

Бүкіл әлемде осы бағытта ақпарат жинау үрдісі жаңадан басталып жатыр. TLRs генетикалық полиморфизмінің жалпы туберкулез үрдісіне және оның әр формаларына, соның ішінде мультирезистентті түріне бейімділікке үлесі туралы сұрақтар жоғары қызығушылықты тудыруда.

Поступила 05.05.2016 г.