

Polimorfismos no gene *IL17A* não influenciam nas manifestações clínicas, laboratoriais e radiológicas da tuberculose

Polymorphisms in the *IL17A* gene do not influence the clinical, laboratory and radiological manifestations of tuberculosis

Los polimorfismos en el gen *IL17A* no influyen en las manifestaciones clínicas, de laboratorio y radiológicas de la tuberculosis

Recebido: 29/07/2022 | Revisado: 05/08/2022 | Aceito: 07/08/2022 | Publicado: 16/08/2022

Suelen Aparecida Felício

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0831-7438>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: suelen_apf03@hotmail.com

Ualter Guilherme Cipriano Rosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8251-9962>
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: ualter_guilherme@hotmail.com

João Guilherme Araujo Matarazo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9431-2747>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: joaoguilherme.matarazo@hotmail.com

Amanda Aparecida Silva de Aguiar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3856-0620>
Universidade Estadual Paulista, Brasil
E-mail: amanda_daguiar@hotmail.com

Paulo José Mascarenhas Mazaro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5491-353X>
Ambulatório de Tisiologia, Brasil
Ambulatório “Profª Ana Cardoso Maia de Oliveira Lima”, Brasil
E-mail: paulojosemazzaro@hotmail.com

Elaine Cristina Negri Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8665-1936>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: elainenegrisantos@gmail.com

Eliana Peresi-Lordelo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5320-6825>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: lordeloeliana@gmail.com

Resumo

Alguns polimorfismos de base única (SNP) nos genes das citocinas apresentam potencialidade para afetar a expressão gênica e/ou a atividade biológica da respectiva citocina, e existem evidências da associação de diferentes SNPs com a tuberculose em diversas populações diferentes. Os estudos envolvendo a influência de SNPs no gene da *IL17A* ainda são controversos, comportando-se de forma variada entre diferentes populações. Desta forma, a pesquisa da associação de SNPs no gene da *IL17A* com a evolução clínica da doença, poderá contribuir para um melhor entendimento da susceptibilidade e o desenvolvimento da TB. Para tanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a influência de SNPs no gene *IL17A* e a sua associação clínico-laboratorial em pacientes com tuberculose. Para tanto, foram estudados 35 pacientes com tuberculose e 26 controles. A avaliação dos SNPs no gene *IL17A*, rs7747909 e rs2275913, foi realizada através da técnica de discriminação alélica por PCR em tempo real. Os dados clínicos, laboratoriais e radiológicos foram obtidos através da coleta de prontuário. As análises foram realizadas pelo teste de Fisher, considerando valores significativos $p < 0,05$. Não houve associação dos SNPs no gene *IL17A* avaliados, seja em relação à susceptibilidade ou quanto à associação clínica, laboratorial e radiológica. Por conseguinte, é fundamental o avanço em pesquisas para analisar a influência de outros SNPs no gene da *IL17A* e a relação com outras variáveis ligadas à resposta imune ao *M. tuberculosis*.

Palavras-chave: Citocinas; Polimorfismo genético; Tuberculose.

Abstract

Some single-base polymorphisms (SNPs) in cytokine genes have the potential to affect gene expression and/or biological activity of the respective cytokine, and there is evidence of the association of different SNPs with tuberculosis in several different populations. Studies involving the influence of SNPs on the *IL17A* gene are still controversial, behaving differently among different populations. Thus, research into the association of SNPs in the *IL17A* gene with the clinical course of the disease may contribute to a better understanding of TB susceptibility and development. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the influence of SNPs on the *IL17A* gene and their clinical-laboratory association in patients with tuberculosis. Therefore, 35 patients with tuberculosis and 26 controls were studied. The evaluation of the SNPs in the *IL17A* gene, rs7747909 and rs2275913, was performed using the allelic discrimination technique by real-time PCR. Clinical, laboratory and radiological data were obtained by collecting medical records. Analyzes were performed using Fisher's test, considering significant values $p < 0.05$. There was no association of SNPs in the *IL17A* gene evaluated, either in relation to susceptibility or in terms of clinical, laboratory and radiological association. Therefore, it is essential to advance in research to analyze the influence of other SNPs on the *IL17A* gene and the relationship with other variables linked to the immune response to *M. tuberculosis*.

Keywords: Cytokines; Polymorphism, Genetic; Tuberculosis.

Resumen

Algunos polimorfismos de base única (SNP) en genes de citoquinas tienen el potencial de afectar la expresión génica y/o la actividad biológica de la citoquina respectiva, y hay evidencia de la asociación de diferentes SNP con tuberculosis en varias poblaciones diferentes. Los estudios que involucran la influencia de los SNP en el gen *IL17A* aún son controvertidos y se comportan de manera diferente entre diferentes poblaciones. Por lo tanto, la investigación sobre la asociación de SNP en el gen *IL17A* con el curso clínico de la enfermedad puede contribuir a una mejor comprensión de la susceptibilidad y el desarrollo de la TB. Por tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la influencia de los SNPs en el gen *IL17A* y su asociación clínico-laboratorio en pacientes con tuberculosis. Por tanto, se estudiaron 35 pacientes con tuberculosis y 26 controles. La evaluación de los SNPs en el gen *IL17A*, rs7747909 y rs2275913, se realizó mediante la técnica de discriminación alélica por PCR en tiempo real. Los datos clínicos, de laboratorio y radiológicos se obtuvieron mediante la recopilación de historias clínicas. Los análisis se realizaron mediante la prueba de Fisher, considerando valores significativos $p < 0,05$. No hubo asociación de SNPs en el gen *IL17A* evaluado, ni en relación a la susceptibilidad ni en términos de asociación clínicos, de laboratorio y radiológicos. Por ello, es fundamental avanzar en la investigación para analizar la influencia de otros SNPs sobre el gen *IL17A* y la relación con otras variables ligadas a la respuesta inmune frente a *M. tuberculosis*.

Palabras clave: Citocinas; Polimorfismo genético; Tuberculosis.

1. Introdução

A tuberculose (TB), causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), é caracterizada como uma patologia granulomatosa crônica e sistêmica que acomete principalmente os pulmões e, sua transmissão, ocorre através de espirros, tosse e aerossóis contendo o bacilo. A pandemia de COVID-19 implicou na redução global do número de pessoas recém-diagnosticadas e relatadas com TB, de 7,1 milhões em 2019 para 5,8 milhões em 2020, implicando em um declínio de 18% e, refletindo o ano de 2012. Em 2020, estima-se que 10 milhões de pessoas desenvolveram TB, entretanto, a redução do acesso ao diagnóstico e tratamento resultou em um aumento nas mortes por TB, com 1,3 milhões de mortes por TB de pessoas HIV-negativas e mais de 214.000 de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), em relação ao ano de 2019, que apresentou, respectivamente, mais de 1,2 milhões e 209.000 de mortes (WHO, 2021).

O diagnóstico da TB é realizado pela confirmação da presença do MTB, obtida por baciloscopia e/ou cultura e/ou método molecular Xpert® MTB/RIF. Além disso, como uma parte dos casos (26,7%) não são confirmados através da presença do MTB, é importante incluir a avaliação dos dados clínicos e radiológicos para complementar o diagnóstico. O tratamento utiliza em conjunto a rifampicina, a isoniazida, o etambutol e a pirazinamida, com duração de seis meses, podendo se estender, caso necessário, por até nove meses (MS, 2019).

A resposta imune contra a TB é regulada por interações entre células apresentadoras de antígeno (APC), macrófagos, linfócitos e mediadores imunológicos (Koeken *et al*, 2019). A IL-17A, um produto do subconjunto Th17, é uma citocina de via alternativa para ativação de macrófagos. Além disso, possui ação pró-inflamatória essencial, atuando no recrutamento de granulócitos para o local de infecção dos tecidos acometidos (Miossec, *et al.*, 2009). Estudos demonstraram que a presença de

células Th17 favorece a resposta imune adaptativa contra o MTB em indivíduos infectados e em pacientes com doença ativa (Scriba *et al*, 2008; Lyadova & Pantelev, 2005). Desta forma, a IL-17A é fundamental para dissipar a infecção primária e contribui para o estabelecimento eficaz de memória imunológica (Khader *et al*, 2007; Khader & Cooper, 2008; Torrado, et al., 2011; Etna *et al*, 2014).

Alguns polimorfismos de base única (SNP) nos genes das citocinas apresentam potencialidade para afetar a expressão gênica e/ou a atividade biológica da respectiva citocina, e existem evidências da associação de diferentes SNPs com a TB em diversas populações diferentes (Bahari *et al*, 2013). Estudo de meta-análise que avaliou a associação de SNPs no gene *IL17A* com a TB sugere que o genótipo TT do SNP *IL17A* (rs3748067) pode ser um fator de risco para a TB na população asiática e que o alelo A e os genótipos AG e AA/AG do SNP *IL17A* (rs2275913) poderiam estar envolvidos com proteção contra a TB na população caucasiana (Yu *et al*, 2017).

Entretanto, os estudos envolvendo a influência de SNPs no gene da *IL17A* ainda são controversos, comportando-se de forma variada entre diferentes populações. Desta forma, a pesquisa da associação de SNPs no gene da *IL17A* com a evolução clínica da doença, poderá contribuir para um melhor entendimento da susceptibilidade e o desenvolvimento da TB. Para tanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a influência de SNPs no gene *IL17A* e a sua associação clínico-laboratorial em pacientes com TB.

2. Metodologia

Este é um trabalho primário e transversal (Pereira et al., 2018) realizado no Ambulatório de Tisiologia, vinculado ao Ambulatório “Profª Ana Cardoso Maia de Oliveira Lima”, de Presidente Prudente/Brasil. Pacientes com TB tratados durante o período de 2017 e 2019 foram convidados a participar do estudo.

2.1 População do estudo

Foram avaliados 35 pacientes com TB, maiores de 18 anos, de ambos os sexos. Foram incluídos indivíduos que estavam em tratamento para TB pulmonar ou extrapulmonar, devidamente diagnosticada, seja por baciloscopia, PPD, cultura, quadro radiológico e/ou quadro clínico sugestivo de TB em atividade. Foram incluídos indivíduos PVHA, constituindo um grupo de 2,8% da população dos pacientes. Os dados clínicos, laboratoriais e radiológicos foram obtidos através do levantamento de prontuários.

Como controles, foram estudados 26 indivíduos saudáveis não portadores de TB prévia ou outra doença infecciosa, maiores de 18 anos, recrutados no Hemonúcleo de Presidente Prudente. Foram incluídos apenas os pacientes e controles que concordaram em participar do estudo, após o devido esclarecimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O presente projeto recebeu aprovação do comitê de ética, sob protocolo CAAE: 79732617.5.0000.5515/37457220.6.0000.5515.

2.2 Genotipagem de SNPs do gene *IL17A*

Foram estudados dois SNPs no gene *IL17A*, rs7747909 e rs2275913. Para as genotipagens foram colhidas amostras de 4 ml de sangue periférico em EDTA, dos grupos controle e TB, em um único momento. O sangue foi centrifugado por 20 minutos a 1500 rpm e o anel rico em leucócitos foi coletado em novo tubo de 1,5 ml e armazenado em freezer (-80°C) até o momento da extração. O DNA genômico foi extraído de leucócitos empregando um reagente comercial DNAzol (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA) e armazenado em freezer (-80°C) até o momento da genotipagem, de acordo com as instruções do fabricante.

A quantificação e pureza do DNA foram determinadas em espectrofotômetro (NanoDrop 2000 Thermo Fisher

Scientific) e a genotipagem foi realizada pela técnica de discriminação alélica utilizando sistema TaqMan (Applied Biosystems) em aparelho de PCR em tempo real modelo StepOne Plus (Applied Biosystems), utilizando-se 20 µg/µL de DNA por amostra, de acordo com o fabricante.

2.3 Análise dos dados

A comparação entre os diferentes alelos e genótipos e a associação dos diferentes genótipos com as manifestações da TB foram realizados pelo teste de Fisher, considerando valores significativos $p < 0,05$.

3. Resultados

Os pacientes com TB apresentaram média de idade de 48,43 ($\pm 15,19$) anos, com prevalência do sexo masculino (77,14%). Os controles apresentaram média de idade de 34,23 \pm 11,24 anos, em sua maioria do sexo masculino (69,23%). Quanto às características dos pacientes com TB, houve predominância da pulmonar (68,57%), demonstração da presença do *M. tuberculosis*, por baciloscopia e/ou cultura (60%), presença de febre associada à outros sintomas (51,42%), como tosse, fadiga, sudorese noturna e perda de peso e no exame de imagem, a maioria foi sugestivo de TB (42,86%) (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização da população do estudo.

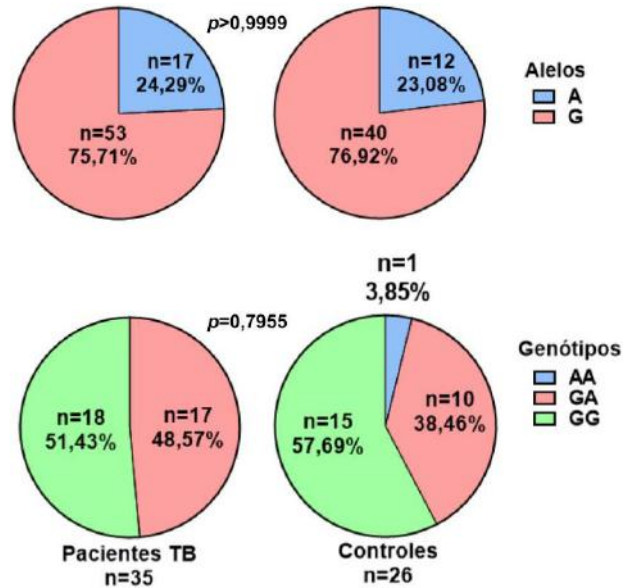
Características	Pacientes com Tuberculose (TB) (n=35)	Controles (n=26)
Idade (média \pm DP)	48,43 \pm 15,19 anos	34,23 \pm 11,24 anos
Sexo		
Homens	27 (77,14%)	18 (69,23%)
Mulheres	8 (22,86%)	8 (30,77%)
Forma		NA
TB Pulmonar	24 (68,57%)	
TB Pulmonar e Extrapulmonar	4 (11,43%)	
TB Extrapulmonar	2 (5,71%)	
Não informado	5 (14,29%)	
Pessoa vivendo com HIV/Aids	1 (2,86%)	NA
Presença do <i>M. tuberculosis</i> (Baciloscopia e/ou cultura)		NA
Negativa	5 (14,29%)	
Positiva	21 (60%)	
Não informado	9 (25,71%)	
Sinais clínicos		NA
Sem febre ou outros sintomas ¹	0	
Outros sintomas (sem febre)	13 (37,14%)	
Com febre e outros sintomas	18 (51,42%)	
Não informado	3 (8,57%)	
Diagnóstico por imagem		NA
Normal	1 (2,86%)	
Sugestivo de TB	15 (42,86%)	
Cavitação	7 (20%)	
Não informado	12 (34,29%)	

¹tosse, fadiga, sudorese noturna e perda de peso. Fonte: Dados da pesquisa.

A avaliação do SNP *IL17A* (rs7747909) demonstrou que o alelo G foi mais frequente (75,71%) que o alelo A (24,29%) nos pacientes, assim como nos controles, alelo G (76,92%) e alelo A (23,08%), entretanto não houve distribuição significativa ($p > 0,9999$) dentro de cada grupo. Quando avaliamos a distribuição dos genótipos, o genótipo GG foi mais

frequente em pacientes (51,43%) e o genótipo GA foi mais frequente em controles (57,69%), sem diferença significativa entre os grupos estudados ($p=0,7955$) (Figura 1).

Figura 1. Distribuição da frequência dos alelos e os genótipos do SNP *IL17A* (rs7747909) em pacientes com TB e controles. A análise dos dados foi realizada através do teste de Fisher, considerando valores significativos $p<0,05$.

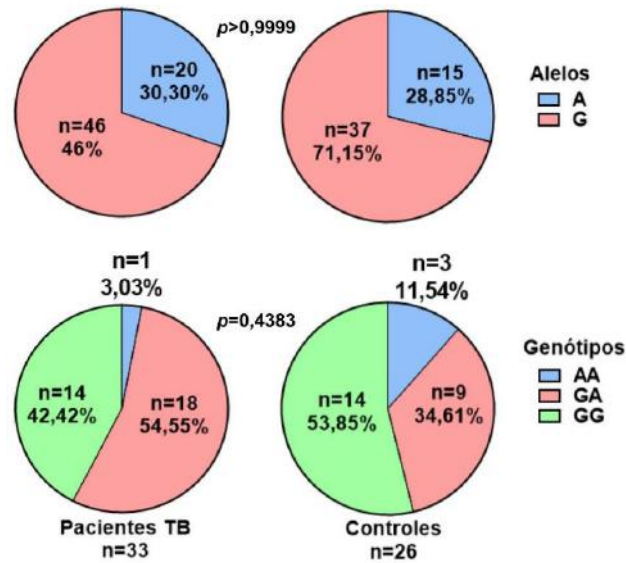


Fonte: Dados da pesquisa.

Na Figura 1 podemos observar que os alelos (A e G) e dos genótipos (AA, GA e GG) do SNP *IL17A* (rs7747909) dos pacientes com TB e dos controles apresentaram uma distribuição da frequência bastante similar.

Para a análise do SNP *IL17A* (rs2275913), dois pacientes com TB apresentaram genotipagem indeterminada, desta forma, foram estudados 33 indivíduos. Nossos resultados demonstraram que o alelo G foi mais frequente (46%) que o alelo A (30,3%) nos pacientes, assim como nos controles, alelo G (71,15%) e alelo A (28,85%), entretanto não houve distribuição significativa ($p>0,9999$) dentro de cada grupo. Quando avaliamos a distribuição dos genótipos, o genótipo GA foi mais frequente em pacientes (54,55%) e o genótipo GG foi mais frequente em controles (53,85%) e, apesar dessa distribuição ser diferente entre os grupos, ela não foi significativa ($p=0,4383$) (Figura 2).

Figura 2. Distribuição da frequência dos alelos e os genótipos do SNP *IL17A* (rs2275913) em pacientes com TB e controles. A análise dos dados foi realizada através do teste de Fisher, considerando valores significativos $p < 0,05$.

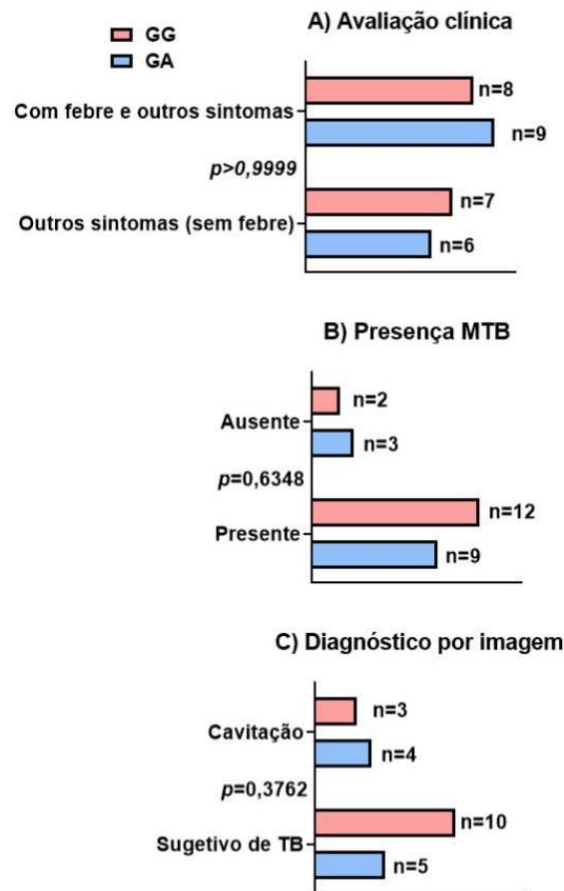


Fonte: Dados da pesquisa.

Na Figura 2 podemos observar que os alelos (A e G) SNP *IL17A* (rs2275913) dos pacientes com TB e dos controles apresentaram uma distribuição da frequência bastante similar. A distribuição entre os genótipos (AA, GA e GG), apesar de não significativa, chama atenção para uma maior frequência do genótipo GA nos pacientes e GG nos controles.

Em razão do SNP *IL17A* (rs7747909) ser funcional, realizamos a análise de diferentes genótipos em relação à associação clínica- laboratorial da doença. Não houve associação significativa com os diferentes genótipos em relação à avaliação clínica ($p > 0,9999$), presença do MTB ($p = 0,6348$) e do diagnóstico por imagem ($p = 0,3762$) (Figura 3).

Figura 3. Associação das manifestações da TB através dos parâmetros clínicos (A), presença do *M. tuberculosis* (MTB) (B) e exames de imagem (C) com os genótipos do SNP *IL17A* (rs7747909). A análise dos dados foi realizada através do teste de Fisher, considerando valores significativos $p < 0,05$.

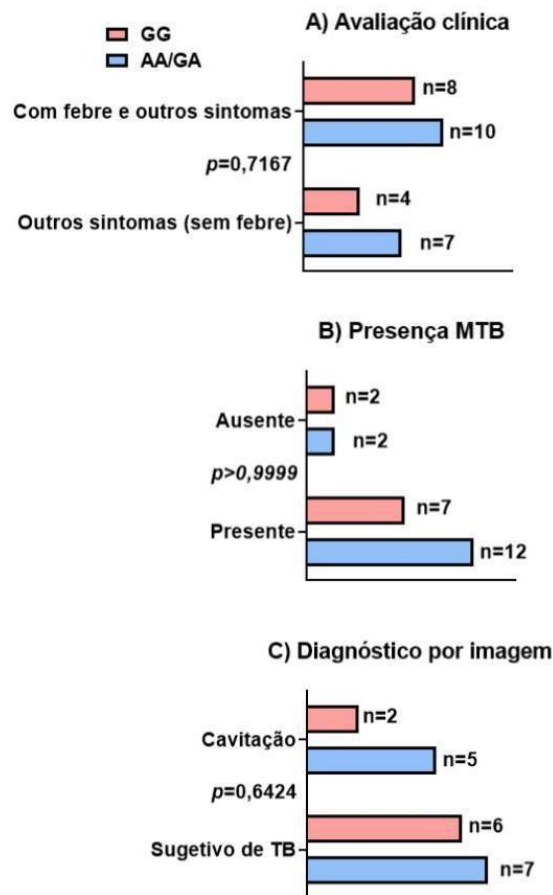


Fonte: Dados da pesquisa.

Na Figura 3 podemos a associação entre as manifestações da TB segundo os genótipos do SNP *IL17A* (rs7747909). As manifestações foram divididas segundo a avaliação clínica, determinada pela presença ou ausência de febre, demonstração do bacilo, por baciloscopia e/ou cultura, e, segundo o tipo de alteração presente no diagnóstico por imagem. Apesar de não significativo, pacientes com genótipo GG apresentaram maior frequência de imagens sugestivas de TB, em relação aos indivíduos com genótipo GA.

O SNP *IL17A* (rs2275913) também apresenta efeito funcional. Para esta análise, os genótipos AA e GA foram avaliados em conjunto por apresentarem um comportamento semelhante na produção da citocina, em relação ao genótipo GG. Não houve associação significativa com os diferentes genótipos em relação à avaliação clínica ($p = 0,7167$), presença do MTB ($p > 0,9999$) e do diagnóstico por imagem ($p = 0,6424$) (Figura 4).

Figura 4. Associação das manifestações da TB através dos parâmetros clínicos (A), presença do *M. tuberculosis* (MTB) (B) e exames de imagem (C) com os genótipos do SNP *IL17A* (rs2275913). A análise dos dados foi realizada através do teste de Fisher, considerando valores significativos $p < 0,05$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Na Figura 4 podemos observar a associação entre as manifestações da TB segundo os genótipos do SNP *IL17A* (rs2275913). As manifestações foram divididas assim como descritas acima para a Figura 3. Apesar de não significativo, pacientes com genótipo GG apresentaram maior frequência de resultados positivos para a presença do bacilo e de cavitação, em relação aos indivíduos com genótipo AA/GA.

4. Discussão

Devido à relevância da IL-17A no curso da resposta imune à TB, foram avaliados dois SNPs *IL17A*, rs7747909 e rs2275913, e a sua correlação clínica- laboratorial com a manifestação da doença. Com essa finalidade foram estudados pacientes TB e controles. Nossos resultados demonstraram uma distribuição semelhante entre os genótipos de ambos os SNPs avaliados, não apresentando relação de susceptibilidade ou proteção destes SNPs com a TB.

O gene *IL17A* é altamente polimórfico e, diferentes SNPs já foram avaliados em diferentes populações. Estudo que analisou o SNP *IL17A* (rs2275913) na população mexicana não relatou associação dos genótipos e dos alelos com susceptibilidade ou proteção à TB, dados também relatados por outro estudo que avaliou uma população croata (Bulat *et al*, 2015; Espinosa *et al*, 2017). Tais achados estão de acordo com estudo de meta- análise que também evidenciou que não houve associação significativa deste SNP com a evolução da TB em populações asiáticas e caucasianas (Zhao, Wen e Li, 2016).

Em contraposição aos estudos referidos, estudo que avaliou a população chinesa observou associação do SNP *IL17A*

(rs2275913) com susceptibilidade à TB, apontando uma associação dos genótipos AG e AA com risco elevado em manifestar a doença, resultados que estão em concordância com estudo efetuado na população iraniana (Mansouri, Heydarzadeh e Yousefi, 2018; Shi e Zhang, 2015). Estudo na população do sul do Brasil demonstrou que o alelo A do SNP *IL17A* (rs2275913) teve correlação à proteção à TB, suportando estar vinculado a produção de maiores níveis de IL-17A nos pacientes, auxiliando no combate ao MTB (Milano et al, 2016). O SNP *IL17A* (rs3748067), analisado por meta-análise, verificou associação do alelo C com susceptibilidade à TB na população asiática (Zhao, Wen e Li, 2016).

Entretanto, um estudo que avaliou o SNP *IL17A* (rs3819024) determinou que indivíduos com genótipo AG apresentam um menor risco de falha na terapia em comparação com o genótipo AA (Wang *et al*, 2016). Estudo na população chinesa Han constatou que o SNP *IL17A* (rs8193036), na região promotora do gene, apresenta forte associação com susceptibilidade à TB, visto que, indivíduos com alelo C secretam níveis menores de IL-17A, quando comparados aos com alelo T (Wang *et al*, 2020).

Estudo funcional do SNP *IL17A* (rs7747909) observou que pacientes portadores do alelo A (AA e AG) apresentaram níveis plasmáticos significativamente elevados no terço final do tratamento em comparação aos pacientes portadores somente do alelo G, salientando uma função protetora do alelo A em associação ao desfecho do tratamento (Peresi et al, 2013). O SNP *IL17A* (rs2275913) foi descrito com variantes alélicas que interagem diferencialmente com fator de transcrição NFAT, promovendo alterações na secreção de IL-17A (Espinoza *et al*, 2011).

Visto a importância da IL-17A na funcionalidade e proteção contra à TB, analisamos a associação dos *IL17A*, rs7747909 e rs2275913, com as manifestações clínicas e laboratoriais da doença. Apesar das nossas expectativas, nossos resultados não demonstraram nenhuma associação significativa em relação aos sintomas, resultado da baciloscopia e do quadro radiológico.

Um estudo que avaliou o SNP *IL17A* (rs2275913) na população argentina, demonstrou uma associação de forte proteção do alelo A e do genótipo AA na TB. Este fato foi atribuído à ação do genótipo AA que proporciona uma maior secreção de IL-17A contra o MTB. A partir destes resultados, o mesmo estudo, realizou uma associação deste SNP com as manifestações da TB e reportou uma relação de maior severidade da doença com o genótipo AA, demonstrando que os portadores deste genótipo apresentam maior carga bacilífera e condições pulmonares graves (Rolandelli *et al*, 2017).

Contudo, para a realização desse trabalho os autores tiveram alguns impasses. Como o número de pacientes avaliados, relativamente baixo, falta de informações nos prontuários, como, a confirmação do diagnóstico, que, quando presente, não trazia um resultado conclusivo do número de cruces (baciloscopia), da descrição detalhada da imagem, além da falta de exames de acompanhamento para PVHA, descrição de sintomatologia, dentre outros.

5. Considerações Finais

Não houve associação dos SNPs no gene *IL17A* avaliados, seja em relação à susceptibilidade ou quanto à associação clínica, laboratorial e radiológica. Como a predisposição para a TB pode ser induzida por exposição entre agente infeccioso, indivíduo e o meio ambiente, é necessário investigar a causa de alguns indivíduos serem mais propensos a desenvolverem TB e outros não, visto que, grande parte da população já entrou em contato com o agente etiológico e não desenvolveu a doença. Por conseguinte, é fundamental o avanço em pesquisas para analisar a influência de outros SNPs no gene da *IL17A* e a relação com outras variáveis ligadas à resposta imune ao *M. tuberculosis*.

Sugerimos que estudos futuros sejam realizados em pacientes com TB antes do início e em diferentes tempos do tratamento antituberculose para avaliar a influência de SNPs no gene da *IL17A* sobre a produção da sua respectiva citocina, assim como em indivíduos com infecção latente da TB, para compreender melhor fatores de risco para o desenvolvimento da doença ativa.

Agradecimentos

À Associação Prudentina de Educação e Cultura (Apec/Unoeste) pelo suporte financeiro.

Referências

- Bahari, G., Hashemi, M., Taheri, M., Naderi, M., Moazeni-Roodi, A., Kouhpayeh, H. R., & Eskandari-Nasab, E. (2013). Association of P2X7 gene polymorphisms with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Zahedan, Southeast Iran. *Genetics and molecular research: GMR*, 12(1), 160–166. [10.4238/2013.Janeiro.24.8](https://doi.org/10.4238/2013.Janeiro.24.8)
- Brasil. Ministério da Saúde. (2019). *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Ministério da Saúde. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/manual-de-recomendacoes-para-o-controle-da-tuberculose-no-brasil>
- Bulat-Kardum, L. J., Etokebe, G. E., Lederer, P., Balen, S., & Dembic, Z. (2015). Genetic polymorphisms in the Toll-like Receptor 10, Interleukin (IL)17A and *IL17F* genes differently affect the risk for tuberculosis in Croatian population. *Scand J Immunol*, 82(1), 63-9. [10.1111/sji.12300](https://doi.org/10.1111/sji.12300)
- Espinosa-Soto, R., Regino-Zamarripa, N. E., León-Ávila, G., Giono-Cerezo, S., Muñoz-Torrico, M., Salazar-Lezama, M. A., Márquez-García, E., García-Sancho, M. E., Cruz-Lagunas, A., Mendoza-Milla, C., Jiménez-Álvarez, L. A., Ramírez-Martínez, G., & Zúñiga, J. (2017). Efecto del polimorfismo -197G>A en la producción de IL-17A en respuesta a cepas hipervirulentas de *M. Tuberculosis*. *Neumología y Cirugía de Torax (Mexico)*, 76(3), 239-47. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462017000300239&lng=pt&lng=es.
- Espinoza, J. L., Takami, A., Nakata, K., Onizuka, M., Kawase, T., Akiyama, H., Miyamura, K., Morishima, Y., Fukuda, T., Kodera, Y., Nakao, S., & Japan Marrow Donor Program (2011). A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS one*, 6(10), e26229. [10.1371/journal.pone.0026229](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026229)
- Etna, M. P., Giacomini, E., Severa, M., & Coccia, E. M. (2014). Pro- and anti- inflammatory cytokines in tuberculosis: a two-edged sword in TB pathogenesis. *Semin Immunol*, 26(6), 543–551. [10.1016/j.smim.2014.09.011](https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.011)
- Koeken, V., Verrall, A. J., Netea, M. G., Hill, P. C., & van Crevel, R. (2019). Trained innate immunity and resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(12), 1468-1472. [10.1016/j.cmi.2019.02.015](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.015)
- Khader, S. A., Bell, G. K., Pearl, J. E., Fountain, J. J., Rangel-Moreno, J., Cilley, G. E., Shen, F., Eaton, S. M., Gaffen, S. L., Swain, S. L., Locksley, R. M., Haynes, L., Randall, T. D., & Cooper, A. M. (2007). IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4⁺ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nature immunology*, 8(4), 369–377. [10.1038/ni1449](https://doi.org/10.1038/ni1449)
- Lyadova, I. V., & Pantelev, A. V. (2015). Th1 and Th17 Cells in Tuberculosis: Protection, Pathology, and Biomarkers. *Mediators of inflammation*, 854507. [10.1155/2015/854507](https://doi.org/10.1155/2015/854507)
- Mansouri, F., Heydarzadeh, R., & Yousefi, S. (2018). The association of interferon-gamma, interleukin-4 and interleukin-17 single-nucleotide polymorphisms with susceptibility to tuberculosis. *Apmis*, 126(3), 227-33. [10.1111/ap.12810](https://doi.org/10.1111/ap.12810)
- Milano, M., Moraes, M. O., Rodenbusch, R., Carvalho, C. X., Delcroix, M., Mousquer, G., Laux da Costa, L., Unis, G., Dalla Costa, E. R., & Rossetti, M. L. (2016). Single Nucleotide Polymorphisms in *IL17A* and *IL6* Are Associated with Decreased Risk for Pulmonary Tuberculosis in Southern Brazilian Population. *PLoS one*, 11(2), e0147814. [10.1371/journal.pone.0147814](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147814)
- Miossec, P., Korn, T., & Kuchroo, V. K. (2009). Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *The New England journal of medicine*, 361(9), 888–898. [10.1056/NEJMra0707449](https://doi.org/10.1056/NEJMra0707449)
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. Santa Maria, RS: UFSM, NTE.
- Peres, E., Oliveira, L. R., da Silva, W. L., da Costa, E. A., Araujo, J. P., Jr, Ayres, J. A., Fortes, M. R., Graviss, E. A., Pereira, A. C., & Calvi, S. A. (2013). Cytokine polymorphisms, their influence and levels in Brazilian patients with pulmonary tuberculosis during antituberculosis treatment. *Tuberculosis research and treatment*, 2013, 285094. [10.1155/2013/285094](https://doi.org/10.1155/2013/285094)
- Rolandelli, A., Del, P. R., Pellegrini, J. M., Tateosian, N. L., Amiano, N.O., Barrera, S. L. D., Casco, N., Gutiérrez, M., Palmero, D. J., & García, V. E. (2017). The IL-17A rs2275913 single nucleotide polymorphism is associated with protection to tuberculosis but related to higher disease severity in Argentina. *Sci Rep*, 7, 40666. [10.1038/srep40666](https://doi.org/10.1038/srep40666)
- Scriba, T. J., Kalsdorf, B., Abrahams, D. A., Isaacs, F., Hofmeister, J., Preto, G., Hassan, H. Y., Wilkinson, R. J., Walzl, G., Gelderbloem, S. J., Mahomed, H., Hussey, G. D., & Hanekom, W. U. (2008). Distinct, specific IL-17- and IL-22-producing CD4⁺ T cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response. *J Immunol*, 180(3):1962-1970. [10.4049/jimmunol.180.3.1962](https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.3.1962)
- Shi, G. C., & Zhang, L. G. (2015). Influence of interleukin-17 gene polymorphisms on the development of pulmonary tuberculosis. *Genet Mol Res*, 14(3), 8526-31. [10.4238/2015.julho.28.22](https://doi.org/10.4238/2015.julho.28.22)
- Torrado, E., Robinson, R. T., & Cooper, A. M. (2011). Cellular response to mycobacteria: balancing protection and pathology. *Trends in immunology*, 32(2), 66-72. [10.1016/j.it.2010.12.001](https://doi.org/10.1016/j.it.2010.12.001)
- Yu, Z. G., Wang, B. Z., Li, J., Ding, Z. L., & Wang, K. (2017). Association between interleukin-17 genetic polymorphisms and tuberculosis susceptibility: an updated meta- analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 21(12), 1307-1313. [10.5588/ijtld.17.0345](https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0345)
- Wang, W., Deng, G., Zhang, G., Yu, Z., Yang, F., Chen, J., Cai, Y., Werz, O., & Chen, X. (2020). Genetic polymorphism rs8193036 of *IL17A* is associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis in Chinese Han population. *Cytokine*, 127, 154956. [10.1016/j.cyto.2019.154956](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154956)

Wang, M., Xu, G., Lü, L., Xu, K., Chen, Y., Pan, H., Burstrom, B., Burstrom, K., & Wang, J. (2016). Genetic polymorphisms of IL-17A, IL-17F, TLR4 and miR-146a in association with the risk of pulmonary tuberculosis. *Sci Rep*, 6, 28586. 10.1038/srep28586

World Health Organization (2021). *Global Tuberculosis Report, Geneva: WHO*. <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021>

Zhao, J., Wen, C., & Li, M. (2016). Association analysis of Interleukin-17 gene polymorphisms with the risk susceptibility to tuberculosis. *Lung*, 194(3), 459-67. 10.1007/s00408-016-9860-9