

componentes genéticos dessa imunidade atuam na resposta à TB, como o gene Toll-Like 4 (TLR4) receptor que reconhece patógenos e inicia a resposta imune inata e o fator de necrose tumoral (TNFA), citocina reguladora da inflamação.

Dessa forma, acredita-se que alterações genéticas podem influenciar na resposta imune, levando a uma maior suscetibilidade à tuberculose. Alterações genéticas, como o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), envolve uma variação pontual em uma sequência de DNA, ocorrem em regiões codificantes ou não codificantes do genoma, afetando tanto a função das proteínas produzidas quanto a regulação da expressão gênica (MISHRA; PATHAK; 2019). O objetivo deste estudo é revisar a avaliação de potenciais polimorfismos nos genes TLR4 e TNFA e sua associação à infecção pelo Mtb.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados Scielo e PubMed. Os termos de busca foram obtidos através dos Descritores em ciências da saúde, “Toll-Like 4”, “Variações genéticas”, “Tuberculose” e seus correspondentes em língua inglesa. Foram considerados artigos publicados entre 2019 e 2024. Foi critério de inclusão a presença de resumos em português, inglês ou espanhol e critério de exclusão, resumos de eventos e artigos de opinião, todos os autores participaram de forma independente da avaliação, análise e separação dos artigos selecionados.

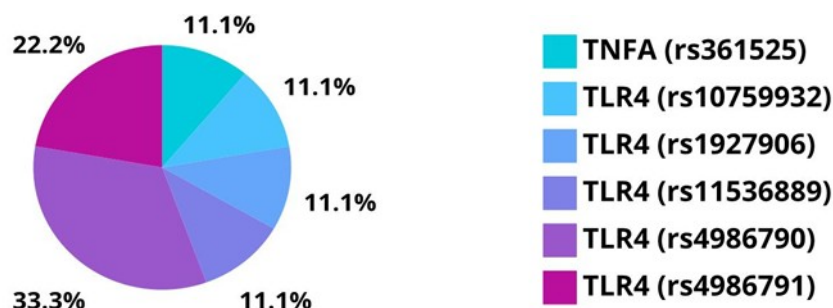
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um estudo no Brasil, 29 indivíduos receberam tratamento com isoniazida, havendo reincidência em dois pacientes, ambos com SNPs nos genes TLR4 (rs4986791) e TNFA (rs361525). A análise de regressão multivariável mostrou associação entre esses SNPs e a TB recorrente, entre os participantes com teste tuberculínico positivo, dois apresentaram variações em ambos os genes, um apenas no gene TLR4, e outro no gene TNFA (CUBILLOS-ANGULO et al., 2019).

O método de PCR-RFLP revelou que SNPs no alelo G do TLR4 (rs4986790) e no alelo C (rs10759932) estão associados a maior susceptibilidade à TB, sendo um fator de risco independente (MUHEREMU et al., 2022).

Entretanto, Ortega; et al. (2020) encontraram efeito protetor desses SNPs contra a TB ativa em população mexicana, com o alelo variante G (rs4986790) associado a menor risco. O alelo variante T no TLR4 (rs4986791) também foi associado a risco reduzido na mesma população. SNPs do TLR4 (rs4986790) e (rs1927906) foram associados ao aumento do risco de TB em população da Moldávia (VARZARI et al., 2019).

Em uma população asiática, Han; et al. (2021) relataram baixa suscetibilidade do SNP (rs11536889) do TLR4 com a TB. Essas divergências podem ser explicadas por variações alélicas que dependem de fatores ligados à etnia, fatores ambientais e tamanho amostral (ORTEGA et al., 2020). As evidências sugerem que os genes TLR4 e TNFA estão independentemente associados à conversão do teste tuberculínico e ao desenvolvimento da TB ativa. A triagem desses SNPs podem contribuir para o desenvolvimento de novas terapias preventivas.

Figura 1: Frequência dos SNPs encontrados em porcentagem. Fonte: autora, 2024.**Tabela 1:** Resultados dos SNPs apresentados. Fonte: autora, 2024.

GENE	SNPs	RESULTADOS	PAÍS
TNFA TLR4	rs361525 rs4986791	Associado à TB ativa e conversão do teste tuberculínico.	Brasil
TLR4	rs4986790 rs10759932	Alelo G e C associado como fator de risco independente.	Várias populações
TLR4	rs4986790 rs4986791	Alelo G e T conferem efeito protetor contra TB ativa.	México
TLR4	rs4986790 rs1927906	Associado ao aumento do risco de TB.	Moldávia
TLR4	rs11536889	Associado a diminuição do risco de TB.	Mongólia

CONCLUSÃO

Diante disso, as descobertas destacam a importância da imunidade inata, particularmente das moléculas TLR4 e TNFA na patogênese da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e evidenciam que os SNPs foram significativamente associados ao aumento do risco da infecção de tuberculose, pois comprometem a capacidade de uma resposta imune eficaz, principalmente no Brasil, Moldávia e outras várias populações. Faz-se necessário mais estudos translacionais para alinhar acontecimentos moleculares frente a essas associações.

FINANCIAMENTO: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).

AGRADECIMENTOS: Este trabalho é resultado não apenas de um esforço individual, mas de uma rede de apoio que tornou tudo possível, em especial minha orientadora e coorientadora por toda atenção, suporte e valiosas críticas que enriqueceram este trabalho, aos coautores pela colaboração e discussões produtivas e por fim aos meus familiares e amigos que me incentivam sempre.

REFERÊNCIAS

CUBILLOS-ANGULO et al. Polimorfismos em TLR4 e TNFA e Risco de Infecção por *Mycobacterium Tuberculosis* e Desenvolvimento de Doença Ativa em Contatos de Casos de Tuberculose no Brasil. **Hum Immunol**, v. 69, n. 6, p. 1027–1035, 15 set. 2019.

HAN J et al. Association of polymorphisms of innate immunity-related genes and tuberculosis susceptibility in Mongolian population. **Hum Immunol**, 2021 Apr;82(4):232-239. doi: 10.1016/j.humimm.2021.02.008. Epub 2021 Mar 7. Erratum in: Hum Immunol. 2021 Sep;82(9):712. doi: 10.1016/j.humimm.2021.06.005. PMID: 33692011.

MISHRA V, PATHAK C. Receptor Toll-like Humano 4 (hTRL4): Dinâmica estrutural e funcional no câncer. **Int J Biol Macromol.**, 2019 Feb 1;122:425-451. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.142. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30365988.

MUHEREMU, Aikeremujiang et al. Relationship between toll-like receptor 4 gene polymorphism and the susceptibility to pulmonary tuberculosis. **American Journal of Translational Research**, v. 14, n. 6, p. 3893, 2022.

OMS; Organização Mundial da Saúde. **Relatório Global da tuberculose**. 2023.

ORTEGA, Enrique et al. Single nucleotide polymorphisms in TLR4 affect susceptibility to tuberculosis in Mexican population from the state of Veracruz. **Journal of immunology research**, v. 2020, n. 1, p. 2965697, 2020.

SHAH, M.; DORMAN, S. E. Infecção Latente de Tuberculose. **Jornal de Medicina da Nova Inglaterra**, v. 385, n. 24, p. 2271-2280, 9 dez. 2021.

VARZARI, Alexander et al. Genetic variation in TLR pathway and the risk of pulmonary tuberculosis in a Moldavian population. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 68, p. 84-90, 2019.

