

TÜBERKÜLOZ İMMÜNOLOJİSİ

Immunity of tuberculosis

Yusuf Özbal¹

Özet

Mycobacterium tuberculosis, konak-patojen ilişkilerinin yönlendirilmesinde rol oynayan birçok yapısal komponentler içeren bir basildir. Bu makalede, *M. tuberculosis* enfeksiyonunda konağın immün yanıtı, etkin koruyucu immünitede makrofajlar, T lenfositler ve sitokinlerin rolü vurgulanmış, mikobakteriyel antijenlerin MHC-I, MHC-II ve CD1 molekülleri üzerinden T hücrelerine sunulması ile kazanılan immünite özetlenmiştir.

İnsanlar mikobakteriyel enfeksiyona birçok yolla dirençlidirler. Birincisi, enfeksiyöz etkenle ilk karşılaşmada enfeksiyona karşı doğal savunma yoluyla ya dışarı atılır veya öldürülür. Özgül olmayan doğal savunmalar, kazanılan immünite gelişinceye kadar enfeksiyonu kontrol altında tutmada önemlidir. Kazanılan immünite gelişmesi haftalar alır, çünkü T lenfositlerin özgül antijenleri tanınması, proliferasyonu ve efektör hücre şeklinde farklılaşması gerekmektedir. Kazanılan immünite bir kez oluştuğu zaman enfeksiyon genellikle kontrol altına alınır ve patojen elimine edilir. Mikobakteriler, aktive olan makrofajların etkilerine direnç kazanırsa, granülom denilen karakteristik lokalize inflamatuvar bir yanıt çıkmaktadır. Mikobakteriler granülom hücreleri içinde persistan olarak kalabilmekte ve persistan basiller enfeksiyonun başlangıcından yıllar sonra reaktif olarak hastalık formunu oluşturabilmektedir.

İnfeksiyondan hemen sonra basiller alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir ve ilk fagosomların içinde canlıdır. Takiben dentritik hücrelerin toplanması ve CD4⁺ ile CD8⁺ T_H lenfositlerin devreye girmesiyle hücre aracılı yanıt gelişmektedir. Makrofajların aktivasyonu, inflamatuvar CD4⁺ T_H lenfositler ve uyarılan makrofajlar tarafından salınan makrofaj aktivatörü INF- γ nun hücre membranına bağlanmasıyla sağlanmaktadır. Aktive olan makrofajlar intraselüler bakteriyi öldürebilir, aynı zamanda lokal doku hasarına neden olabilirler. İnflamatuvar CD4⁺ T_H lenfositleri, sadece infekte makrofajların aktivasyonu değil, enfeksiyon alanına taze makrofajların gelmesini ve fagosite edilen fakat sindirilmeyen bakteri içeren immün yetersiz makrofajların öldürülmesini sağlayan çeşitli sitokin ve kemokin salarlar. İnflamatuvar CD4⁺ T_H lenfositleri tarafından oluşturulan gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonu, hem antijen birikimi olan bölgede lokal inflamatuvar yanıtı aktive eder, hemde doku hücrelerini öldürür. Gecikmiş tip aşırıduyarlılık, antijen uyarımına bağlı olarak inflamuar CD4⁺ T_H lenfositleri tarafından salınan sitokinlerle yönlendirilir. Bu reaksiyon, koruyucu savunma mekanizmalarına benzer, farkı sadece antijenin yapısı ve kaynağıdır.

Anahtar Kelimeler: İmmünoloji; Tüberküloz.

Abstract

M. tuberculosis has several structural components that play a role in directing these host-pathogen interactions. The host immune response in *M. tuberculosis* infection, with emphasis on the roles of macrophages, T lymphocytes and cytokines network in effective protective immunity, as well as acquired immunity with presentation of mycobacterial antigens by MHC I, MHC II and CD1 molecules to T cells are summarized in this review.

Humans resist infection with mycobacteria in several ways. First, innate defenses against infection exclude infectious agents or kills them on first contact. Non-adaptive responses are crucial to control and hold them in check until acquired immunity can be generated. Adaptive immunity takes several weeks to develop, as T lymphocytes must encounter their specific antigen, proliferate and differentiate into effector cells. Once an adaptive immun response has occurred, the infection usually controlled or pathogen eliminated. When mycobacteria resist the effects of macrophage activation, a characteristic localized inflammatory response called a granuloma develops. Mycobacteria can persist in the cells of the granuloma and persistent bacilli can reactivate to form disease many years to decades after initial infection.

Soon after infection, the bacilli are phagocytosed by alveolar macrophages and survive within early phagosomes. Subsequent recruitment of dendritic cells leads to cell-mediated responses involving CD4⁺ and CD8⁺ T_H cells. Macrophage activation is mediated by membrane-bound signals delivered by the inflammatory CD4⁺ T_H lymphocytes, as well as by the potent-macrophage activating cytokine INF- γ , which is secreted by these cells. Activated macrophages can kill intracellular bacteria, also cause local tissue damage. Inflammatory CD4⁺ T_H lymphocytes produce a range of cytokines and chemokines that not only activate infected macrophages but can also kill senescent macrophages to release engulfed bacteria, recruit fresh macrophages to sites of infection. Delayed-type hypersensitivity reaction is mediated by Inflammatory CD4⁺ T_H lymphocytes that either activate local inflammatory responses in the site of antigen depositon or kill tissue cells directly. The Delayed-type hypersensitivity is directed by cytokins released by Inflammatory CD4⁺ T_H lymphocytes stimulated by antigen. This reaction is mechanistically identical to protective responses, different only in the source and nature of the antigen.

Key Words: Immunology; Tuberculosis .

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Geliş tarihi: 30 Kasım 2005

İnsanlık tarihinin bilinen eski hastalıklarından biri olan tüberküloz, Mycobacterium tuberculosis kompleksi (M.tuberculosis, M.bovis, M.africanum, M.microti) basilleri tarafından oluşturulan ve basiller ile konağın inflamatuvar hücrelerinin ilişkilerine bağlı olarak gelişen kronik granülomatöz bir enfeksiyondur. Patojen mikobakteriler ile her yıl 8 milyon insan enfekte olmakta ve yılda 2 milyondan fazlası ölmektedir (1). İnfeksiyon, genellikle inhalasyon ile alınan içinde 1-3 basil içeren 1-3 µm büyüklüğündeki damlacık partiküllerin üst solunum yolunun fiziksel engellerini aşarak alveollere ulaşmasıyla başlar. Akciğer tüberkülozlu bir hasta ile karşılaşan PPD negatif olguların yaklaşık %30'unda tüberkülin deri testi pozitifleşen fakat hiçbir klinik belirti oluşmayan primer enfeksiyon oluşur. Bu ve primer enfeksiyonlu kişilerin ancak %10'unda primer tüberküloz gelişmektedir (2,3). İnfeksiyon veya hastalığın oluşup oluşmaması, konağın direnci ile basilin virulansı arasındaki dengeye bağlıdır (4). Konağın tüberküloza karşı yanıtında hem doğal hem de kazanılan immünite rol oynamaktadır (5).

Tüberküloz İmmünopatogenezi

Alveollere ulaşan M.tuberculosis, başlangıçta yok edilebilir, basillere karşı kazanılan immün yanıtla enfeksiyon kontrol altına alınabilir veya primer enfeksiyonu takiben çoğalarak primer tüberküloz oluşturabilirler. Primer enfeksiyon sırasında dormant hale geçen basiller, yıllar sonra çoğalmaya başlayabilir ve reaktivasyonla sekonder tüberküloza neden olabilirler. Primer enfeksiyon, bir latent dönemden sonra (yıllar veya onlarca yıl) her hangi bir yaşta aktifleşebilmekte ve en sık akciğerin üst bölgelerinde olmak üzere diğer organlarda sekonder tüberküloza neden olabilmektedir (1,6,7). Konağın basil antijenlerine karşı oluşturduğu immünolojik yanıtlar (hücrel immünite ve gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonu), hastalığın tipini belirlemektedir. Akciğer tüberkülozunun immünopatogenezi, ilk enfeksiyondan kavite oluşumuna kadar evrelendirilmektedir (2,8,9).

1. Başlangıç evresi: M.tuberculosis'in alveole inhalasyonu ile ilk evre başlar ve lezyon bölgesinde alveoler makrofajlar toplanarak inflamatuvar bir yanıt gelişir. Alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilen basilin virulans özelliklerine ve alveoler makrofajların mikrobisidal gücüne bağlı olarak basiller sindirilir veya zayıf alveoler makrofajlarda basiller çoğalarak enfeksiyonu başlatır. Genetik bozukluk ve kazanılan immün yetersizlikler mikobakteriyel enfeksiyonlara duyarlılık yaratmaktadır.

2. Basillerin çoğalma evresi: Alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilen ve sindirilemeyen basiller çoğalarak makrofajları parçalar ve alveoler boşluğa geçerler. Makrofajlardan salınan kemotaktik faktörler dolaşımdaki monositlerin lezyon bölgesine toplanmasını sağlayarak granülom oluşumunu başlatır. Alveoler boşluğa geçen basilleri yeni makrofajlar fagosite etseler de henüz aktive edilmedikleri ve hücrel immün yanıt gelişmediği için çoğalmalarına engel olamazlar ve lenfo-hemotojen yolla tüm vücuda yayılarak yeni granülomlar oluştururlar.

3. İnfeksiyonun kontrolü evresi: M.tuberculosis'in inhalasyonundan 2-6 hafta içinde, etkene karşı özgül hücrel immün yanıt gelişir. Lezyon bölgesinde çoğalan basillerin tüberkülin benzeri proteinleri, doku hasarı yapan gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonuna yol açar. Gecikmiş tip aşırıduyarlılık yanıtı, tüberkülin testi pozitifliğine ve tüberkülozda görülen kazeifikasyon, likeifikasyon ve kaviteye neden olur. Konağın bu yanıtı, basil içeren makrofajlar ile çevre dokuları harap ederek, inaktif makrofajlar içindeki basillerin çoğalmasını durdurur ve granülom merkezinde kazeöz nekroz dokular oluşturur. Makrofaj ve polimorf nüveli lökosit kaynaklı hidrolitik enzimler ile toksik oksijen radikallerinin etkisiyle doku harabiyeti artar. Oluşan kazeöz nekroz ortamında basiller, anoksik koşullar nedeniyle çoğalamazlar, yıllarca hatta yaşam boyu dormant halde kalırlar. Primer enfeksiyon ve primer odakların (Ghon odağı) oluştuğu bu evrede tüberkülin testi pozitifdir.

4. Hücresel immün yanıt ile Gecikmiş tip aşırıduyarlılık arasında etkileşim evresi:

Granülomlarda kazeöz odağın etrafında toplanan aktif makrofajlar, kazeöz odaklardan kaçan basilleri fagosite ederek hızla sindirirler. Aktif makrofajların yakaladığı basiller çoğalmayı sürdürürse, gecikmiş tip aşırıduyarlılık yanıtı tekrarlanarak doku harabiyeti artar. Eğer kazeöz odak erimezse, hücresel immün yanıt tarafından primer infeksiyonun ilerlemesi durdurulur. Akciğer ve lenfo-hemotojen yolla vücudun diğer bölgelerine ulaşan basillerin oluşturdukları küçük kazeöz odaklar makrofajlar tarafından temizlenir. Büyük kazeöz odaklar ise bir fibröz kapsülle çevrilerek izole edilir (tüberküloz). İmmün sistemi baskılanmış kişilerde oluşan kazeöz odaklardan kaçan basiller, inaktif veya düşük aktivitedeki makrofajlar tarafından fagosite edilir, fakat sindirilemezler. Bu makrofajların basil çoğalmasını durdurabilmesi için, gecikmiş tip aşırıduyarlılık yanıtını tekrarlanması gerekir. Bu yanıt tekrarlandıkça kazeöz nekrozlar genişler ve primer tüberküloz oluşur. Lenfo-hematojen yolla basiller akciğerden vücudun diğer kısımlarına yayılır ve pulmoner ven duvarında oluşan kazeöz odağın açılması ile miliyer ve dissemine tüberküloz gelişir.

5. Kavite oluşum evresi: Hücresel immün yanıtı primer tüberkülozu kontrol edemeyen kişilerde, primer tüberküloz endojen reaktivasyonla veya ekzojen reinfeksiyonla ilerleyerek yıllar sonra gelişen kavite lezyonlar oluşur (sekonder tüberküloz). Primer tüberkülozun ilerlemesi, makrofajlardan salınan hidrolitik enzimlerin protein ve lipitleri hidrolize etmesi ile granülom ortasındaki kazeumun erimesi, likeifikasyon ve kavitasyon ile sonuçlanır. Basiller, hücre dışında erimiş materyal içinde çoğalarak eriyikle birlikte akciğerin diğer bölgelerine yayılırlar.

Tüberkülozda Doğal İmmünite

Alveollere ulaşan *M.tuberculosis* basilleri, doğal savunma yollarıyla yok edilebilir veya çoğalarak klinik görünümeleri oluşturabilirler. Konağın doğal savunmasında; üst solunum yolunun fiziksel engeli, fagositoz, fagositik hücrelerin reaktif nitrojen ve oksijen ürünleri, inflamatuvar hücreler ve saldıkları

sitokinler, alveoler makrofajların kimyasal yapısını değiştirmesi, apoptoz ve genetik faktörler rol oynar.

Üst Solunum yolunun fiziksel engeli

Respiratuar bronşiyol epiteli, genellikle virulan *M.tuberculosis* dışında mikobakteriyel infeksiyonlara dirençlidir. Lizozim, laktoferrin gibi antibakteriyel sekresyon içeren üst solunum yolunun silialı epitelleri, basil bulunan büyük molekülleri tutarak doğal savunmaya katkıda bulunurlar (7).

Fagositoz

M.tuberculosis kompleksi basiller, 90'dan fazla antijen ve değişik virulans faktörleri içermektedir. Mikobakterilerde bulunan tüberküloproteinlerden en önemlisi 65 kDa'luk proteindir. Gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonuna neden olan tüberkülin, 10 kDa'luk küçük proteinlerin karşımıdır. Bakteri duvarının yapısında toksik etkiye sahip bazı komponentler olsada, bilinen histolitik enzimleri ve toksinleri yoktur. Mikobakterilerin fagositozunda, hücre duvarında bulunan lipitlerin önemi büyüktür. *M.tuberculosis*'in duvarında lipoarabinomannan (LAM), sulfolipitler, mikolik asit içeren glikolipitler (kord faktörü: trehalose 6,6'-dimycolate) ve 19 kDa lipoprotein bulunur (10,11). ManLAM (arabinan terminaline mannoz bağlı), fosfo-myo-inositol bağlı LAM ve AraLAM (arabinan terminalinde mannoz olmayan) olmak üzere üç tip lipoarabinomannan vardır. ManLAM virulan mikobakteri türlerinde bulunur. Makrofaj yanıtını inhibe ederek, *M.tuberculosis*'nin hücre içinde yaşamasını sağlar. Nötrofillerde protein trozin kinaz Hck'yi aktive eder. Fosfo-myo-inositol bağlı LAM ve AraLAM hızlı üreyen avirulan mikobakterilerde bulunur. AraLAM, infekte makrofajlardan kemoatraktant kemokin (monocyte chemoattractant protein-1: MCP-1, regulated on activation normal T cell expressed and secreted: RANTES) ve interlökin (IL-8) yapımını sağlar. Bu kemokinler, infeksiyon odağına makrofaj, monosit, nötrofil ve T lenfosit kemotaksisine neden olur. Sulfolipitler, makrofajlara karşı *M.tuberculosis*'in direncini artırır. Mikolik asit içeren glikolipitler; kimyasal ve fiziksel etkenlere ve komplemana karşı

direnci sağlar, adjuvant etkisi gösterir, aktive olmamış makrofajlarda fagozom-lizozom füzyonunu engeller, toksik etki yapan kord faktörünü oluşturur. *M. tuberculosis*'in 19 kDa lipoproteini ise makrofajlardan IL-12 üretilmesini inhibe eder. İmmünolojik yanıtı düzenler. Bu etkinliği, Toll benzeri reseptör 2 (Toll-like receptor: TLR-2) aracılı mekanizma ile gerçekleştirmektedir (12,13).

Üst solunum yolunun fiziksel bariyerini aşarak alveollere ulaşan bakteriler, fagositoz yetenekli alveol makrofajları tarafından karşılanır. Asıl konak hücreler alveoler makrofajlardır. Dendritik hücreler ve monositler de büyük ölçüde fagositoza katılırlar. Osteoklastlar, *Kupffer* hücreleri ve *Schwan* hücreleri diğer antijen sunucu hücrelerdir. Makrofaj membranında; IgFc (FcγR1, FcγR2, FcγR3, FcγR4), kompleman (CR1, CR2, CR3, CR4), sitokin (IL-10, interferon-γ: INF-γ, tumor necrosis factor-α: TNF-α), glikopeptit, lipoprotein, C-reaktif protein, mannoz, fibrinojen, laktoferrin, proteinaz ve makromoleküllerin yakalanmasını sağlayan "scavenger receptor" gibi immünokompetan reseptörler bulunur. Kompleman molekülleri (C3b) ve/veya basillere karşı özgül çıkan immüno globulinler ile opsonize olan patojenler, makrofajların IgFc, CR1, CR3, CR4 bağlanarak endositoz ile hücre içine alınır ve fagozom vakuölü içine yerleşir. Fagozom ile lizozom birleşir. Fagolizozom içindeki basiller, ortamın pH'sının düşmesi, lizozomal proteolitik enzimlerin etkisi, fagositik hücrelerde reaktif oksijen (H₂O₂) ve nitrojen (NO) ara ürünlerinin üretilmesi ile yok edilirler. Fagosite edilen mikobakteri antijenleri tarafından uyarılan makrofajlardan IL-1, IL-6, IL-12, INF-γ, TNF-α gibi monokinler salgılır. INF-γ, fagoitoz hızını artırır. IL-6, hepatositleri etkileyerek mannoz bağlayan protein dahil fibrinojen, C-reaktif protein ve serum amiloid protein gibi akut faz proteinleri sentezlenir. C-reaktif protein, bakteri membranında bulunan fosforilkoline; mannoz bağlayan proteinler, bakteri membranında bulunan mannoza bağlanarak bakteriyi opsonize ve komplemanı aktive ederler. Opsonizasyon fagositozu kolaylaştırmaktadır (14,15).

M. tuberculosis'in virulans faktörlerine (kord faktörü ve diğer lipitler) bağlı olarak makrofaj aktivitesi yetersiz kalırsa veya fagozom-lizozom füzyonu bozulursa, basiller sindirilmekten korunurlar ve hücre içinde çoğalırlar. *M. tuberculosis*'in 19 kDa lipoproteini nitrojen (NO) ara ürünlerinin üretimini ve ManLAM zayıf aktiviteli makrofaj yanıtını inhibe ederek basillerin intraselüler yaşamını sürdürür (5,16). Fagozom-lizozom birleşmesi halinde mikobakteriler; fagolizozomdaki düşük pH'nın nötralizasyonu, basil duvarında bulunan yüksek molekül ağırlıklı lipitler nedeniyle düşük aktiviteli makrofajların oksijenden bağımsız lizozomal hidrolitik enzimlerine (lizozim, lipaz, fosfotaz) direnç geliştirmesi, reaktif oksijen ara ürünlerinin (H₂O₂) etkisinin inhibisyonu, makrofaj aktive edici moleküllerin sentezinin önlenmesi, makrofajlarda CD1 ve fas molekül yapımının baskılanması veya fagolizozomdan sitoplazmaya kaçış yoluyla fagolizozomun öldürücü etkisinden kurtulmaktadır. Kurtulan basiller, makrofaj içinde çoğalarak fagositleri parçalar veya latent olarak kalırlar. Parçalanmış fagositlerden saçılan basiller, alveoler boşluklarda çoğalmaya başlar ve komşu lenf bezlerine ve lenfo-hematojen yolla tüm vücuda yayılarak ulaştıkları dokularda yeni enfeksiyon odakları oluştururlar (7, 17).

Alveoler makrofajların kimyasal yapısını değiştirmesi

M. tuberculosis ile infekte makrofajlar, patojenlere karşı kimyasal yapısını değiştirmektedir. Normal *M. tuberculosis* bakterileri "isocitrate lyase" salgılar. Kimyasal yapısını değiştiren alveoler makrofajlar içindeki basiller, isocitrate lyase'ın yardımıyla alternatif besin kaynağı olarak yağ asitlerini kullanmaya başlar. Isocitrate lyase'dan yoksun basillerin alveoler makrofaj içinde çoğalmaları doğal yolla inhibe olurken, normal *M. tuberculosis* bakterileri aylarca/yıllarca persistent olarak kalmaktadır (18).

Apoptoz

Apoptoz, *M. tuberculosis* ile infekte alveoler makrofaj ve diğer fagositik hücrelerde bakteri üremesinin sınırlandırılmasında ve enfeksiyonun yayılmasının

önlenmesinde etkin bir mekanizmadır. Aktive olan makrofajlardan ve dentritik hücrelerden salınan TNF- α (tumor necrosis factor- α) aracılı bir mekanizma ile programlı ölüm gerçekleşmektedir. *M.tuberculosis*'in 19 kDa lipoproteini monosit ve makrofajların apoptozunda rolü vardır (19,20,21). NK ve sitotoksik T lenfositleri (CD8⁺Tc) doğal imünitede efektör hücreler olup, granül eksitoz veya fas-fasL yoluyla *M. tuberculosis* basilleri ile birlikte infekte hücreleri öldürürler. İnfekte hücrelerin apoptozu, canlı basil sayısının azalmasına ve doğal yolla konak savunmasına katkıda bulunmaktadır. Virulan mikobakteriler, infekte alveoler makrofajların apoptozundan kurtulabilmektedir (22).

Genetik faktör (Tür, İrk, birey faktörü)
İnsan, genelde tüberküloz basillerine karşı genetik olarak belirlenen güçlü bir dirence sahiptir. Fare kromozomu 1 üzerinde *sst1* (supersusceptibility to tuberculosis 1) adı verilen genetik bir bölge bulunmuştur (23). Bu gen bölgesi içinde *intracellular pathogen resistance 1 (Ipr1)* denilen bir gen belirlenerek, tüberküloza karşı *Ipr1* gen aracılı doğal bağışıklık gösterilmiştir (24). İnfeksiyondan sonra, dirençli makrofajlarda *Ipr1* geni bulunmuş, duyarlı makrofajlarda bulunmamıştır. Duyarlı makrofajlara *Ipr1* genin ekspresyonu ile *M.tuberculosis*'in çoğalması sınırlandırılmıştır. İntraselüler patojenler tarafından oluşan infeksiyonlarda doğal bağışıklık, apoptoz ve patogenezinde *Ipr1* gen ürününün etkili olabileceği düşünülmektedir. İnfeksiyonun yerleşmesinde ırk faktörünün de rolü vardır. Zenciler tüberküloza daha duyarlıdır. Bazı bireyler daha güçlü alveoler makrofaj popülasyonuna sahip olduklarından tüberküloza dirençlidirler (3, 25).

Tüberkülozda Kazanılan İmmünite

Alveoler makrofaj ve dentritik hücrelerde çoğalan *M.tuberculosis*'e karşı çıkan hücrel immün yanıtla infeksiyon kontrol altına alınabilir veya az sayıda basil metabolizmalarını durdurarak dormant halde kalabilir. Bu basiller, primer infeksiyondan yıllar sonra çoğalarak sekonder tüberküloza neden olabilirler (4,26). Alveoler

makrofaja *M.tuberculosis*'in yerleşmesinden bir kaç hafta sonra, basil antijenleri, infekte hücreler tarafından bölgesel lenf bezlerine de taşınırlar. *M.tuberculosis* ile infekte makrofaj ve dentritik hücreler; makrofaj aktivasyonu, mikobakterilerin çoğaldığı odağa fagositler ile T lenfositlerin göçünü ve granülomların oluşumunu sağlayan sitokin ve kemokinler üreterek, özgül inflamatuvar bir yanıt geliştirirler. Konak, ilk infeksiyondan sonra basil duvarında bulunan lipit tüberküloproteinler tarafından indüklenen özgül hücrel immün yanıt (hücrel immünite ve gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonu) kazanır. Kazanılan immünite, tüberküloz basillerinin eski veya yeni bir infeksiyon odağında lokalize kalmasını sağlar. *M. tuberculosis* ile infekte makrofajlardan immün baskılayıcı (TGF- β , IL-10), immün koruyucu (TNF- β , IL-12) ve NK hücreleri aktive edici (IL-2, TNF- α) sitokinler salınmaktadır. TNF- α ile IL-12, CD4⁺TH lenfositleri TH1 fenotipe farklılaştırır. TH1 lenfositleri IL-2, TNF- α ve IFN- γ salgılar. IFN- γ ; makrofaj aktivatörü olup fagositoz hızını ve makrofajlardan IL-12 ile TNF- α sentezini artırmaktadır. IL-2 ile TNF- α , NK ve CD8⁺Tc lenfositleri aktive eder. Aktive olan makroglar basilleri sindirirken, NK ve CD8⁺Tc lenfositleri hücre içi patojeni ile birlikte infekte makrofajları öldürerek basil sayısını azaltır. Makrofajlar veya dentritik hücreler tarafından CD4⁺TH veya CD8⁺Tc lenfositlerine *M.tuberculosis*'e ait antijenler sunulduktan sonra, hücrel immünite ile birlikte tüberkülin testiyle belirlenebilen tüberkülin tipi gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu da gelişir. Gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonuna bağlı olarak granülom ve kazeöz nekroz oluşmaktadır. Tüberkülin testi pozitif reaksiyon, kişinin tüberküloz basiliyle karşılaşmış veya BCG ile aşılanmış olduğunun gösterir (7,27,28,29).

Hücrel immünite

Tüberküloz, hücrel immün yanıtla kontrol edilebilen bir hücre içi infeksiyondur. Hücrel immünite; makrofaj, dentritik hücre, sitokin ve T lenfosit ile sağlanır. Mikobakteriler doğrudan alveoler makrofaj ve lenf bezi dentritik hücrelere penetre olurlar.

M.tuberculosis hücre duvarında bulunan AraLAM, makrofaj, monosit, nötrofil ve T lenfositlerin kemotaksisinde görev alan kemokinlerin (IL-8, MCP-1) üretilmesini sağlar. Tüberkülozda hücrel immün yanıt, *M.tuberculosis* 'e ait antijenlerin makrofajların veya dentritik hücrelerin MHC-I/II veya CD1 molekülleri üzerinden T lenfositlere sunulmasıyla başlar (21,27,30,31).

Tüberküloproteini ve lipitler tarafından uyarılan makrofajlardan salınan IL-12 ile INF- γ , immatür CD $_4^+$ TH0 lenfositlerin proliferasyonunu sağlar ve TH0 lenfositleri inflamatuvar CD $_4^+$ TH1 ve yardımcı CD $_4^+$ TH2 lenfositleri şeklinde farklılaştırır. İnfekte makrofajların fagolizozomlarında proteolitik enzimlerle ayrıt edilen patojene ait antijenik peptit veya lipitler, makrofajın MHC-I veya MHC-II moleküllerine bağlanarak hücre membranına taşınır. Antijen sunan ve sunulan hücreler, hücre yüzeyinde bulunan selektin (L-selektin), musin benzeri (CD $_{34}$) ve integrin (CD $_{11a/18}$) gibi reseptörler ile birbirlerine bağlanır. Antijenik peptit yüklü MHC-II molekülleri CD $_4^+$ TH1 lenfositlerin CD $_4$ ve TCR/CD $_3$ reseptörlerinin hücre dışı uzantılarına bağlanarak patojene ait antijenler CD $_4^+$ TH1 lenfositlerine sunulur. TCR/CD $_3$ kompleks reseptörün intrasitoplazmik kısmında fosforilasyon ve farklılaşmada gerekli olan sitokinlerin sentezi için özgül gen transkripsiyonu başlar. TH lenfositlerin %90'ı α/β , %10'u ise γ/δ zincirli TCR içermektedir. CD $_4^+$ TH lenfositleri, MHC-II molekülleri üzerinden sunulan endozomal kökenli antijene ait peptitleri α/β zincirli TCR üzerinden tanırlar. Makrofajların MHC-II molekülleri, CD $_4^+$ TH1 lenfositlerin TCR/CD $_3$ reseptörüne; makrofajlarda oluşan CD $_{80}$ (B $_7$), CD $_4^+$ TH1 lenfositlerinde bulunan CD $_{28}$ reseptörüne bağlanmasıyla CD $_4^+$ TH1 lenfositlerinde CD $_{40L}$ reseptörü oluşmakta ve TH lenfosit proliferasyonunu başlatmaktadır. CD $_{40L}$ ile makrofajlarda bulunan CD $_{40}$ reseptörünün bağlanmasıyla, antijene özgül olarak uyarılan ve özgülleşen CD $_4^+$ TH1 lenfositlerinden, doku makrofajlarının aktivasyonunu ve lezyon bölgesine makrofaj ve monositleri çekmesini sağlayan IL-2, IL-3, INF- γ , TNF- α/β , GM-CSF ve MCP-1 gibi sitokinler ve kemokinler salınmaktadır. CD $_{80}$ reseptör üzerinden

aktive olan TH1 lenfositlerin saldığı sitokinler, TH lenfositlerde CD $_{40L}$ reseptörünün oluşması için gereklidir. CD $_4^+$ TH1 lenfositleri tarafından salınan MCP-1, makrofaj ve monositlerin olay yerine göçünü sağlar ve infeksiyon odağından sızan basilleri tutması için endoteli uyarır. INF- γ , makrofajları, IL-2 ise CD $_8^+$ Tc lenfositleri aktive eder. Aktive olan makrofaj ve monositler; fonksiyonel ve metabolik değişikliğe uğramakta, superoksit anyon, reaktif oksijen ve nitrojen ara ürünleri, lizozim ve asit fosfatazların etkisiyle mikrobisidal gücünü artırmakta ve fagolizozom içinde çoğalmakta olan basillerin hücre duvarını parçalayarak sindirebilme yeteneği kazanmaktadır. Akciğer tüberkülozunda yerel hücrel immün yanıt TH1 lenfositleri tarafından sağlanır. İnfeksiyonun başlamasından 2-6 hafta sonra efektör ve bellek fenotipte CD $_4^+$ TH ve CD $_8^+$ Tc lenfositlerin iki tipi de bulunur. Efektör TH1 lenfositler tarafından sağlanan yeterli hücrel immün yanıt, ilk infeksiyonu durdurur (31,32).

Peptidoglikan, lipopolisakkarit, kirpik, CpG DNA gibi bakteri elemanları, makrofaj ve dentritik hücrelerinin membranında bulunan Toll benzeri reseptörler (Toll-like receptor:TLR) aracılığı ile tanınmakta ve hücreler uyarılmaktadır (33,34). Hücre dışı uzantısında lösünce zengin tekrarlayan kangallar içeren bu reseptörler transmembran proteinleri olup en az 10 tipi vardır. TLR'lerin intasitoplazmik ucunda MyD88 (myeloid differantiaton protein 88) sinyal proteini içeren TIR (Toll-IL-1 receptor) kangalına bağlı IRAK (IL-1 receptor associated kinase) ve TRAF (TNF receptor-associated factor) bulunur (35). IRAK, sitosolik proteinkinaz NF-kB'yi bağlayan kinazı (NK-kB inducing kinase: NIK) aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin sentezi için DNA transkripsiyonunu başlatmaktadır. Makrofaj ve dentritik hücre membranlarında bulunan CD14, CD55, CD $_{11a/18}$ membran reseptörlerine bağlanan bakteri elemanları da TLR'yi aktive ederek sitokin sentezini sağlar. Mikobakteri lipitlerinden lipoarabinomannan C14 ve TLR-2'ye, 19 kDa *M.tuberculosis* lipoproteini TLR-2 ve TLR-6 bağlanarak proinflamatuvar sitokinler (TNF- α/β , IL-12, IL-6, IL-18) ve INF- γ salınımını

uyarır. TLR-2 üzerinden makrofajlara bağlanan *M.tuberculosis*'in 19 kDa lipoproteini, önemli makrofaj aktrivatörü olan INF- γ sentezini kodlayan genleri ve makrofajların INF- γ reseptörünü inhibe etmektedir. Aktive olamayan makrofajlar MHC-II'ye antijen bağlanmasını azaltmakta ve MHC-II-CD $_4^+$ TH lenfosit ilişkisi kurulamamakta, MHC-II üzerinden CD $_4^+$ TH lenfositlerine antijen sunulamamaktadır (36). Makrofajlarda MHC-I/II'nin inhibisyonu ile enfeksiyon kronikleşmektedir. Ayrıca makrofajlarda CD $_{32}$ ekspresyonunu azaltarak endositik aktiviteyi baskılamaktadır (37). *M. tuberculosis* 19 kDa lipoproteini TNF- α ve IL-12 sentezini de azaltarak T lenfosit aktivasyonunu inhibe etmekte ve *M. tuberculosis*, CD $_4^+$ TH1 lenfositlerin immün denetiminden kurtulmaktadır (12).

Antijen MHC-II üzerinden CD $_4^+$ TH2 lenfositlere sunulursa, bu lenfositlerin aktivasyonu IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve TGF- β (transforming growth factor- β) gibi anti-inflamatuar sitokinler salınır. IL-4 ile IL-5, B lenfositleri aktive ederek humoral immün yanıt sağlar. İnsan tüberkülozunda hastalık bölgesinde TH2 lenfositleri artmaktadır. Ancak, CD $_4^+$ TH2 lenfositlerin aktivasyonu tüberkülozda antikor yanıtı oluşmakla birlikte humoral immünitinin konak savunmasına anlamlı bir katkısı yoktur. Bazı intraselüler patojenler immün yanıtı süprese ederken bazıları T lenfositleri intraselüler patojenler için efektif olan TH1 (sitokinleri: IL-2, INF- γ ve TNF- β) formu yerine TH2 (sitokinleri: IL-4, IL-5, IL-10 ve TGF- β) formunda farklılaştırmaktadır. Makrofaj içinde iki farklı MHC-II molekülüne aynı antijenin farklı peptitlerinin veya farklı affiniteli benzer peptitlerin bağlanmasıyla farklı CD $_4^+$ efektör T lenfositleri aktive olmaktadır. IL-10, INF- γ ve TNF- α oluşumunu baskılayarak proinflamatuar sitokin cevabını anatonize eder. Aktif CD $_4^+$ TH2 lenfositler tarafından salınan IL-4 ile IL-10 makrofajların, TGF- β ise TH1 lenfositlerin aktivasyonunu ve gelişmesini inhibe ederek hücrel immüniteyi baskılar. TH1 tarafından aktive edilemeyen alveoler makrofajlar fagosite ettiği intraselüler bakteriyi sindirememektedir (31).

CD $_8^+$ Tc lenfositleri, perforin-1 ve granzyme (serin proteaz) gibi sitolitik aktiviteye sahip molekülleri taşıyan sitoplazmik granüllü lenfositlerdir. α/β zincirli TCR içeren CD $_8^+$ Tc lenfositleri, MHC-I moleküllerine bağlı endozomal kısımlardan sızan sitosolik kökenli antijen peptitlerini tanırlar. Makrofaj veya dentritik hücreler tarafından fagosite edilen, ancak öldürülemeyen basillere ait antijenler, MHC-I molekülleri üzerinden CD $_8^+$ Tc lenfositlerine sunularak hem granül ekzositoz hemde fas-fas ligand yoluyla infekte hedef hücrenin ölümü sağlanmaktadır. Antijen yüklü MHC-I molekülleri, Tc lenfositlerde bulunan CD $_8$ ve TCR/CD $_3$ reseptörlerine bağlanmasıyla, makrofaj veya dentritik hücrelerin CD $_{80}$ reseptörü Tc lenfositlerin CD $_{28}$ reseptörüyle birleşmektedir. Uyarılan Tc lenfositlerinden salınan IL-2, CD $_8$ Tc lenfositlerinin IL-2 reseptörüne bağlanarak onları aktive etmektedir. Aktive olan CD $_8^+$ Tc lenfositlerinde sentezlenen fas ligantları hedef hücre yüzeyinde bulunan fas reseptörü ile bağlanır. Antijenik uyarı ile aktive edilen CD $_8^+$ Tc lenfositleri, perforin 1, granzyme gibi sitolitik granül içeriklerini boşaltarak ve INF- γ , TNF- α , TNF- β gibi sitokinler salarak mikobakteri ile infekte makrofajları öldürmektedir. Salınan perforin, hedef hücre membranında gözenekler oluşturur. Bu gözeneklerden giren granzyme, hücre çekirdeğine ulaşarak hedef hücrenin ölümüne neden olur. Aktive olan inflamatuvar TH1 lenfositleri tarafından salınan IL-2 de, CD $_8$ Tc lenfositlerin IL-2 reseptörüne bağlanarak CD $_8$ Tc lenfositlerini aktive etmekte ve infekte makrofajların apoptozuna katılmaktadır (33,38). TLR-2 üzerinden sunulan *M.tuberculosis*'in 19 kDa lipoproteini MHC-I'in antijen bağlanmasını da inhibe etmektedir. INF- γ ile aktive olan makrofajların MHC-I üzerinden antijen sunması önlenmektedir (36,37).

Mannoz reseptörü ile makrofaja bağlanan *M. tuberculosis*'e ait lipoarabinomannan veya glikolipitler, endozomal yolla lizozomlara alınarak CD1b molekülü ile birleşir. CD1b-LAM/glikolipit kompleksi makrofaj yüzeyine taşınır ve / veya / zincirli TCR içeren CD $_8^+$ CD $_4^-$ (double negatif) T lenfositlerine sunulur. Bu lenfositler, CD $_8^+$ Tc lenfositleri gibi granül eksitoz veya fas-fas ligand yoluyla *M. tuberculosis* ile infekte

makrofajlara sitotoksik etki yaparlar. İnfekte makrofaj veya dentritik hücreler non protein antijenleri CD1b üzerinden NK hücrelerine de sunarlar. NK hücreleri doğal immünitede efektör hücreler olup infekte hücre ile birlikte patojeni öldürürler (12,27,32,39).

Gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonu

Gecikmiş tip aşırıduyarlılık, konağın antijenlere karşı çıkardığı inflamatuvar bir yanıt olup, yavaş meydana gelmekte ve uzun süre devam etmektedir. Lokal makrofajlar patojene ait antijenik peptitleri MHC-II molekülleri üzerinden inflamatuvar TH1 lenfositlerine sunar. Antijene özgül olarak aktive olan inflamatuvar CD₄⁺TH1 lenfositleri tarafından, ölü veya canlı aynı antijenle tekrar karşılaştığı zaman, MCP-1, INF- γ , TNF- β (lenfotoksin), GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor) gibi inflamasyon mediatörleri salgınır. GM-CSF makrofajları, MCP-1 monositlerin kemotaksisini, INF- γ makrofajların aktivasyonunu, TNF- β infekte makrofajların ölümünü sağlamaktadır. Bu mediatörlerin salgınmasıyla gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonu oluşmakta, olay ilerledikçe granümatöz tip reaksiyon gelişmektedir. Pasif olarak aktarılamayan bir reaksiyon olan gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonu, hücresele immün yanıtı takip etmektedir. PPD reaksiyonu, tipik bir gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonudur. Lenfositlerin aktivasyonu ile salgınan lenfokin ve kemotaktik faktörleri etkisiyle inflamatuvar hücrelerin toplanmasına neden olur ve bunun sonucunda doku hasarı ve nekroz gelişir.(7,28).

Gecikmiş tip aşırıduyarlılıktan, 10 kDa'luk küçük proteinlerin karşımı olan tüberkülinde başka, CD1 molekülleri üzerinden T lenfositlerine sunulan lipoarabinomannan ve glikolipit (kord faktörü) gibi antijenler de sorumludur (40). Tüberkülozda gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonu, konağın doku hasarı yapan bir yanıtı olup, hem kazeöz nekroz hem de erime ve kavite oluşumuna neden olur. Tüberkülozda gözlenen akciğer hasarı (kazeifikasyon, likeifikasyon

ve kavitasyon), konağın gecikmiş tip aşırıduyarlılık yanıtıyla ortaya çıkmaktadır. Konakta oluşan hücresele immünite ve gecikmiş tip aşırıduyarlılık yanıtları, tüberküloz basillerinin çoğalmasını eşit düzeylerde inhibe ederler. Bunu hücresele immün yanıt, fagosite ettikleri basilleri öldürmeleri için makrofajları aktive ederek, gecikmiş tip aşırıduyarlılık ise basil içeren aktive olmamış makrofajları ve komşu dokuları harap edip basillerin üremesi için uygun hücre içi ortamı ortadan kaldırarak sağlar. Gecikmiş tip aşırıduyarlılık tarafından yaratılan yerel nekroz, hücresele immünitenin yerel makrofaj aktivasyonu sağlaması için konağa zaman kazandırır. Gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonu sırasında oluşturulan nekrotik bölgeden sızan basiller, yerel makrofajlar tarafından tutulurlar. Yerel makrofajlar aktive olmuş ise fagosite ettikleri basilleri elimine edecektir. Aktive edilmemiş ise içlerinde basiller tekrar çoğalmaya başlayacak ve çoğalmayı önlemek için gecikmiş tip aşırıduyarlılık yanıtı tekrarlanarak kazeöz nekroz alanları genişleyecektir. Tüberkülozda doku nekrozu ve kavite oluşması geç tip aşırıduyarlılıkla ilgilidir (7,8).

Granülom oluşumu

Konakta, infeksiyonun başlamasından sonra 2-6 hafta içinde hücresele immün yanıt ve lezyon bölgesinde aktif alveoler makrofajlar ile lenfositler (CD₄⁺TH ve CD₈⁺Tc) toplanarak granülom oluşur. Granülom oluşumunda, *M.tuberculosis* lipidlerinin uyarımıyla infekte makrofajlar tarafından salgınan kemokinlerin (IL-8, MCP-1) rolü vardır (5,41). Granülom oluşumu ile alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilen ve elimine edilemeyen mikobakterilerin çoğalması ve infeksiyonun ilerlemesi durdurulur. Tüberküloz infeksiyonuna karşı gelişen bu konakçı yanıtı, basilin başlangıçta çoğalmasını ve yayılmasını sınırlar. Konağın bu etkinliğinin başarısı basilin virulans faktörlerine (kord faktörü) ve sayısına göre değişmektedir. Granülom içinde uzun süre canlı kalabilen basiller, hücresele immün yanıt baskılandığı zaman aktive olmaktadır. Granülom kazeöz nekroz ile sonuçlanır (7).

KAYNAKLAR

1. Raviglione MC. *The TB epidemic form 1992 to 2002. Tuberculosis (Edinb.)* 2003; 83:4-14.
2. Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu, In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002; ss 538-591.*
- 3-Secko D. *A gene for susceptibility to tuberculosis. Canadian Medical J (CMAJ)* 2005, 172: 1436-1438.
4. Manabe Y, Bishai W. *Latent Mycobacterium tuberculosis-persistence, patience and winning by waiting. Nature Med, 2000; 6:1327-1329.*
5. Raja A. *Immunology of tuberculosis, Indian J Med Res, 2004; 120: 213-232.*
6. Schluger NW, Rom WN. *The host response to tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 679-691.
7. Kıyan M: *Mycobacteriaceae, In: Ustaçelebi Ş (Ed), Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999; ss 419-455.*
8. Dannenberg AM. *Immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. Hosp Prac.Hospital Practice. 1993; 15: 51-58.*
9. Nardell EA. *Pathogenesis of tuberculosis. In: Reichaman LB, Hershfield ES (Eds), Tuberculosis. A comprehensive international approach. Marcel-Dekker. Inc. New York, 1993; pp.103-122.*
10. Cox JS, Chen B, McNeil M, Jacobs WR, Jr. *Complex lipid determines tissue-specific replication of Mycobacterium tuberculosis in mice. Nature, 1999; 402: 79-83.*
11. Ludwiczak P, Gilleron M, Bordat Y, et al. *Mycobacterium tuberculosis phoP mutant: lipoarabinomannan molecular structure. Microbiology, 2002; 148: 3029-3037.*
12. Pai RK, Pennini ME, Tobian AAR, et al. *Prolonged Toll-Like Receptor Signaling by Mycobacterium tuberculosis and Its 19-Kilodalton Lipoprotein Inhibits Gamma Interferon-Induced Regulation of Selected Genes in Macrophages Infection and Immunity, 2004, 72: 6603-6614*
13. Stewart GR, Wilkinson KA, Newton SM, et al. *Effect of Deletion or Overexpression of the 19-Kilodalton Lipoprotein Rv3763 on the Innate Response to Mycobacterium tuberculosis. Infect. Immun., 2005; 73: 6831-6837.*
14. Janeway CA Jr, Travers P. *Host defence against infection. In: Immuno Biology-The immune system in health and disease, Current Biology Ltd, London, 1994; pp 1-52 (section 9).*
15. Ferguson JS, Gaynor CD, Schlesinger LS. *Mononuclear phagocytes in tuberculosis patogenesis. Cur. Op. Inf. Dis. 1997;10:190-195.*
- 16.Noss EH, Pai RK, Sellati TJ, et al. *Toll-like receptor 2-dependent inhibition of macrophage class II MHC expression and antigen processing by 19-kDa lipoprotein of Mycobacterium tuberculosis. J Immunol, 2001; 167: 910-918.*
17. Toossi Z, Eliner J. *Host response to Mycobacterium tuberculosis. Frontiers in Bioscience, 1998; 3: 133-140.*
18. Smith CV, Huang CC, Miczak A, et al. *Biochemical and Structural Studies of Malate Synthase from Mycobacterium tuberculosis J. Biol. Chem. 2003; 278: 1735-1743.*
19. Ciaramella A, Martino A, Cicconi R, Colizzi V, Fraziano M. *Mycobacterial 19-kDa lipoprotein mediates Mycobacterium tuberculosis-induced apoptosis in monocytes/macrophages at early stages of infection. Cell Death Differ, 2000; 7: 1270-1272.*
20. Santucci M, Amicosante M, Cicconi R, et al. *Mycobacterium tuberculosis induced apoptosis in monocytes/macrophages: early membrane modifications and intracellular mycobacterial survival. J. Infect. Dis. 2000; 181:1506-1509.*
21. Schaible UE, Winau F, Sieling PA, et al. *Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. Nature Med , 2003; 9: 1039-1046.*
22. Keane J, Remold HG, Kornfeld H. *Virulent Mycobacterium tuberculosis strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. J Immunol , 2000; 164: 2016-2020.*

23. Kramnik I, Dietrich WF, Demant P, Bloom BR. Genetic of resistance to experimental infection with virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc.Natl Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 8560-8565.
24. Pan H, Yan B, Rojas M, et al. *Ipr1* gene mediates innate immunity to tuberculosis, *Nature*, 2005;434: 767-772.
25. Belamy R. Genetic susceptibility to tuberculosis in human populations. *Thorax*, 1998; 53:588-593.
26. Turner J, Dobos KM, Keen MA, et al. Limited Antigen-Specific Cellular Response Is Sufficient for the Early Control of *Mycobacterium tuberculosis* in the Lung but Is Insufficient for Long-Term Survival. *Infect. Immun*,2004; 72: 3759 - 3768.
27. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Ann Rev Immunol*. 2001; 19:93-129.
28. Vordermeyer HM. T-cell recognition of mycobacterial antigens.*Eur Respir J*. 1995; 20: 657-667.
29. Rojas M, Oliver M, Gros P, Berrae LF, Garcia LF. TNF- α and IL-10 modulate the induction of apoptosis by virulent *Mycobacterium tuberculosis* in murine macrophages. *J Immunology* 1999; 162: 6122-6131.
30. Marino S, Kirschner DE. The Human Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis* in Lung and Lymph Node. *J Theor Biol*. 2004; 227:463-86.
31. Janeway CA Jr, Travers P. Macrophage activation by armed inflammatory CD4-T cells. In: *Immuno Biology-The immune system in health and disease*, Current Biology Ltd, London, 1994; pp 1-49(section 7) /14-17 (section 12).
32. Stenger S, Modlin RL. T cell mediated immunity to mycobacterium tuberculosis. *Curr Op Microbiol*, 1999; 2: 89-93.
33. Heldwin KA, Fenton MJ. The role of Toll-like receptors in immunity against mycobacterial infection. *Microbes Infect*, 2002; 4:937-944.
34. Tobian AAR, Nicholas S, Potter NS, et al. Alternate Class I MHC Antigen Processing Is Inhibited by Toll-Like Receptor Signaling Pathogen-Associated Molecular Patterns: *Mycobacterium tuberculosis* 19-kDa Lipoprotein, CpG DNA, and Lipopolysaccharide. *J Immunol*, 2003; 171:1413-1422.
35. Fortune SM, Solache A, Jaeger A, Hill PJ, Belisle JT, Bloom BR, Rubin EJ, and Ernst JD. *Mycobacterium tuberculosis* Inhibits Macrophage Responses to IFN- γ through myeloid differentiation factor 88-dependent and independent mechanisms. *J Immunol*, 2004; 172(10): 6272-6280.
36. Gehring AJ, Rojas RE, Canaday DH, Lakey DL, Harding CV, Boom WH. The *Mycobacterium tuberculosis* 19-kilodalton lipoprotein inhibits gamma interferon-regulated HLA-DR and Fc γ RI on human macrophages through toll-like receptor 2. *Infect Immun*, 2003; 71: 4487-4497.
37. Hertz CJ, Kiertscher SM, Godowski PJ, et al. Microbial lipopeptides stimulate dendritic cell Maturation via Toll-Like Receptor 2. *J Immunol*, 2001; 166: 2444-2450.
38. Stenger S, Modlin RL. Cytotoxic T cell responses to intracellular pathogens. *Curr. Op Inf Dis*. 1998;10:471-477.
39. Prigozy TI, Sieling PA, Clemens D, et al. The mannose receptor delivers lipoglycan antigens to endosomes for presentation to T cells by CD1b molecules. *Immunity*. 1997, 6:187-197.
40. Guidry TV, Olsen M, Kil KS, Hunter RL Jr, Geng YJ, Actor JK. Failure of CD1D^{-/-} Mice to Elicit Hypersensitive granulomas to mycobacterial cord factor trehalose 6,6'-dimycolate, *J Interferon Cytokine Res*, 2004, 24: 362-371.
41. Perez, RL, Roman J, Roser S, et al. Cytokine message and protein expression during lung granuloma formation and resolution induced by the mycobacterial cord factor trehalose-6,6'-dimycolate. *J Interferon Cytokine Res*, 2000; 20: 795-804.