

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

**Identificação de um novo conjunto de biomarcadores para  
predição do curso da infecção pelo *Mycobacterium  
tuberculosis***

Felipe Teixeira Lima

Ribeirão Preto

2021

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

**Identificação de um novo conjunto de biomarcadores para  
predição do curso da infecção pelo *Mycobacterium  
tuberculosis***

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Imunologia e Fisiopatologia

**Orientado(a):** Felipe Teixeira Lima

**Orientador(a):** Profa. Dra. Fabiani Gai Frantz

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia em 20/09/2021. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto

2021

## RESUMO

LIMA, F. T. **Identificação de um novo conjunto de biomarcadores para predição do curso da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis***. 2021. 141f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

O desenvolvimento de alternativas para conter a tuberculose (TB) aliado à necessidade de ampla compreensão de mecanismos de ação da resposta imune à infecção impulsionam a investigação de novas vias intracelulares, as quais poderiam estar associadas com novos biomarcadores de prognóstico da doença. Estudos mostram que dentre os possíveis órgãos afetados na infecção experimental em camundongos, com *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), o fígado apresenta uma resposta eficiente contra a infecção quando comparado ao pulmão e baço. Nossa hipótese é que no fígado, mecanismos efetores da resposta imune são eficazes para o controle da infecção e poderiam não ser ativados nos órgãos onde o bacilo subverte a resposta efetora. Nosso objetivo foi analisar *in silico* dados já obtidos do transcriptoma em busca de genes e enzimas epigenéticas diferencialmente expressas em células totais do fígado e do pulmão de camundongos com TB experimental, que estivessem associados à regulação da resposta imune em ambos os órgãos, de forma a permitir a disseminação do bacilo no pulmão, enquanto promovem o seu controle no fígado. Na análise *in silico*, foi identificado um grupo de genes que foram diferencialmente expressos e relacionados ao controle ou suscetibilidade. O objetivo seguinte foi validar *in vitro* os alvos identificados, através da infecção de monócitos humanos com *Mtb*, para que novos biomarcadores sejam propostos. Por meio da utilização de RNA de interferência, observamos que o perfil transcricional pôde ser revertido, o que induziu inibição nas funções efetoras de monócitos. Demonstramos que a modulação do perfil transcricional pode induzir a produção de citocinas e como consequência ocorrer a indução da apoptose e resistência à infecção, como também pode induzir a morte celular por necrose, o que resulta na persistência da micobactéria e consequente perfil de suscetibilidade. A

expressão destes genes está sobre controle epigenético, podendo ser modulado *in vitro* por meio do tratamento com epidrogas. Assim, concluímos que o conjunto de genes aqui identificados pode integrar uma bioassinatura de predição do curso da infecção, e a modulação diferencial destes genes pode favorecer um cenário de resistência ou suscetibilidade na tuberculose humana.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*, RNAseq, epigenética, transcriptoma, biomarcadores, resistência, susceptibilidade.

# 1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## 1.1 Tuberculose

Até o ano de 2019, a tuberculose (TB) era a principal causa de morte por infecção endêmica do mundo. Em 2019, foram 1,4 milhões de pessoas levadas a óbito devido à doença, além de ter sido a principal causa de morte entre pacientes com HIV (WHO, 2020). Os altos números relacionados a mortes por tuberculose são em sua totalidade devido à forma ativa da doença. A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) pode levar a 3 desfechos clínicos: após o contato com o bacilo, 5% dos infectados não consegue desenvolver uma resposta imune eficiente em contê-lo e desenvolve a tuberculose primária. Outros 5% dos indivíduos desenvolvem a tuberculose pós-primária ou secundária, pois conseguem conter o bacilo na fase inicial da infecção, mas sofrem uma reativação endógena dos bacilos que resistiram ao sistema imune ou porque são expostos à nova fonte de infecção.

Cerca de 90% dos infectados, no entanto, tem uma resposta imune eficaz contra o bacilo e desenvolvem a tuberculose latente. Pacientes infectados pela forma latente, podem ser potenciais sintomáticos e transmissores se a doença for reativada ou até mesmo manterem-se assintomáticos e não diagnosticados por toda a vida (COLANGELI et al., 2020). De maneira preocupante, estima-se que 1/3 da população mundial está infectada com a forma latente da TB, tornando-a junto com AIDS e malária, doenças endêmicas mundiais (WHO, 2020). Com o surgimento da pandemia da COVID-19, causada pela infecção pelo novo Coronavírus em 2019, a TB deixou de ser a infecção mais prevalente no mundo, no entanto, a relação entre essas duas doenças tem sido relatada na literatura e, apesar dos poucos dados, existem motivos que justifiquem estudos sobre a relação entre ambas, uma vez que a mesma pode resultar em consequências drásticas (YANG; LU, ; CRISAN-DABIJA et al., 2020).

Existem alguns fatores de risco envolvidos na reativação da bactéria até então em estado latente, como principalmente a infecção pelo HIV, mas

também ter o sistema imune comprometido, ser fumante, ter diabetes ou falha renal crônica, entre outros (LODDENKEMPER; LIPMAN; ZUMLA, 2016). A reativação do patógeno culmina naquilo que clinicamente é caracterizado como tuberculose ativa, que induz no paciente alguns sintomas clássicos, dentre eles, tosse crônica, produção de expectoração, as vezes com presença de sangue, falta de apetite e conseqüente perda de peso, febre em alguns casos, sudorese noturna e hemoptise (LODDENKEMPER; LIPMAN; ZUMLA, 2016).

O diagnóstico é realizado associando-se a clínica aos exames laboratoriais e raio X de tórax. O diagnóstico da tuberculose e o conseqüente início do tratamento estão diretamente ligados à prevalência e também probabilidade de transmissão (CHENG et al., 2013; HARRIS; SULLIVAN MEISSNER; PROOPS, 2013). Os métodos convencionais de diagnósticos de tuberculose ativa são baseados em técnicas de esfregaço e cultura de escarro, um processo que pode levar semanas, necessita de técnicos especializadas e ainda assim é pouco sensível. A prova tuberculínica ou TST (Tuberculin skin test) também é utilizada em algumas situações, inclusive na pesquisa de TB latente, e se baseia num teste de hipersensibilidade tardia cutânea, no qual um derivado concentrado de proteínas derivadas de cultura de 7 cepas *Mtb* é injetado por via intradérmica e a sensibilidade é observada entre 48 e 72 horas.

O IGRA (Interferon-gamma Release Assay) é um teste que mensura a citocina INF- $\gamma$  produzida por leucócitos do paciente quando colocados em contato com um concentrado de peptídeos exclusivos do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. A citocina é avaliada por ELISA no sobrenadante das células cultivadas na presença do antígeno-específico, e por isso esse método é considerado mais sensível que o TST, os resultados são quantitativos e objetivos e não dependem da interpretação do técnico. O resultado também não é afetado pela vacinação com BCG ou infecção por micobactérias ambientais.

Ainda há o GeneXpert MTB/RIF que é, até o momento, o único teste molecular indicado pela OMS para diagnóstico rápido da TB. Este teste tem a sua eficácia baseada na capacidade de detectar a presença de *Mtb* e

simultaneamente avaliar a resistência à rifampicina, principal fármaco utilizado no tratamento da tuberculose (MECHAL et al., 2019). De maneira complementar os testes laboratoriais, a radiografia do tórax é usada para confirmação do diagnóstico, é fundamental na identificação da TB em sua fase aguda e também na forma latente dessa doença o que torna esse método mais sensível, porém menos específico, pois pode não identificar casos de tuberculose extrapulmonar (SUDHA, 2016).

Apesar das diferentes formas de diagnóstico da tuberculose, deve-se dar atenção à transmissibilidade dessa doença, pois assim como CHURCHYARD et al., 2017 relatou em seu trabalho, há uma espécie de cascata de eventos que tornam possível a transmissão da TB. Os principais pontos nessa cascata têm por início um caso fonte de tuberculose, ao expelir aerossol pela fala, tosse ou espirro, são geradas partículas contendo o bacilo que sobrevivem no ar por até uma hora e, ao serem inaladas por um indivíduo suscetível, conseqüentemente pode infectá-lo e causar a tuberculose (CHURCHYARD et al., 2017; ID et al., 2021).

Há aspectos que contribuem diretamente para o sucesso da transmissão da tuberculose, dentre eles fatores ambientais, mais precisamente lugares que oferecerem pouca luminosidade, espaço fechado e conseqüentemente dificuldades de circulação do ar. Razões ligadas ao hospedeiro também estão diretamente ligadas ao desenvolvimento da forma ativa da doença, como má nutrição, fumo, diabetes, consumo excessivo de álcool, co-infecção pelo HIV, entre outros (IBRAHIM; ZAMBRUNI; MELBY, 2017; SILVA et al., 2018; IBRAHIM; MULAT, 2020). Ao associar-se às comorbidades, a tuberculose pode apresentar-se de uma forma bem mais grave da doença, tornando o paciente um potencial transmissor (MATHEMA et al., 2017).

## **1.2 Tuberculose no Brasil**

Com o intuito de controlar a disseminação e melhorar os índices de cura da tuberculose, a OMS definiu o tratamento supervisionado ou tratamento diretamente observado (TDO) como a principal estratégia para

tal. Essa estratégia é caracterizada pelos seguintes componentes: compromisso político, tratamento padronizado, detecção de casos por baciloscopia, tratamento diretamente observado (DOTS), fornecimento regular e ininterrupto de medicamentos padronizados e sistema de notificação de casos. Diante disso, e do aumento no orçamento nacional, a TB tem sido citada em instrumentos de convênios entre governo federal, estados e municípios, proporcionando maior destaque à TB, envolvendo aspectos técnicos e políticos (OLIVEIRA et al., 2015).

A tuberculose é uma doença muitas vezes relacionada a questões comportamentais e também sociodemográficas, por isso, países considerados de média renda, como o Brasil são citados como exemplos dessa relação (HARLING; CASTRO, 2014). E estudos como o de REIS-SANTOS et al., 2019, mostram que no Brasil há relação direta entre renda advinda de programas sociais do governo federal e taxas de curas da TB.

Desde 2003 a tuberculose tem sido discutida como uma das principais pautas do Ministério da Saúde do Brasil, uma vez que o país apresenta em média 70.000 casos de tuberculose por ano, o que o caracteriza como um dos principais países relacionados a essa doença no mundo (REIS-SANTOS et al., 2019; BARROS; DONALISIO, 2020). Diversos estados, principalmente São Paulo, já tiveram estudos relacionados a tuberculose realizados relacionando índices econômicos, casos de HIV+ e as taxas de incidência de TB (ZILLE et al., 2019).

HIV é também um dos principais fatores envolvidos no índices de tuberculose extrapulmonar (GOMES et al., 2014). Em relação aos índices de tuberculose extrapulmonar no Brasil aumentaram de 6.8 por 100,000 pessoas em 1981 para 7.0 por 100,000 pessoas em 1991, e um estudo utilizando dados do município de Campinas no estado de São Paulo mostrou que entre 2001 e 2009 houve redução de aproximadamente de 23% em casos de tuberculose pulmonar, mas apenas 5,9% nos casos de tuberculose extrapulmonar (GOMES et al., 2014). Um outro fator envolvido na distribuição da TB no Brasil e no mundo, são as linhagens e diferentes genótipos da espécie do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, o agente etiológico da TB (VERZA et al., 2020).



### 1.3 Complexo *Mtb*(MTBC)

O complexo *Mtb*(MTBC) é integrado por espécies geneticamente próximas e que causam tuberculose em humanos e animais (FORRELLAD et al., 2013). Constituem o complexo: *Mtb*(*Mtb*) que é o agente etiológico da tuberculose em humanos; *M. bovis*, *M. pinnipedii* e *M. caprae* que causam tuberculose em mamíferos domésticos ou selvagens; *M. microti* causadora da tuberculose em ratos e por fim *M. africanum* e *M. canettii* responsáveis pela causa de tuberculose em humanos residentes em regiões específicas do continente africano (DELOGU; SALI; FADDA, 2013; MIGGIANO; RIZZI; FERRARIS, 2020).

As diferenças na patogenicidade causada por cada membro do MTBC são resultantes das mudanças no material genético adquiridas ao longo do processo de evolução de cada espécie (LAMICHHANE; MILIC, 2018). A *Mtb* contém 14 regiões em seu genoma, mais conhecidas como RD1–14, que codificam genes relacionados a sua capacidade de induzir a tuberculose em humanos, mais precisamente genes codificantes de fatores de virulência e antígenos imunogênicos como ESAT-6 e CFP-10 (ETNA et al., 2015).

O *Mycobacterium bovis* atenuado - *bacilo Calmette-Guerin* (BCG) – é, atualmente, a única vacina disponível relacionada à imunização contra a TB (WHITLOW; MUSTAFA; HANIF, 2020). O BCG não possui a RD1-14 e esse fato está ligado à eficácia limitada e variável dessa vacina contra a forma pulmonar da doença. Além disso, não é bem compreendido a eficiência da BCG na proteção de indivíduos infectados pela forma latente (SHERMAN et al., 2004; ETNA et al., 2015). A importância da RD1 fica evidenciada em trabalhos como os de PYM et al., 2002 e SHERMAN et al., 2004 que mostram que a resposta imune é desenvolvida de formas diferentes frente a bactérias que expressam genes inseridos nessa região. Por esse motivo, a cepa de *Mtb*(*MTB*) identificada como H37Rv é o modelo mais apropriado para mimetizar infecções que causam TB em humanos. Essa cepa laboratorial contém inserido em seu genoma as 14 regiões ligadas a patogenicidade, o que faz da H37Rv um elemento fundamental para estudos voltados à compreensão do desenvolvimento da infecção, pois

mimetiza a tuberculose nos aspectos imunológicos, genéticos, bioquímicos e fisiológicos (COLE, 1999; GEORGE SEBASTIAN, V.K CHALLU, 2015).

Apesar dos estudos voltados à compreensão da TB terem sido iniciados há mais de 100 anos, com trabalhos que se destacam como o publicado por R. Koch descrevendo inicialmente o bacilo, (KOCH, 1982), e milhares de outros trabalhos descrevendo aspectos moleculares do bacilo ou do hospedeiro e da fisiopatologia da doença, ainda há questões a serem respondidas acerca da patogênese da *Mtb*. Atualmente, dentre os assuntos mais discutidos está o surgimento e disseminação de cepas resistentes a multidrogas (MDR), caracterizadas pela resistência a pelo menos a isoniazida e rifampicina, dois dos principais medicamentos utilizados no tratamento da TB, e das cepas extensivamente resiste a drogas (XDR), essas caracterizadas por serem resistentes a fluoroquinolona (FQ) e medicamentos de segunda linha como canamicina (KM), amicacina (AM), capreomicina (CM), (PRASANNA; NIRANJAN, 2019).

A antibioticoterapia é feita em esquema complexo, algumas vezes com combinação de medicamentos por 6 meses. Por este motivo, a adesão terapêutica pode ser prejudicada e a interrupção precoce do tratamento de pacientes diagnosticados com tuberculose é a principal causa do surgimento de cepas MDR e XDR. Porém, há alguns fatores intrínsecos às bactérias envolvidos com a resistência, como a impermeabilidade da parede celular aos antibióticos (MAITRA et al., 2019), além de desenvolvimento de mecanismos como “bombas de efluxo”, no qual o antibiótico pode ser expelido pela bactéria e mutações que induzam o aumento da expressão de proteínas envolvidas nesse sistema, que auxiliam a sobrevivência da *Mtb* (NGUYEN, 2017). O metabolismo lento também é um fator que auxilia a sobrevivência de *Mtb*, já que bactérias que se multiplicam rapidamente são alvos fáceis para a ação de antibióticos (PANDEY; SASSETTI, 2008).

O controle do metabolismo central e da replicação por parte dos microrganismos faz com que a bactéria não só sobreviva à ação de antibióticos, mas também à ação da resposta imune do hospedeiro. Resposta essa que tem como um dos principais destaques a formação do granuloma, que em alguns casos permite a convivência entre patógeno e

hospedeiro. Nessa condição é caracterizado o principal ponto que relaciona a *Mtb* com o hospedeiro humano, que é a reprogramação de macrófagos alveolares após o primeiro contato com o bacilo, influenciando na montagem da resposta imune e tendo como consequência a sobrevivência do patógeno e o desenvolvimento da tuberculose (MIGGIANO; RIZZI; FERRARIS, 2020).

### **1.3 Imunologia da tuberculose**

Um indivíduo que, quando exposto, inala *Mycobacterium tuberculosis*, tem nas respostas iniciais que ocorrem no pulmão um fator decisivo para o decorrer da infecção. O encontro entre a *Mtb* e o hospedeiro tem como consequência a resposta imune complexa e multivariada, que pode resultar em eliminação total da bactéria, infecção latente ou doença tubercular.

De maneira resumida o curso para o estabelecimento da infecção por *Mtb* é: após inalação e superação das barreiras naturais do corpo (ex, muco, cílios, epitélio), a micobactéria chega ao pulmão pelas vias aéreas e encontra os macrófagos residentes do tecido, os macrófagos alveolares; a bactéria pode ser eliminada já nesse momento, mas caso isso não ocorra, devido a seus mecanismos de escape da fagocitose, elas se proliferam no interior dos macrófagos e podem ser disseminadas ao tecido intersticial pulmonar. À partir do reconhecimento dos PAMP (padrão molecular associado à patógenos) pelos receptores de padrão molecular (PRR) das células residentes, a resposta inflamatória é iniciada e outros leucócitos são atraídos para o sítio da infecção. Assim, macrófagos e células dendríticas derivadas de monócitos e também os neutrófilos amplificam a resposta inflamatória fagocitando os bacilos. Células dendríticas que fagocitaram a micobactéria migram para os linfonodos para apresentação de antígenos e ativação da imunidade adaptativa; as células T CD4 e CD8 ativadas são então recrutadas ao pulmão. As células T juntam-se então aos neutrófilos e macrófagos constantemente recrutados ao sítio inflamatório, e ao redor dos macrófagos alveolares infectados, forma-se o granuloma (PAI et al., 2016).

Essa estrutura composta por diversos tipos de células imunes produzindo mediadores inflamatórios e microbicidas tem como principal função impedir que a bactéria se dissemine e eliminar o foco de bactérias do centro do granuloma (PAI et al., 2016).

Os monócitos são uma das principais células imunes que compõem o granuloma, e migram ao sítio de infecção em resposta às citocinas e quimiocinas liberadas pelas células residentes que reconhecem as bactérias (FLYNN; CHAN; LIN, 2011; ORME; BASARABA, 2014). Os monócitos são elementos fundamentais da resposta imune inata primária, e sua importância é relatada em estudos relacionados ao câncer (CAMPBELL; KUO, 2020), ao HIV (DE PABLO-BERNAL et al., 2020), infarto agudo do miocárdio (CHEN et al., 2021), Covid-19 (JAFARZADEH et al., 2020), infecções helmínticas (BEWKET et al., 2021), dentre outros.

Na tuberculose, os monócitos são descritos como tendo papel antagônico. Sua principal função é a defesa antimicrobiana por meio de ativação dos mecanismos microbicidas inatos e a indução da imunidade adquirida contra o *Mtb* (PAHARI et al., 2018). Mas, por outro lado, podem contribuir para a disseminação do patógeno através da indução do dano tecidual por meio da liberação de MMP (metaloproteinases), mais precisamente MMP1 e MMP9 (ELKINGTON; UGARTE-GIL; FRIEDLAND, 2011), e também o excesso de IL-1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$ , óxido nítrico e reativos do oxigênio, que destroem células saudáveis do interstício pulmonar (KOLB et al., 2001; ROSANNA; SALVATORE, 2012).

Em experimentos *in vitro* que utilizam PBMCs, os monócitos são as primeiras células a serem infectadas pela *Mtb*, e de maneira semelhante, ao se tratar de estudos *in vivo* ou em pacientes, monócitos e macrófagos são os primeiros alvos da micobactéria, além disso, há um aumento no número de monócitos no sangue periférico quando a infecção está estabelecida e esse fato está diretamente ligado à resistência ou suscetibilidade à doença (IQBAL et al., 2014; LIANA; BRESTILOVA; RAHADIYANTO, 2019).

O aumento de monócitos no sangue periférico está relacionado à assinatura transcricional baseada em interferon do tipo I (NARANBHAI et

al., 2015). Outras citocinas como, IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ , são essenciais ao controle da infecção por *Mtb*, no entanto, há a necessidade de equilíbrio na produção das mesmas afim de evitar inflamação exagerada (CREVEL; OTTENHOFF; MEER, 2002; MARTINEZ; MEHRA; KAUSHAL, 2013; KRUPA et al., 2015; THOBAGALE et al., 2018). Por isso, na infecção por *Mtb*, são produzidas não apenas citocinas de caráter inflamatório, mas também citocinas com perfil anti-inflamatório como IL-10, que equilibram o excesso de inflamação (LASTRUCCI et al., 2015; DUPONT et al., 2019). Os monócitos podem ser classificados de acordo com o tipo de citocinas que produzem e tipo de resposta aos patógenos, em subgrupos, a saber, clássicos (CD14 $^{++}$ , CD16 $^{-}$ ), intermediário (CD14 $^{+}$ , CD16 $^{+}$ ) e não-clássicos (CD14 $^{+}$ , CD16 $^{++}$ ), e a proporção destes subgrupos pode definir o curso da infecção (BALBOA et al., 2015).

Pelo fato de serem 3 populações bem definidas (CASTAÑO; GARCÍA; ROJAS, 2011), os subgrupos de monócitos apresentam diferenças fenotípicas e funcionais que podem induzir a diferenciação em variados tipos de macrófagos, nos quais podem apresentar subgrupos relacionados a um perfil pró e anti-inflamatório baseados na polarização (OREKHOV et al., 2019). Os macrófagos apresentam um papel importante no curso da tuberculose, pois são a primeira linha de defesa contra o patógeno podendo, inclusive, eliminá-lo rapidamente, no entanto, em alguns casos isso não ocorre, o que se deve aos vários meios de evasão da resposta imune característicos à *Mtb*.

A evasão da resposta imune pela *Mtb* tem seu início já na etapa de reconhecimento da bactéria pelas células do sistema imune através dos receptores de reconhecimento padrão (PRR). Entre os principais receptores envolvidos destacam-se os receptores do tipo Toll (TLRs), receptores do tipo Nod (NLRs) e receptores de Lectina tipo C (CLRs), todos são responsáveis pela ativação de várias funções celulares relacionadas à defesa do hospedeiro, incluindo vias relacionadas à fagocitose, apoptose e piroptose (VAN CREVEL et al., 2011).

Sobre os receptores do tipo Toll, os membros TLR4 e o TLR9 possuem vias de transdução de sinais que dependem do fator de

diferenciação mielóide da molécula adaptadora-88 (MyD88), e a literatura mostra que a baixa expressão desse fator está diretamente relacionada à maior suscetibilidade à infecção por micobactéria (SCANGA et al., 2004). TLR2, outro importante membro da classe, que tem a lipoarabinomannan (LAM) como seu agonista, é descrito na literatura sob diferentes óticas na tuberculose, seu papel está envolvido desde a comprometida ativação de células T CD4+ devido a indução da expressão de IL-10, até ativação de macrófagos e formação de granulomas. Ainda, polimorfismos do gene do TLR2 estão associados ao aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento da forma ativa da tuberculose. Portanto, baseados nessas informações sugere-se que o reconhecimento da *Mtb* pelo TLR2 pode ter dois diferentes desfechos, favorecendo ou prejudicando a resposta (PRADOS-ROSALES et al., 2011; SHAH et al., 2012).

Os receptores de lectina tipo C, assim como os receptores tipo Toll, também estão envolvidos na formação de granulomas. Uma vez reconhecida a trealose 6,6-dimicolato (TDM) da *Mtb* pelos receptores, ocorre a produção de citocinas como (TNF)- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-10 e IL-17 induzindo respostas inatas de macrófagos / células dendríticas resultando no desenvolvimento da resposta adaptativa das células T. (DONNACHIE; FEDOTOVA; HWANG, 2016). Apesar da indução de inflamação e formação do granuloma a *Mtb* consegue persistir (DAVIS; RAMAKRISHNAN, 2009).

Mais um importante exemplo de PRR relacionados à TB, são os receptores tipo NOD (NLR), que tratam-se de uma família com mais de 20 membros que compartilham uma estrutura conservada e são capazes de reconhecer peptidoglicano de bactérias gram positivo e negativo (FERWERDA et al., 2007). A ausência desse tipo receptor em células imunes tornam o hospedeiro mais suscetível à infecção por *Mtb* (DIVANGAHI et al., 2008). Essa interdependência é justificada pelo fato de NLR estar envolvido na ativação de vias de sinalização do inflamassoma, além de fazerem parte da indução da autofagia por meio do NOD2 (DIVANGAHI et al., 2008).

A autofagia é uma função celular relacionada à homeostase, que atua degradando elementos citoplasmáticos não funcionais via lisossomos (LAMB; YOSHIMORI; TOOZE, 2013). Além disso, a autofagia também auxilia a resposta imune inata e adaptativa, inclusive durante a infecção por *Mtb* (GUTIERREZ et al., 2004). Uma das mais notórias características da patogenicidade da *Mtb* é a sua capacidade de sobreviver mesmo após fagocitada por macrófagos do hospedeiro, e isso se deve principalmente à sua interferência nas vias de maturação de fagossomo (GUTIERREZ et al., 2004). A *Mtb* conta com algumas estratégias para impedir a maturação dos fagossomos, dentre elas a inibição da acidificação através da interrupção do acúmulo de enzimas vacuolares, ATP e GTP, que ocorre devido à interação de proteínas bacterianas como ESAT-6 e ATP1/2 (ROHDE et al., 2007). Uma outra estratégia já relatada na literatura é a indução da expressão da proteína coronina 1 na membrana do fagócito do hospedeiro (NEEFJES; THOLE; YOUNG, 2001). O desequilíbrio na produção de citocinas também está envolvido na persistência do patógeno fagocitado, como por exemplo a indução da produção de IL-10 inibe a maturação de fagossomos por meio da ativação do fator de transcrição STAT3 e MAPKp38 e ERK1/2 (LEARY; SULLIVAN; KEANE, ).

Um dos mais importantes mecanismos de inibição da maturação de fagossomos por parte da *Mtb* é a inibição da fusão dos fagossomos com lisossomos. Essa inibição pode ocorrer através de interferência na sinalização celular causada pela proteína secretada pela micobactéria, PknG (PRADHAN; SHRIVASTVA; ALERTS, 2021). A inibição farmacológica do fator de transcrição NF- $\kappa$ B demonstra a importância desse fator de transcrição para a resposta imune, uma vez que a ausência das suas funções impede a ativação da resposta pró inflamatória para controle da infecção por *Mtb*, o que justifica o fato da micobactéria, através da interação proteica, impedir a ativação de vias relacionadas a apoptose (BAI et al., 2013).

A *Mtb* é um dos mais bem-sucedidos patógenos existentes e a sua adaptação ao sistema imune humano é a prova disso. Parte desse sucesso se deve ao sistema de secreção ESX-1, que está diretamente envolvida na

indução de danos a membrana fagossômica resultando em liberação e consequente interação entre proteínas da *Mtb* e do hospedeiro resultando em alteração funcional. Além disso, o sistema ESX-1 está envolvido em diversos outros mecanismos de escape da micobactéria como interrupção da maturação do fagossomo, reprogramação da morte celular e inibição da autofagia (CHAI; WANG; LIU, 2020). Diante de todas essas possibilidades de evasão da resposta imune, caso a *Mtb* tenha sucesso o resultado será a sua disseminação linfática e/ou hematogênica podendo chegar a outros órgãos.

#### **1.4 Tuberculose extrapulmonar (TBEP)**

Segundo a OMS, a tuberculose extrapulmonar é caracterizada como uma infecção de tecidos e órgãos fora do parênquima pulmonar causada por *Mycobacterium tuberculosis* (WHO, 2020). Esse tipo de infecção ocorre em aproximadamente 20 – 25% dos casos de TB e pode chegar a 50% em situações que envolvem pacientes vivendo com HIV (ONIX J CANTRES-FONSECA, WILLIAM RODRIGUEZ-CINTRÓN, 2013). O diagnóstico da tuberculose extrapulmonar é mais complexo, pois nem sempre é considerada uma possibilidade diagnóstica devido ao conjunto de sinais e sintomas diversificados, que podem variar de acordo com cada organismo e com os órgãos afetados (SANCHES; CARVALHO; DUARTE, 2015).

A TB extrapulmonar afeta aproximadamente 20% dos pacientes infectados, podendo chegar a 50% em pacientes com co-infecção pelo HIV (RAJ et al., 2016). Esses números mostram que os métodos atuais que envolvem o diagnóstico das formas clínicas da tuberculose podem ser aprimorados, o que também justifica a necessidade de aumentar o conhecimento sobre essa doença (KUMAR; KON, 2017). A tuberculose pode afetar praticamente todos os órgãos do corpo humano (GUPTA; KUMAR, 2011; VERMA; PATIL; LALLA, 2012; POLLARD; KITCHEN, 2017; ARSHAD et al., 2020; ESPOSITO et al., 2020), sendo o fígado, um dos possíveis órgão afetados (PARSAK et al., 2008; MANOJ; SRIGRISHNA; RAGUNATHAN, 2012; MEENA et al., 2015). John Bristowe relatou o



primeiro caso de tuberculose hepática em meados de 1858, na Inglaterra (HICKEY et al., 2015), e desde então, com os avanços da medicina e a consequente melhoria em autópsias, tem se observado o aumento do número de casos ao longo dos anos, principalmente após a epidemia da AIDS (MCMULLAN; LEWIS, 2017).

O envolvimento do fígado em casos de tuberculose disseminada é observado em aproximadamente 50-80% dos pacientes (WU et al., 2013). As características clínicas da tuberculose hepática são inespecíficas, e os sintomas mais comuns são febre alta, hepatomegalia e dores abdominais, assim, o diagnóstico é baseado demonstração de granuloma epitelial ou análises de biópsia (VINCENT R. TATCO, 2015). Pacientes recém transplantados de fígado possuem alta suscetibilidade de desenvolvimento de tuberculose, além disso a tuberculose hepática em si impede que o fígado realize suas funções vitais tornando assim o hospedeiro mais suscetível a infecções (LIU et al., 2014a; GOUNDER et al., 2017).

Há formação de granulomas hepáticos na grande maioria de pacientes diagnosticados com tuberculose hepática, além disso, é observado também que quanto maior e mais caseosos esses granulomas maiores eram as anormalidades bioquímicas e, conseqüentemente, as disfunções do órgão (MCMULLAN; LEWIS, 2017).

### **1.5 O fígado como órgão linfoide**

O fígado é um órgão vital, devido às funções relacionadas ao metabolismo de nutrientes e excreção de metabólitos residuais. Sua principal atividade está relacionada ao controle do fluxo de substâncias originadas de processos digestivos antes das mesmas serem distribuídas ao sistema circulatório (WAKIM, 2017). Além disso, o fígado possui papel fundamental frente a infecções devido a dois importantes elementos, sendo eles, determinadas populações de células sinusoidais e hepatócitos que modulam ativamente as respostas imunes localmente e, assim, determinam o resultado das respostas imunes hepáticas, e o microambiente hepático,

que pelo fato estrutural e de receber considerável quantidade do sangue circulante, é algo único (MINEMURA; TAJIRI; SHIMIZU, 2014).

O sangue da circulação sistêmica e do intestino passa pelo fígado (30% do sangue total/minuto), o que faz com que esse órgão esteja sujeito à exposição de antígenos e produtos microbianos derivados de bactérias intestinais, que tem como consequência um microambiente distinto (GERSHWIN; VIERLING; MANNS, 2014). A alta eficiência do fígado diante de infecções bacterianas é explicada principalmente pela ação de macrófagos hepáticos residentes, ou células de Kupffer (KC). No decorrer de uma infecção essas células atuam na primeira linha de defesa produzindo um conjunto de citocinas que desencadeiam várias funções imunes, como o recrutamento e atividade antimicrobicida dos neutrófilos por meio da produção de citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e leucotrienos, além de ativar células NK, através da produção de IL-12 e IL-18.

Células NK são um dos mais abundantes leucócitos no fígado, representando cerca de 50% da população linfocitária local e atuam, principalmente, na resposta imune inicial produzindo citocinas pró-inflamatórias, como IFN- $\gamma$ , e lisando as células infectadas através de perforinas e granzimas, no entanto essas células podem ser polarizadas a um perfil anti-inflamatório dependendo do microambiente (MIKULAK et al., 2019). Células NKT também são encontradas em grande quantidade no fígado, inclusive, é nesse órgão o local com maior número desse tipo de célula. Quando ativadas por IL-12, as NKT começam a produzir IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e também induzem o mecanismo de lise celular mediada por Fas/FasL. A depender do estímulo, as células NKT também podem ser induzidas a produzir citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10 e IL-13 (BEHAR et al., 1999; BANDYOPADHYAY; MARRERO; KUMAR, 2016).

Os linfócitos não convencionais T $\gamma\delta$ , principais produtores de IL-17, são mais um dos subtipos celulares presentes no fígado e compreendem cerca de 25% do total de linfócitos T intra-hepáticos (HUNTER et al., 2018). Diante disso, é possível notar que no fígado é encontrado uma frequência maior de células que participam na resposta imune já no início da infecção, o que o torna diferente quando comparado a outros órgãos linfóides,

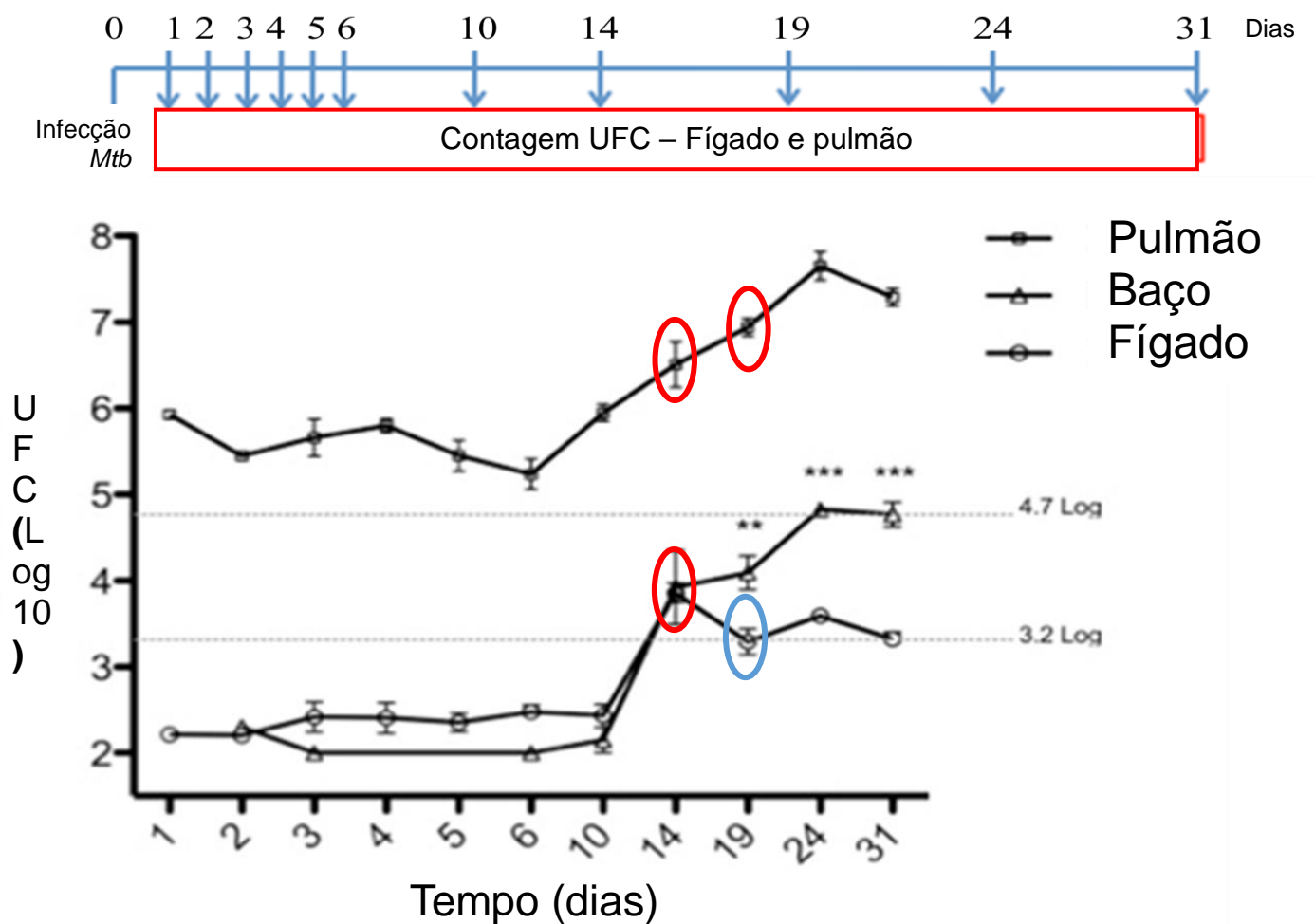
caracterizando assim a sua capacidade de conter diversas infecções (RACANELLI; REHERMANN, 2006). Portanto, o fígado é uma fonte promissora de biomarcadores imunes que estão ligados à suscetibilidade e ou resistência a infecções como a que caracteriza a tuberculose, e a bioinformática tem se mostrado uma ferramenta útil na identificação dos mesmos.

A prospecção biomarcadores que podem auxiliar no diagnóstico e / ou tratamento parece ser um método bastante promissor para aperfeiçoar conhecimentos sobre diagnóstico e prognóstico (GOLETTI et al., 2016; SIGAL et al., 2017; CORREIA-NEVES et al., 2019; MACLEAN et al., 2019; AHMED et al., 2020). O fígado pode ser considerado uma fonte promissora na busca de biomarcadores para o prognóstico, pois sua eficiência no controle da infecção por *Mtb* já foi observada (MUSTAFA et al., 1999; SEILER et al., 2001). Além de sua já conhecida importância nos casos de tuberculose extrapulmonar (RAJAGOPALA et al., 2011; BARRIOS-PAYÁN et al., 2012; SHARMA; KC; JAISI, 2018).

Em trabalho realizado anteriormente em nosso grupo de pesquisa (dados não publicados), com modelo experimental de tuberculose, utilizando camundongos suscetíveis (BALB/c) infectados com a cepa H37Rv de *Mtb* observamos que o crescimento da bactéria no fígado dos animais era mais controlado do que no baço e pulmão. Outros trabalhos tem mostrado esta mesma evidência (MILLS et al., 2001; SEILER et al., 2001; KORF et al., 2009; FATTORINI et al., 2015). Isto indicava que existiam fatores neste tecido, envolvidos no controle da infecção. Para definir quais eram estes fatores e em qual momento estes fatores eram definidores do controle bacteriano, foi realizada uma cinética de infecção. Nessa cinética foram extraídos pulmão, baço e o fígado em diferentes tempos conforme indica a figura 1.

Foi observado que no 14º dia após a infecção, os 3 órgãos avaliados apresentaram aumento de CFU, no entanto no 19º dia o fígado, diferente dos outros dois órgãos, apresentou controle da infecção atingindo um platô de crescimento bacteriano. Baseado nesses resultados, levantamos a hipótese de que genes relacionados à susceptibilidade e à resistência

poderiam ser diferencialmente identificados entre os dois órgãos nestes períodos. Estes marcadores poderiam ser utilizados na determinação de uma bioassinatura para prognóstico da apresentação clínica da tuberculose. Para avaliarmos estas diferenças, o perfil transcriptômico de células do pulmão, principal órgão afetado pela tuberculose, e fígado, órgão que apresentou resposta mais eficiente, em animais infectados entre os dias 14 e 19 pós-infecção, foi obtido pela tecnologia de sequenciamento de RNA (resultados não publicados).



dos órgãos Pulmão, Baço e Fígado. O gráfico representa a média  $\pm$  SEM da contagem de CFU. \*\* $p < 0.01$  e \*\*\* $p < 0.001$  (dados não publicados).

## 1.6 Epigenética

O termo epigenética significa "além da genética", e isso se deve ao o que se aplica esse termo, no caso se trata de mudanças hereditárias na expressão gênica que não alteram a estrutura primária do DNA (PERRI et al., 2017). A epigenética é caracterizada principalmente por 3 mecanismos, sendo eles: metilação do DNA, que se trata da reação que catalisa a transferência covalente de um grupo metil de S-adenosil metionina (SAM) para o quinto carbono das citosinas. A citosina metilada, em sua grande maioria, encontra-se em regiões específicas do DNA, conhecidas como regiões de CpG, essa transferência do grupo metil para citosinas é realizada através da ação de um grupo específico de enzimas epigenéticas identificadas como DNA-metil transferase (DNMT). A família de enzimas envolvidas na metilação do DNA é dividida em 3 classes, sendo elas DNMT1, DNMT2, e as DNMT3A/3B/3L. A metilação do DNA está presente na regulação de expressão gênica em diversos mecanismos e processos biológicos como por exemplo desenvolvimento embrionário, inativação do cromossomo X, origem do câncer etc. (HERVOUET et al., 2018).

Um outro mecanismo de regulação epigenética são as modificações covalentes da histona. Essas modificações são a metilação, acetilação, fosforilação e ubiquitinação. A adição ou remoção desses grupos químicos induzem a modificação conformacional da cromatina, no qual o "relaxamento" da mesma está relacionada à indução da expressão gênica, enquanto que a compactação está envolvida à repressão transcricional (RAJAN et al., 2020).

Enzimas também estão envolvidas na adição dos grupamentos químicos nas caudas N-terminais das histonas, destacam-se a histona acetil-transferase (HAT) e histona desacetilase (HDAC) envolvidas na adição ou remoção de grupos acetil respectivamente. Histonas metil-transferase

(HMT) e histonas demetilases (HDM) são responsáveis pela adição ou remoção de grupos metil (LU, 2013; QIN et al., 2020).

Por fim, a regulação da expressão gênica através da ação de microRNAs (miRNAs) é mais um importante mecanismo epigenético. Micro RNAs são moléculas não codificantes constituído por cerca de até 20 nucleotídeos. Seu mecanismo efector é, resumidamente, se ligar diretamente à molécula de RNA mensageiro (mRNA) induzindo a degradação do mesmo e assim caracterizando o silenciamento gênico pós-transcricional. Esse mecanismo epigenético está envolvido em processos biológicos como ciclo celular, apoptose entre outros (PERRI et al., 2017).

A epigenética está envolvida em diversos aspectos de uma grande variedade de doenças como o câncer (GARCIA-MARTINEZ et al., 2021), arteriosclerose (KHYZHA et al., 2017), inflamação e imunometabolismo (RAGHURAMAN et al., 2016), hipertensão (LIU; LIANG, 2019), infecções viral (LI et al., 2010), tuberculose (KAHARI et al., 2019) inclusive como potenciais alvos terapêuticos (COLE et al., 2016).

As funções imunes efectoras são em sua grande maioria controladas por mecanismos epigenéticos (WIECZOREK et al., 2009). Importantes citocinas produzidas durante a infecção bacteriana como IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6, polarização de células T entre outros mecanismos imunes também são modulados epigeneticamente (ESTERHUYSE; LINHART; KAUFMANN, 2012).

Algumas proteínas virulentas da *Mtb* atuam interferindo em mecanismos epigenéticos do hospedeiro, como o fator antigênico 6 secretado precocemente (ESAT-6), proteína de sobrevivência intracelular (Eis) e a lipoproteína micobacteriana de 19 kDa, todas possuem capacidade de agir direta ou indiretamente com componentes envolvidos com a maquinaria de transcrição do hospedeiro, tendo como consequência regulação da resposta imune, buscando inibir a resposta do hospedeiro e consequentemente persistir. Desta forma, entender se genes relacionados à susceptibilidade ou resistência estão sob controle epigenético pode ser uma

ferramenta importante na identificação de bioassinaturas associadas ao prognóstico da doença.

## 8. CONCLUSÃO

Baseado em dados de transcriptômica de células de pulmão e fígado de camundongos infectados com *Mtb* e dados públicos de pacientes com a forma ativa e latente da tuberculose, foram identificados 7 genes diferencialmente expressos e relacionados ao controle da infecção: os genes, *Creb3l1*, *Trim17*, *Cyrr1* e *Myo7b* foram upregulados e *Cbs*, *Krt23* e *Cyp3A43* foram downregulados.

Com a validação *in vitro*, mostramos que a indução da expressão dos genes *Creb3l1*, *Trim17*, *Cyrr1*, *Myo7b* e *Hdac9*, e a repressão de *Cbs*, *Krt23* e *Cyp3A43*, em monócitos humanos infectados por *Mtb* está relacionada à maior produção de citocinas como IFN- $\gamma$ , IL-2 e CCL5/Rantes, maior número de bactérias fagocitadas e indução da apoptose e resistência à infecção.

Demonstramos também que a inibição da expressão dos genes *Creb3l1*, *Trim17*, *Cyrr1*, *Myo7b* e a upregulação de *Cbs*, *Krt23* e *Cyp3A43* correlaciona-se à redução na fagocitose, ao aumento de IL-4 e provável indução de necrose, o que resultaria na persistência da micobactéria e consequente perfil de suscetibilidade.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, S. et al. VapBC22 toxin-antitoxin system from *Mtbis* required for pathogenesis and modulation of host immune response. **Science Advances**, v. 6, n. 23, p. 1–14, 2020.

AHMED, M. et al. Immune correlates of tuberculosis disease and risk translate across species. **Science Translational Medicine**, v. 12, n. 528, p. 1–18, 2020.

AMELIO, P. et al. HIV Infection Functionally Impairs *Mtb*-Specific CD4 and CD8 T-Cell Responses . **Journal of Virology**, v. 93, n. 5, 2018.

ANDERS, S. et al. Count-based differential expression analysis of RNA sequencing data using R and Bioconductor. **Nature protocols**, v. 8, n. 9, p. 1765–86, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975260>>.

ANDRADE, B.; AMARAL, E. Nuclear Factor  $\kappa$ B Activation Pathways During Infection. **Cell Communication Insights**, v. 9, n. 0, 2017.

ARNLJOTS, K. et al. EBSCOhost: Timing, targeting and sorting of azurophil granule proteins in human myeloi... p. 1789–1795, 1998. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com.ep.fjernadgang.kb.dk/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=9b4ebb9a-ea72-4f07-ad35-35963b9fdbf6@sessionmgr10&vid=2&hid=10>>.

ARSHAD, A. et al. Analysis of Tuberculosis Meningitis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 9, p. 2962, 2020.

ASHE, H. et al. Role of the runt-related transcription factor ( RUNX ) family in prostate cancer. p. 1–15, 2021.

BADLEY, A. D. et al. Altering cell death pathways as an approach to cure HIV infection. **Cell Death and Disease**, v. 4, n. 7, p. e718-11, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2013.248>>.

BAI, X. et al. Inhibition of Nuclear Factor-Kappa B Activation Decreases Survival of Inhibition of Nuclear Factor-Kappa B Activation Decreases Survival of *Mtbin* Human Macrophages. n. April, 2013.



BALBOA, L. et al. Diverging biological roles among human monocyte subsets in the context of tuberculosis infection. p. 319–330, 2015.

BANDYOPADHYAY, K.; MARRERO, I.; KUMAR, V. NKT cell subsets as key participants in liver physiology and pathology. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 13, n. 3, p. 337–346, 2016.

BARGER, S. R.; GAUTHIER, N. C.; KRENDEL, M. Squeezing in a Meal: Myosin Functions in Phagocytosis. **Trends in Cell Biology**, v. 30, n. 2, p. 157–167, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.11.002>>.

BARRIOS-PAYÁN, J. et al. Extrapulmonary locations of MtbDNA during latent infection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 206, n. 8, p. 1194–1205, 2012.

BARROS, H.; DONALISIO, M. R. Temporal trend of tuberculosis in Brazil Tendência temporal da tuberculose no Brasil Evolución temporal de la tuberculosis en Brasil. v. 36, n. 6, p. 1–14, 2020.

BEHAR, B. S. M. et al. Susceptibility of Mice Deficient in CD1D or TAP1 to Infection with Mycobacterium tuberculosis. v. 189, n. 12, 1999.

BEHERA, J. et al. Hydrogen Sulfide Promotes Bone Homeostasis by Balancing Inflammatory Cytokine Signaling in CBS-Deficient Mice through an Epigenetic Mechanism. **Scientific Reports**, n. September, p. 1–16, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-33149-9>>.

BELMIRO, C. L. R. et al. Unfractionated heparin and new heparin analogues from ascidians (chordate-tunicate) ameliorate colitis in rats. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 17, p. 11267–11278, 2009.

BEWKET, G. et al. Helminth species specific expansion and increased TNF-alpha production of non-classical monocytes during active tuberculosis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 3, p. e0009194, 2021.

BLANKLEY, S. et al. Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders Author Manuscripts A 380 gene meta-signature of active TB compared to healthy controls. v. 47, n.

18, p. 1712–1723, 2014.

BLANKLEY, S. et al. The Transcriptional Signature of Active Tuberculosis Reflects Symptom Status in Extra-Pulmonary and Pulmonary Tuberculosis. p. 1–14, 2016.

BO, N. et al. Novel HDAC11 inhibitors suppress lung adenocarcinoma stem cell self-renewal and overcome drug resistance by suppressing Sox2. p. 1–20, 2020.

BONDER, C. S.; DISEASES, I. Interleukin-4 regulation of human monocyte and macrophage interleukin-10 and interleukin-12 production . Role of a functional interleukin-2 receptor c -chain. 1999.

BORSTEL, F. Differential functions of apoptotic and necrotic cell death in tuberculosis. n. April, p. 1–17, 2019.

BOSSCHE, J. Van Den et al. Biochemical and Biophysical Research Communications Inhibiting epigenetic enzymes to improve atherogenic macrophage functions. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 455, n. 3–4, p. 396–402, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.11.029>>.

BRANDL, E. J. et al. Genetic variation in CYP3A43 is associated with response to antipsychotic medication. **Journal of Neural Transmission**, v. 122, n. 1, p. 29–34, 2015.

BRIFFOTAUX, J.; LIU, S.; GICQUEL, B. Genome-wide transcriptional responses of Mycobacterium to antibiotics. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. FEB, p. 1–14, 2019.

BROUSSARD, E. K. et al. invasive to malignant lesions. v. 6, n. 7, p. 666–674, 2014.

BUREL, J. G. et al. Host transcriptomics as a tool to identify diagnostic and mechanistic immune signatures of tuberculosis. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. FEB, p. 1–12, 2019.

CAI, M. et al. Depletion of HDAC1 , 7 and 8 by Histone Deacetylase Inhibition Confers Elimination of Pancreatic Cancer Stem Cells in Combination with Gemcitabine. **Scientific Reports**, n. September 2017, p. 1–11, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-20004-0>>.

CAMPBELL, L. A.; KUO, C.-C. Functional Crosstalk Between T Cells and Monocytes in Cancer and Atherosclerosis. **Seminars in Respiratory Infections**, v. 18, n. 1, p. 48–54, 2020.

CARDENAS, C. L. L. et al. An HDAC9-MALAT1-BRG1 complex mediates smooth muscle dysfunction in thoracic aortic aneurysm. **Nature Communications**, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-03394-7>>.

CARROLL, S.; GOODSTEIN, D. Defining the scientific method. **Nature Methods**, v. 6, n. 4, p. 237, 2009.

CASTAÑO, D.; GARCÍA, L. F.; ROJAS, M. Increased frequency and cell death of CD16  $\beta$  monocytes with Mtb infection. **Tuberculosis**, v. 91, n. 5, p. 348–360, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2011.04.002>>.

CHAI, Q.; WANG, L.; LIU, C. H. New insights into the evasion of host innate immunity by Mycobacterium tuberculosis. **Cellular & Molecular Immunology**, n. May, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0502-z>>.

CHANDRAN, A. et al. Mtb Infection Induces HDAC1-Mediated Suppression of IL-12B Gene Expression in Macrophages. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 5, n. December, p. 1–14, 2015a.

CHANDRAN, A. et al. Mtb infection induces HDAC1-mediated suppression of IL-12B gene expression in macrophages. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 5, n. DEC, p. 1–14, 2015b.

CHEN, J. et al. Improved human disease candidate gene prioritization using mouse phenotype. **BMC Bioinformatics**, v. 8, p. 1–13, 2007.

CHEN, J.; ARONOW, B. J.; JEGGA, A. G. Disease candidate gene identification and prioritization using protein interaction networks. **BMC Bioinformatics**, v. 10, p. 1–14, 2009.

CHEN, Q. et al. Identification of monocyte-associated genes as predictive biomarkers of heart failure after acute myocardial infarction. **BMC Medical Genomics**, v.

14, n. 1, p. 1–13, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12920-021-00890-6>>.

CHENG, S. et al. Effect of Diagnostic and Treatment Delay on the Risk of Tuberculosis Transmission in Shenzhen, China: An Observational Cohort Study, 1993-2010. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, 2013.

CHURCHYARD, G. et al. What We Know about Tuberculosis Transmission: An Overview. **Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. Suppl 6, p. S629–S635, 2017.

COLANGELI, R. et al. Mtb progresses through two phases of latent infection in humans. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1–10, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-18699-9>>.

COLE, J. et al. The therapeutic potential of epigenetic manipulation during infectious diseases. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 167, p. 85–99, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.07.013>>.

COLE, S. T. Learning from the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis*. v. 452, p. 20–23, 1999.

COOPER, B. A. M. et al. Disseminated Tuberculosis in Interferon  $\gamma$  Gene-disrupted Mice. v. 178, n. December, 1993.

CORREIA-NEVES, M. et al. Biomarkers for tuberculosis: the case for lipoarabinomannan. **ERJ Open Research**, v. 5, n. 1, p. 00115-2018, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00115-2018>>.

COUNOUPAS, C.; TRICCAS, J. A. The generation of T-cell memory to protect against tuberculosis. **Immunology and Cell Biology**, v. 97, n. 7, p. 656–663, 2019.

CREVEL, R. Van; OTTENHOFF, T. H. M.; MEER, J. W. M. Van Der. Innate Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. v. 15, n. 2, p. 294–309, 2002.

CRISAN-DABIJA, R. et al. Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the Past Viral Outbreaks and Possible Future Outcomes. v. 2020, 2020.

CROFT, D. R. et al. Actin-myosin-based contraction is responsible for apoptotic nuclear disintegration. n. February, 2005.

CRUZ, A. et al. Pathological role of interleukin 17 in mice subjected to repeated BCG vaccination after infection with *Mycobacterium tuberculosis*. v. 207, n. 8, p. 1609–1616, 2010.

DA SILVA, D. G. H. et al. Impact of genetic polymorphisms in key enzymes of homocysteine metabolism on the pathophysiology of sickle cell anemia. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 106, n. February, p. 53–61, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.019>>.

DAVIS, J. M.; RAMAKRISHNAN, L. The Role of the Granuloma in Expansion and Dissemination of Early Tuberculous Infection. **Cell**, v. 136, n. 1, p. 37–49, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2008.11.014>>.

DE PABLO-BERNAL, R. S. et al. Modulation of monocyte activation and function during direct antiviral agent treatment in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 9, p. 1–13, 2020.

DEKKER, F. J.; VAN DEN BOSCH, T.; MARTIN, N. I. Small molecule inhibitors of histone acetyltransferases and deacetylases are potential drugs for inflammatory diseases. **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 5, p. 654–660, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.012>>.

DELOGU, G.; SALI, M.; FADDA, G. The biology of *Mt*infection. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 5, n. 1, 2013.

DENARD, B. et al. The membrane-bound transcription factor CREB3L1 is activated in response to virus infection to inhibit proliferation of virus-infected cells. **Cell Host and Microbe**, v. 10, n. 1, p. 65–74, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2011.06.006>>.

DHAR, N.; MCKINNEY, J. D. *Mt*persistence mutants identified by screening in isoniazid-treated mice. v. 107, n. 27, p. 12275–12280, 2010.

DINARDO, A. R. et al. DNA hypermethylation during tuberculosis dampens host immune responsiveness. v. 130, n. 6, p. 3113–3123, 2020.

DIVANGAHI, M. et al. NOD2-Deficient Mice Have Impaired Resistance to MtbInfection through Defective Innate and Adaptive Immunity . **The Journal of Immunology**, v. 181, n. 10, p. 7157–7165, 2008.

DOLASIA, K.; NAZAR, F.; MUKHOPADHYAY, S. MtbPPE18 protein inhibits MHC class II antigen presentation and B cell response in mice. **European Journal of Immunology**, v. 51, n. 3, p. 603–619, 2021.

DONNACHIE, E.; FEDOTOVA, E. P.; HWANG, S. A. Trehalose 6,6-Dimycolate from MtbInduces Hypercoagulation. **American Journal of Pathology**, v. 186, n. 5, p. 1221–1233, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.12.019>>.

DRIVER, E. R. et al. Evaluation of a Mouse Model of Necrotic Granuloma Formation Using C3HeB / FeJ Mice for Testing of Drugs against Mycobacterium. v. 56, n. 6, p. 3181–3195, 2012.

DUPONT, M. et al. Tuberculosis Exacerbates HIV-1 Infection through Formation in Macrophages Article Tuberculosis Exacerbates HIV-1 Infection through IL-10 / STAT3-Dependent Tunneling Nanotube Formation in Macrophages. p. 3586–3599, 2019.

EHRT, S.; SCHNAPPINGER, D.; RHEE, K. Y. Metabolic principles of persistence and pathogenicity in Mycobacterium tuberculosis. **Nature Reviews Microbiology**, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0013-4>>.

EL-SABBAGH, A. M.; EL-KAZAZ, S. S.; MASHALY, G. E. Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) and Interleukin-2 (IL2) as immunological markers in pulmonary tuberculosis. **Journal of Clinical Immunology and Immunopathology Research**, v. 7, n. 1, p. 1–6, 2016.

EL-SAID, M. F. et al. A common mutation in the CBS gene explains a high incidence of homocystinuria in the Qatari population. **Human mutation**, v. 27, n. 7, p. 719, 2006.

ELKINGTON, P. T.; UGARTE-GIL, C. A.; FRIEDLAND, J. S. Series “matrix metalloproteinases in lung health and disease”: Matrix metalloproteinases in tuberculosis. **European Respiratory Journal**, v. 38, n. 2, p. 456–464, 2011.

ESPÍNDOLA, M. S. et al. Epigenetic alterations are associated with monocyte immune dysfunctions in HIV-1 infection. n. September 2017, p. 1–14, 2018.

ESPOSITO, S. et al. A Case Report of Widely Disseminated Tuberculosis in Immunocompetent Adult Male. **Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine**, v. 4, n. 3, p. 375–379, 2020.

ESTERHUYSE, M. M.; LINHART, H. G.; KAUFMANN, S. H. E. Can the battle against tuberculosis gain from epigenetic research? **Trends in Microbiology**, v. 20, n. 5, p. 220–226, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2012.03.002>>.

ETNA, M. P. et al. Impact of MtbRD1-locus on human primary dendritic cell immune functions. **Scientific Reports**, v. 5, n. October, p. 1–14, 2015.

FANG, J. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**, v. 9, n. 6, p. 7204–7218, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467962><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5805548>>.

FATTORINI, L. et al. Involvement of the fadD33 gene in the growth of Mtb in the liver of BALB/c mice. **Microbiology**, v. 148, n. 12, p. 3873–3880, 2015.

FERWERDA, G. et al. Mycobacterium paratuberculosis is recognized by Toll-like receptors and NOD2. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 82, n. 4, p. 1011–1018, 2007.

FLYNN, J. L.; CHAN, J.; LIN, P. L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. **Mucosal Immunology**, v. 4, n. 3, p. 271–278, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/mi.2011.14>>.

FORRELLAD, M. A. et al. Virulence factors of the Mtb complex. **Virulence**, v. 4, n. 1, p. 3–66, 2013.

FRANCK, R. et al. Comprehensive evaluation of differential gene expression analysis methods for RNA-seq data. **Genome Biology**, v. 14, n. 9, p. R95, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/gb-2013-14-9-r95>>.

FREESE, K. et al. Histone Deacetylase Expressions in Hepatocellular Carcinoma

and Functional Effects of Histone Deacetylase Inhibitors on Liver Cancer Cells In Vitro.  
[s.d.]

GANDOTRA, S. et al. proteasome as essential for persistence in mice. v. 13, n. 12, p. 1515–1520, 2011.

GAO, J. et al. Guinea pig infected with Mtb via oral consumption. v. 2119, 2018.

GARCIA-MARTINEZ, L. et al. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 1–14, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-22024-3>>.

GENTLEMAN, R. C. et al. Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics. **Genome Biology**, v. 5, n. 10, p. R80, 2004. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=545600&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

GENTLEMAN, R. I. and R. R.: A Language for Data Analysis and Graphics. **Computational and Graphical Statistics**, v. 5, n. 3, p. 299–314, 2015. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/pdf/1390807.pdf?acceptTC=true>>.

GEORGE SEBASTIAN, V.K CHALLU, P. K. SIGNIFICANCE OF H37Rv MTB. p. 14–22, 2015.

GERSHWIN, M. E.; VIERLING, J. M.; MANNS, M. P. Liver immunology: Principles and practice. **Liver Immunology: Principles and Practice**, p. 1–480, 2014.

GHIGNA, M. R. et al. Epstein-barr virus infection and altered control of apoptotic pathways in posttransplant lymphoproliferative disorders. **Pathobiology**, v. 80, n. 2, p. 53–59, 2012.

GIBNEY, E. R.; NOLAN, C. M. Epigenetics and gene expression. **Heredity**, v. 105, n. 1, p. 4–13, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/hdy.2010.54>>.

GIL, D. P. et al. Differential Induction of Apoptosis and Necrosis in Monocytes from Patients with Tuberculosis and Healthy Control Subjects. v. 189, 2004.



GIL, Y. et al. Automated Hypothesis Testing with Large Scientific Data Repositories. **Proceedings of the Fourth Annual Conference on Advances in Cognitive Systems (ACS)**, n. June, p. 1–6, 2016.

GILES, A. J. et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: Mechanisms and implications for immunotherapy. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 6, n. 1, p. 1–13, 2018.

GOLETTI, D. et al. Tuberculosis Biomarkers: From Diagnosis to Protection. **Infectious disease reports**, v. 8, n. 2, p. 6568, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27403267>%0A<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4927936>>.

GOMES, T. et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil : a hierarchical model. 2014.

GOODSMITH, N. et al. Disruption of an M . tuberculosis Membrane Protein Causes a Magnesium-dependent Cell Division Defect and Failure to Persist in Mice. p. 1–23, 2015.

GOUNDER, L. et al. Hepatic tuberculosis in human immunodeficiency virus co-infected adults : a case series of South African adults. p. 7–12, 2017.

GREENWOOD, M. et al. Transcription Factor CREB3L1 Regulates Endoplasmic Reticulum Stress Response Genes in the Osmotically Challenged Rat Hypothalamus. v. 1, p. 1–13, 2015.

GRESCH, O.; ALTROGGE, L. Transfection of difficult-to-transfect primary mammalian cells. **Methods in Molecular Biology**, v. 801, n. 4, p. 65–74, 2012.

GREWAL, S. I. S.; MOAZED, D. Heterochromatin and epigenetic control of gene expression. **Science**, v. 301, n. 5634, p. 798–802, 2003.

GUENGERICH, F. P. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. **The AAPS Journal**, v. 8, n. 1, p. E101–E111, 2006.

GUO, D. et al. KRT23 Acts as an Oncogene in Hepatocellular Carcinoma by Regulating P21 via PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  Pathway. p. 1–36, 2020.

GUO, Y. et al. EBP50 induces apoptosis in macrophages by upregulating nitric oxide production to eliminate intracellular Mycobacterium. **Nature Publishing Group**, n. December 2015, p. 1–11, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep18961>>.

GUPTA, R. K.; KUMAR, S. Central nervous system tuberculosis. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 21, n. 4, p. 795–814, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2011.07.004>>.

GUTIERREZ, M. G. et al. Autophagy Is a Defense Mechanism Inhibiting BCG and Mtb Survival in Infected Macrophages. v. 119, p. 753–766, 2004.

HAHN, S. A. et al. Keratin23 ( KRT23 ) Knockdown Decreases Proliferation and Affects the DNA Damage Response of Colon Cancer Cells. v. 8, n. 9, 2013.

HALL, A. et al. RUNX represses Pmp22 to drive neurofibromagenesis. **Science Advances**, v. 5, n. 4, p. 1–13, 2019.

HAN, J. H. et al. Association between cytochrome CYP17A1 , CYP3A4 , and CYP3A43 polymorphisms and prostate cancer risk and aggressiveness in a Korean study population. n. December 2013, p. 285–291, 2015.

HARLING, G.; CASTRO, M. C. A spatial analysis of social and economic determinants of tuberculosis in Brazil. 2014.

HARRIS, T. G.; SULLIVAN MEISSNER, J.; PROOPS, D. Delay in diagnosis leading to nosocomial transmission of tuberculosis at a New York City health care facility. **American Journal of Infection Control**, v. 41, n. 2, p. 155–160, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2012.02.015>>.

HEERBOTH, S. et al. Use of epigenetic drugs in disease: An overview. **Genetics and Epigenetics**, v. 1, n. 6, p. 9–19, 2014.

HERVOUET, E. et al. Specific or not specific recruitment of DNMTs for DNA methylation, an epigenetic dilemma. **Clinical Epigenetics**, v. 10, n. 1, p. 1–18, 2018.

HICKEY, A. J. et al. A systematic review of hepatic tuberculosis with considerations in human immunodeficiency virus co-infection. **???**, p. 1–11, 2015. Disponível em: <????>.

HUNTER, S. et al. Human liver infiltrating  $\gamma\delta$  T cells are composed of clonally expanded circulating and tissue-resident populations. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 3, p. 654–665, 2018.

IBRAHIM, M. K.; ZAMBRUNI, M.; MELBY, C. L. crossm Impact of Childhood Malnutrition on Host Defense and Infection. v. 30, n. 4, p. 919–971, 2017.

IBRAHIM, M.; MULAT, E. Diabetes Mellitus and Tuberculosis Comorbidity and Associated Factors Among Bale Zone Health. p. 3879–3886, 2020.

ID, R. D. et al. Capture and visualization of live Mtb bacilli from tuberculosis patient bioaerosols. p. 1–16, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1009262>>.

IGNACIO, J. et al. Hyperosmotic stress promotes endoplasmic reticulum stress - dependent apoptosis in adult rat cardiac myocytes. **Apoptosis**, v. 24, n. 9, p. 785–797, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10495-019-01558-4>>.

ILIEVSKA-POPOSKA, B. et al. Latent Tuberculosis Infection - Diagnosis and Treatment. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 6, n. 4, p. 651–655, 2018.

IQBAL, S. et al. Monocyte Lymphocyte Ratio as a Possible Prognostic Marker in Antituberculous Therapy. v. 18, n. 2, p. 178–181, 2014.

JAFARZADEH, A. et al. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. n. January, 2020.

JAISINGHANI, N. et al. Necrosis triggered by Mtb alters macrophage triglyceride metabolism and inflammatory response in a DGAT1 – dependent manner. 2017.

KAHARI, J. et al. Persistent DNA Hyper-methylation Dampens Host Anti-Mycobacterial Immunity. 2019.

KAK, G.; RAZA, M.; TIWARI, B. K. Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ): Exploring its implications in infectious diseases. **Biomolecular Concepts**, v. 9, n. 1, p. 64–79, 2018.

KARAHALIL, B. Overview of Systems Biology and Omics Technologies. **Current Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 37, p. 4221–4230, 2016.

KE, B. et al. B-Catenin Regulates Innate and Adaptive Immunity in Mouse Liver Ischemia-Reperfusion Injury. **Hepatology**, v. 57, n. 3, p. 1203–1214, 2013.

KEANE, J.; REMOLD, H. G.; KORNFELD, H. Virulent MtbStrains Evade Apoptosis of Infected Alveolar Macrophages. 2000.

KHYZHA, N. et al. Epigenetics of Atherosclerosis: Emerging Mechanisms and Methods. **Trends in Molecular Medicine**, v. 23, n. 4, p. 332–347, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2017.02.004>>.

KIM, B. Y. et al. Dexamethasone inhibits activation of monocytes/macrophages in a milieu rich in 27-oxygenated cholesterol. **PLoS ONE**, v. 12, n. 12, p. 1–13, 2017.

KINAST, V. et al. Identification of Keratin 23 as a Hepatitis C Virus-Induced Host Factor in the Human Liver. **Cells**, v. 8, n. 6, p. 610, 2019.

KINCAID, E. Z.; ERNST, J. D. MtbExerts Gene-Selective Inhibition of Transcriptional Responses to IFN- $\gamma$  Without Inhibiting STAT1 Function . **The Journal of Immunology**, v. 171, n. 4, p. 2042–2049, 2003.

KOCH, R. tubercle bacillus, 1882. p. 246–251, 1982.

KOH, H. J. et al. CD82 hypomethylation is essential for tuberculosis pathogenesis via regulation of RUNX1-Rab5/22. **Experimental and Molecular Medicine**, v. 50, n. 5, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s12276-018-0091-4>>.

KOLB, M. et al. Transient expression of IL-1 $\beta$  induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis Find the latest version : Transient expression of IL-1  $\beta$  induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. v. 107, n. 12, p. 1529–1536, 2001.

KOPAN, R.; ILAGAN, M. X. G. The Canonical Notch Signaling Pathway: Unfolding the Activation Mechanism. **Cell**, v. 137, n. 2, p. 216–233, 2009.

KORESSAAR, T.; REMM, M. Enhancements and modifications of primer design

program Primer3. **Bioinformatics**, v. 23, n. 10, p. 1289–1291, 2007.

KORF, H. et al. Liver X receptors contribute to the protective immune response against Mtb in mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 6, p. 1626–1637, 2009.

KRAAIJ, M. D. et al. Human monocytes produce interferon-gamma upon stimulation with LPS. **Cytokine**, v. 67, n. 1, p. 7–12, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.02.001>>.

KRUPA, A. et al. Binding of CXCL8 / IL-8 to Mtb Modulates the Innate Binding of CXCL8 / IL-8 to Mycobacterium tuberculosis. n. August, 2015.

KRUSEKOPF, S.; ROOTS, I.; KLEEBERG, U. Differential drug-induced mRNA expression of human CYP3A4 compared to CYP3A5, CYP3A7 and CYP3A43. v. 466, p. 7–12, 2003.

KUMAR, K.; KON, O. M. Diagnosis and treatment of tuberculosis: latest developments and future priorities. **Annals of Research Hospitals**, v. 1, p. 1–1, 2017.

LAMB, C. A.; YOSHIMORI, T.; TOOZE, S. A. The autophagosome: Origins unknown, biogenesis complex. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 14, n. 12, p. 759–774, 2013.

LAMICHHANE, S. R. A. M.; MILIC, N. Mycobacterium tuberculosis: Gene and Genome Analysis. **Asian Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 3, n. 1, p. 24–33, 2018.

LASSOT, I. et al. Trim17, a novel E3 ubiquitin-ligase, initiates neuronal apoptosis. **Cell Death and Differentiation**, p. 1928–1941, 2010.

LASSOT, I. et al. The E3 Ubiquitin Ligases TRIM17 and TRIM41 Modulate  $\alpha$ -Synuclein Expression by Regulating ZSCAN21. **Cell Reports**, v. 25, n. 9, p. 2484–2496.e9, 2018.

LASTRUCCI, C. et al. Tuberculosis is associated with expansion of a motile, permissive and immunomodulatory CD16<sup>+</sup> monocyte population via the IL-10 / STAT3 axis. **Nature Publishing Group**, p. 1–19, 2015. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1038/cr.2015.123>>.

LÁZÁR-MOLNÁR, E. et al. extraordinarily sensitive to tuberculosis. v. 107, n. 30, 2010.

LEARY, O.; SULLIVAN, M. P. O.; KEANE, J. IL-10 Blocks Phagosome Maturation in Mtb– Infected Human Macrophages. v. 1, [s.d.]

LEEUWEN, L. M. Van; SAR, A. M. Van Der; BITTER, W. Animal Models of Tuberculosis : Zebrafish. p. 1–13, 2015.

LEISCHING, G. et al. RNAseq reveals hypervirulence-specific host responses to M. Tuberculosis infection. **Virulence**, v. 8, n. 6, p. 848–858, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1250994>>.

LI, J. et al. Structure of Myo7b / USH1C complex suggests a general PDZ domain binding mode by MyTH4-FERM myosins. 2017.

LI, W. et al. IL-32: A Host Proinflammatory Factor against Influenza Viral Replication Is Upregulated by Aberrant Epigenetic Modifications during Influenza A Virus Infection. **The Journal of Immunology**, v. 185, n. 9, p. 5056–5065, 2010.

LIANA, P.; BRESTILOVA, B.; RAHADIYANTO, K. Y. The ratio of monocytes to lymphocytes accuracy as tuberculosis predictor The ratio of monocytes to lymphocytes accuracy as tuberculosis predictor. 2019.

LIAO, Y.; SMYTH, G. K.; SHI, W. The Subread aligner: Fast, accurate and scalable read mapping by seed-and-vote. **Nucleic Acids Research**, v. 41, n. 10, 2013.

LINGALA, S. et al. Immunohistochemical staining of cancer stem cell markers in hepatocellular carcinoma. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 89, n. 1, p. 27–35, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2010.05.005>>.

LIU, J. et al. The risk factors for tuberculosis in liver or kidney transplant recipients. v. 14, n. 1, p. 1–6, 2014a.

LIU, J. et al. Osteoclastic miR-214 targets TRAF3 to contribute to osteolytic bone metastasis of breast cancer. **Scientific Reports**, v. 7, p. 1–13, 2017. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1038/srep40487>>.

LIU, L. et al. Comparison of next-generation sequencing systems. **The Role of Bioinformatics in Agriculture**, v. 2012, p. 1–25, 2014b.

LIU, L. et al. CREB3L1 and PTN expressions correlate with prognosis of brain glioma patients. v. 0, n. March, p. 1–8, 2018a.

LIU, L. qiang et al. CREB3L1 and PTN expressions correlate with prognosis of brain glioma patients. **Bioscience Reports**, v. 38, n. 3, 2018b.

LIU, X. et al. IL-2 Restores T-Cell Dysfunction Induced by Persistent MtbAntigen Stimulation. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. October, p. 1–12, 2019.

LIU, Y. et al. LMO2 attenuates tumor growth by targeting the Wnt signaling pathway in breast and colorectal cancer. **Scientific Reports**, v. 6, n. October, p. 1–11, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep36050>>.

LIU, Y.; LIANG, M. Functional role of epigenetic regulation in the development of prenatal programmed hypertension. **Kidney International**, v. 96, n. 1, p. 10–12, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.03.003>>.

LODDENKEMPER, R.; LIPMAN, M.; ZUMLA, A. Clinical Aspects of Adult Tuberculosis. p. 1–25, 2016.

LU, D. Epigenetic modification enzymes: catalytic mechanisms and inhibitors. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 3, n. 3, p. 141–149, 2013.

LU, Y. et al. Bioinformatics analysis of microRNA expression between patients with and without latent tuberculosis infections. **Experimental and Therapeutic Medicine**, p. 3977–3988, 2019.

LV, J. et al. TLR4-NOX2 axis regulates the phagocytosis and killing of Mtbby macrophages. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2017.

MACLEAN, E. et al. A systematic review of biomarkers to detect active tuberculosis. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 5, p. 748–758, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41564-019-0380-2>>.

MAERTZDORF, J. et al. MtbInvasion of the Human lung: First contact. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. JUN, p. 1–12, 2018.

MAITRA, A. et al. Cell wall peptidoglycan in Mycobacterium tuberculosis: An Achilles ' heel for the TB-causing pathogen. n. June, p. 548–575, 2019.

MANDELL, M. A. et al. Correction : TRIM17 contributes to autophagy of midbodies while actively sparing other targets from degradation TRIM17 contributes to autophagy of midbodies while actively sparing other targets from degradation. 2017.

MANOJ, E. M.; SRIGRISHNA, R.; RAGUNATHAN, M. K. Hepatic tuberculosis presenting with extreme hyperferritinemia masquerading as adult-onset Stills disease: A case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 6, n. 1, p. 1, 2012. Disponível em: <???.>.

MANSOOR, S.; KUPPERMANN, B. D.; KENNEY, M. C. Intraocular sustained-release delivery systems for triamcinolone acetonide. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 4, p. 770–784, 2009.

MARKUS, H. S. et al. Evidence HDAC9 Genetic Variant Associated With Ischemic Stroke Increases Risk via Promoting Carotid Atherosclerosis. p. 1220–1225, 2013.

MARTINEZ, A. N.; MEHRA, S.; KAUSHAL, D. Role of Interleukin 6 in Innate Immunity to MtbInfection. v. 207, p. 1253–1261, 2013.

MATHEMA, B. et al. Drivers of Tuberculosis Transmission. **Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. Suppl 6, p. S644–S653, 2017.

MAY, R. C.; MACHESKY, L. M. Phagocytosis and the actin cytoskeleton. n. June 2014, 2001.

MCMULLAN, G. S.; LEWIS, J. H. Tuberculosis of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. **Microbiology Spectrum**, v. 5, n. 1, p. 1–41, 2017.

MECHAL, Y. et al. Evaluation of GeneXpert MTB / RIF system performances in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. p. 1–8, 2019.

MEENA, M. et al. Primary/local hepatic tuberculosis without dissemination. **BMJ**



**Case Reports**, v. 2015, p. 2–4, 2015.

MIGGIANO, R.; RIZZI, M.; FERRARIS, D. M. Mtbpathogenesis, infection prevention and treatment. **Pathogens**, v. 9, n. 5, p. 10–13, 2020.

MIKULAK, J. et al. Hepatic natural killer cells: Organ-specific sentinels of liver immune homeostasis and physiopathology. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. APR, p. 1–12, 2019.

MILLS, J. W. et al. Extensive Mycobacterium bovis BCG infection of liver parenchymal cells in immunocompromised mice. **Infection and Immunity**, v. 69, n. 5, p. 3175–3180, 2001.

MINEMURA, M.; TAJIRI, K.; SHIMIZU, Y. Liver involvement in systemic infection. **World Journal of Hepatology**, v. 6, n. 9, p. 632–642, 2014.

MÖLLER, M. et al. Genetic Resistance to MtbInfection and Disease. **Frontiers in immunology**, v. 9, n. September, p. 2219, 2018.

MOREIRA, J. D. et al. Functional Inhibition of Host Histone Deacetylases ( HDACs ) Enhances in vitro and in vivo Anti-mycobacterial Activity in Human Macrophages and in Zebrafish. v. 11, n. February, p. 1–16, 2020.

MUSTAFA, T. et al. A mouse model for slowly progressive primary tuberculosis. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 50, n. 2, p. 127–136, 1999.

NARANBHAI, V. et al. Distinct Transcriptional and Anti-Mycobacterial Profiles of Peripheral Blood Monocytes Dependent on the Ratio of Monocytes : Lymphocytes. **EBIOM**, v. 2, n. 11, p. 1619–1626, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.027>>.

NEEFJES, J.; THOLE, J.; YOUNG, D. Coronin is involved in uptake of Mycobacterium bovis BCG in human macrophages but not in phagosome maintenance. v. 3, 2001.

NGUYEN, L. Antibiotic resistance mechanisms in M. tuberculosis: an update. v. 90, n. 7, p. 1585–1604, 2017.

NORAZMI, M. N. Phagocytic activity and pro-inflammatory cytokines production by the murine macrophage cell line J774A . 1 stimulated by a recombinant BCG ( rBCG ) expressing the MSP1-C of Plasmodium ... Phagocytic activity and pro-inflammatory cytokines production by th. n. December, 2010.

NUSSE, R.; CLEVERS, H. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. **Cell**, v. 169, n. 6, p. 985–999, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.016>>.

O’GARRA, A.; BRITTON, W. J. **Cytokines in Tuberculosis**. [s.l: s.n.]

OLIVEIRA, G. P. De et al. Special article Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis – 2001 – 2010. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 2, p. 218–233, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.01.005>>.

ONDOV, B. D. et al. Efficient mapping of Applied Biosystems SOLiD sequence data to a reference genome for functional genomic applications. **Bioinformatics**, v. 24, n. 23, p. 2776–2777, 2008.

ONIX J CANTRES-FONSECA, WILLIAM RODRIGUEZ-CINTRÓN, F. D. O.-A. and S. B.-C. Extra Pulmonary Tuberculosis: An Overview. **Intech**, v. 32, n. July, p. 137–144, 2013. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/trends-in-telecommunications-technologies/gps-total-electron-content-ec-prediction-at-ionosphere-layer-over-the-equatorial-region%0AInTec%0Ahttp://www.asociatiamhc.ro/wp-content/uploads/2013/11/Guide-to-Hydropower.pdf>>.

OREKHOV, A. N. et al. Monocyte differentiation and macrophage polarization. v. 4, 2019.

ORME, I. M.; BASARABA, R. J. The formation of the granuloma in tuberculosis infection. **Seminars in Immunology**, v. 26, n. 6, p. 601–609, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.009>>.

OTTENHOFF, T. H. M.; KUMARARATNE, D.; CASANOVA, J. Novel human immunodeficiencies reveal the essential role of type-1 cytokines in immunity to intracellular bacteria. **Immunology**, v. 19, n. 11, p. 491–494, 1998.

P.B. DANIELSON, B. S. P. The Cytochrome P450 Superfamily: Biochemistry, Evolution and Drug Metabolism in Humans. **Current Drug Metabolism**, v. 3, n. 6, p. 561–597, 2005.

PAHARI, S. et al. Reinforcing the functionality of mononuclear phagocyte system to control tuberculosis. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. FEB, 2018.

PAI, M. et al. Tuberculosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, 2016.

PANDEY, A. K.; SASSETTI, C. M. Mycobacterial persistence requires the utilization of host cholesterol. v. 2008, 2008.

PANIGRAHI, P. Probiotic bacteria change Escherichia coli-induced gene expression in cultured colonocytes: Implications in intestinal pathophysiology. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 47, p. 6370, 2007.

PARK, J. et al. Functional methylome analysis of human diabetic kidney disease Graphical abstract Find the latest version : Functional methylome analysis of human diabetic kidney disease. v. 4, n. 11, 2019.

PARSAK, C. K. et al. Isolated Hepatic Tuberculosis Presenting as Cystic-Like and Tumour-Like Mass Lesions. **Case Reports in Gastroenterology**, v. 2, n. 1, p. 18–21, 2008.

PATHAK, A. N. “ In-Silico Design and Analysis of CYR1- A Putative Gene / Protein Involved in Neuroendocrine Tumors . ”. v. II, n. 11, p. 14221–14234, 2015.

PERRI, F. et al. Epigenetic control of gene expression : Potential implications for cancer treatment. **Critical Reviews in Oncology / Hematology**, v. 111, p. 166–172, 2017.

PIERRE, W. C. et al. Alteration of the brain methylation landscape following postnatal inflammatory injury in rat pups. **FASEB Journal**, v. 34, n. 1, p. 432–445, 2020.

POLLARD, B. J.; KITCHEN, G. Bones and Joints Tuberculosis. **Handbook of Clinical Anaesthesia, Fourth Edition**, n. March 2007, p. 225–242, 2017.

POORAN, A. et al. IL-4 subverts mycobacterial containment in Mtb-infected human macrophages. p. 1–13, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02242-2018>>.

PRADHAN, G.; SHRIVASTVA, R.; ALERTS, E. Mycobacterial PknG Targets the Rab711 Signaling Pathway To Inhibit Phagosome – Lysosome Fusion. 2021.

PRADOS-ROSALES, R. et al. Mycobacteria release active membrane vesicles that modulate immune responses in a TLR2-dependent manner in mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 4, p. 1471–1483, 2011.

PRASANNA, A.; NIRANJAN, V. Classification of MtbDR , MDR , XDR Isolates and Identification of Signature Mutation Pattern of Drug Resistance. v. 15, n. 4, p. 261–268, 2019.

PYM, A. S. et al. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines Mycobacterium bovis BCG and Mycobacterium microti. **Molecular Microbiology**, v. 46, n. 3, p. 709–717, 2002.

QIN, J. et al. Histone Modifications and their Role in Colorectal Cancer. **Pathology and Oncology Research**, v. 26, n. 4, p. 2023–2033, 2020.

QUEIROZ, A.; RILEY, L. W. Bacterial immunostat: Mtb lipids and their role in the host immune response. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 1, p. 9–18, 2017.

QUEVAL, C. J. et al. Mtb Controls Phagosomal Acidification by Targeting CISH-Mediated Signaling. **Cell Reports**, v. 20, n. 13, p. 3188–3198, 2017.

RACANELLI, V.; REHERMANN, B. The liver as an immunological organ. **Hepatology**, v. 43, n. 2 SUPPL. 1, 2006.

RAGHURAMAN, S. et al. The Emerging Role of Epigenetics in Inflammation and Immunometabolism. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 27, n. 11, p. 782–795, 2016.

RAJ, A. et al. Comparative evaluation of several gene targets for designing a Multiplex-PCR for an early diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. **Yonsei Medical Journal**, v. 57, n. 1, p. 88–96, 2016.

RAJAGOPALA, S. et al. Latent Mtb Infection in liver transplant recipients-

Controversies in current diagnosis and management. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 1, n. 1, p. 34–37, 2011. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0973-6883\(11\)60120-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0973-6883(11)60120-5)>.

RAJAN, P. K. et al. The role of histone acetylation-/methylation-mediated apoptotic gene regulation in hepatocellular carcinoma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 1–21, 2020.

RATNAM, S. et al. Hormonal Regulation of Cystathionine  $\beta$ -Synthase Expression in Liver \*. v. 277, n. 45, p. 42912–42918, 2002.

RAY, A. Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview. **MOJ Immunology**, v. 4, n. 2, 2016.

REAMON-BUETTNER, S. M. et al. Transcriptomic analysis reveals priming of the host antiviral interferon signaling pathway by bronchobini® resulting in balanced immune response to rhinovirus infection in mouse lung tissue slices. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 9, 2019.

REFAELI, Y. et al. Interferon  $\gamma$  is required for activation-induced death of T lymphocytes. **Journal of Experimental Medicine**, v. 196, n. 7, p. 999–1005, 2002.

REIS-SANTOS, B. et al. Tuberculosis in Brazil and cash transfer programs: A longitudinal database study of the effect of cash transfer on cure rates. **PLoS ONE**, v. 14, n. 2, p. 1–18, 2019.

RITCHIE, M. E. et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. **Nucleic acids research**, v. 43, n. 7, p. e47, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605792>><<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4402510>>.

ROHDE, K. et al. Mtb and the environment within the phagosome. v. 219, p. 37–54, 2007.

ROSANNA, D. P.; SALVATORE, C. Reactive Oxygen Species , Inflammation , and

Lung Diseases. n. Xd, p. 3889–3900, 2012.

ROWLEY, J. W. et al. Genome-wide RNA-seq analysis of human and mouse platelet transcriptomes. **Blood**, v. 118, n. 14, p. 101–112, 2011.

SAINI, V. et al. Hydrogen sulfide stimulates Mtbrespiration, growth and pathogenesis. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1–17, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-14132-y>>.

SANCHES, I.; CARVALHO, A.; DUARTE, R. Who are the patients with extrapulmonary tuberculosis? **Revista Portuguesa de Pneumologia** , v. 21, n. 2, p. 90–93, 2015.

SANTOS, J. M. P. D. C. D. S.-M. A. C. D. V. T. A. N. Effect of triamcinolone in keloids morphological changes and cell apoptosis. v. 42, n. 3, p. 171–174, 2015.

SARAO, V.; VERITTI, D.; LANZETTA, P. Triamcinolone Acetonide for the Treatment of Diabetic Macular Oedema. **European Ophthalmic Review**, v. 06, n. 01, p. 28, 2012.

SCANGA, C. A. et al. MyD88-Deficient Mice Display A Profound Loss in Resistance to MtbAssociated with Partially Impaired Th1 Cytokine and Nitric Oxide Synthase 2 Expression. **Infection and Immunity**, v. 72, n. 4, p. 2400–2404, 2004.

SCANGA, C. A.; FLYNN, J. L. Modeling Tuberculosis in Nonhuman Primates. n. 3, p. 1–16, 2014.

SCHAUM, N. et al. Single-cell transcriptomics of 20 mouse organs creates a Tabula Muris. **Nature**, v. 562, n. 7727, p. 367–372, 2018.

SEILER, P. et al. Limited mycobacterial infection of the liver as a consequence of its microanatomical structure causing restriction of mycobacterial growth to professional phagocytes. **Infection and Immunity**, v. 69, n. 12, p. 7922–7926, 2001.

SELVARAJ, P. et al. CCL5 (RANTES) gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis patients of south India. **International Journal of Immunogenetics**, v. 38, n. 5, p. 397–402, 2011.

SENGUPTA, S. et al. MtbEsxL inhibits MHC-II expression by promoting hypermethylation in class-II transactivator loci in macrophages. **Journal of Biological Chemistry**, v. 292, n. 17, p. 6855–6868, 2017.

SHAH, J. A. et al. Human TOLLIP Regulates TLR2 and TLR4 Signaling and Its Polymorphisms Are Associated with Susceptibility to Tuberculosis. **The Journal of Immunology**, v. 189, n. 4, p. 1737–1746, 2012.

SHAH, N. et al. A crowdsourcing approach for reusing and meta-analyzing gene expression data. **Nature Biotechnology**, v. 34, n. 8, p. 803–806, 2016.

SHARMA, D.; KC, S.; JAISI, B. Prevalence of Tuberculosis in Patients with Liver Cirrhosis. **Journal of Nepal Health Research Council**, v. 15, n. 3, p. 264–267, 2018.

SHERMAN, D. R. et al. MtbH37Rv:ΔRD1 is more virulent than M. bovis Bacille Calmette-Guérin in long-term murine infection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 190, n. 1, p. 123–126, 2004.

SIGAL, G. B. et al. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial. **EBioMedicine**, v. 25, p. 112–121, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.10.018>>.

SILVA, D. R. et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. v. 44, n. 2, p. 145–152, 2018.

SM BEHAR, CJ MARTIN, MG BOOTY, T NISHIMURA, X ZHAO, H GAN, M DIVANGAHI, H. R. Apoptosis is an innate defense function of macrophages against Mycobacterium tuberculosis. **Mucosal Immunology**, v. 4, n. 3, p. 279–287, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/mi.2011.3>>.

SON, C. G. et al. Database of mRNA gene expression profiles of multiple human organs. **Genome Research**, v. 15, n. 3, p. 443–450, 2005. Disponível em: <<http://genome.cshlp.org/content/15/3/443.abstract>>.

SONESON, C.; DELORENZI, M. Comparison of Differential Expression Analysis. 2013.

SOOD, R.; KAMIKUBO, Y.; LIU, P. Role of RUNX1 in hematological malignancies. **Blood**, v. 129, n. 15, p. 2070–2082, 2017.

SUBBIAN, S. et al. Spontaneous Latency in a Rabbit Model of Pulmonary Tuberculosis. **AJPA**, v. 181, n. 5, p. 1711–1724, 2012.

SUDHA, S. Tuberculosis diagnosis - An overview to the conventional diagnostic methodology and need for nanodiagnosis. **International Journal of Medical Engineering and Informatics**, v. 8, n. 1, p. 27–40, 2016.

SURGERY, M. HDAC8 , A Potential Therapeutic Target , Regulates Proliferation and Differentiation of Bone Marrow Stromal Cells in Fibrous Dysplasia. p. 148–161, 2019.

TAKAHASHI, K. Influence of bacteria on epigenetic gene control. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 71, n. 6, p. 1045–1054, 2014.

TAMGUE, O. et al. Differential targeting of c-Maf, Bach-1, and Elmo-1 by microRNA-143 and microRNA-365 promotes the intracellular growth of Mtb in alternatively IL-4/IL-13 activated macrophages. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. MAR, p. 1–16, 2019.

THOBAKGALE, C. et al. Interleukin 1-beta (IL-1 $\beta$ ) production by innate cells following TLR stimulation correlates with TB recurrence in ART-treated HIV infected patients. v. 74, n. 2, p. 213–220, 2018.

TROWBRIDGE, J. M.; GALLO, R. L. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. **Glycobiology**, v. 12, n. 9, p. 117R–125R, 2002. Disponível em: <<https://academic.oup.com/glycob/article-lookup/doi/10.1093/glycob/cwf066>>.

TUMORS, N. “ In-Silico Design and Analysis of CYR1- A Putative Gene / Protein Involved in “ In-Silico Design and Analysis of CYR1- A Putative Gene / Protein Involved in Neuroendocrine Tumors . ”. n. November, 2018.

TURNER, M. D. et al. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**, v. 1843, n. 11, p. 2563–2582, 2014. Disponível em:



<<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.05.014>>.

UHLEN, M. et al. Transcriptomics resources of human tissues and organs. **Molecular Systems Biology**, v. 12, n. 4, p. 862–862, 2016.

VAN CREVEL, R. et al. Innate immune recognition of mycobacterium tuberculosis. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2011, n. June 2014, 2011.

VELLANKI, R. N.; ZHANG, L.; VOLCHUK, A. OASIS/CREB3L1 Is Induced by Endoplasmic Reticulum Stress in Human Glioma Cell Lines and Contributes to the Unfolded Protein Response, Extracellular Matrix Production and Cell Migration. **PLoS ONE**, v. 8, n. 1, 2013.

VERMA, D. et al. Anti-mycobacterial activity correlates with altered DNA methylation pattern in immune cells from BCG-vaccinated subjects. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-12110-2>>.

VERMA, R.; PATIL, T. B.; LALLA, R. Disseminated tuberculosis manifesting as pulmonary, meningeal and spinal tuberculosis in an immunocompetent patient. **BMJ Case Reports**, n. December, 2012.

VERZA, M. et al. Genomic epidemiology of Mtb in Santa Catarina , Southern Brazil. **Scientific Reports**, p. 1–11, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-69755-9>>.

VICTORIA M. RICHON\*†,STEPHANE EMILIANI‡§,ERIC VERDIN‡§,Yael WEBB¶,RONALD BRESLOW¶, RICHARD A. RIFKIND\*, A. P. A. M. A class of hybrid polar inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases. v. 95, n. March, p. 3003–3007, 1998.

VILLASEÑOR, T. et al. Activation of the Wnt pathway by Mycobacterium tuberculosis: A Wnt-Wnt Situation. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. FEB, p. 1–16, 2017.

VINCENT R. TATCO, M. M. A. M.-S. and J. A. U. The Many Faces of Hepatic Tuberculosis. **WFPI TB Corner**, v. 1, n. November, p. 1–6, 2015. Disponível em: <<http://www.wfpiweb.org/Portals/7/Outreach/Hepatic-TB-Imaging.pdf>>.

VINCI, M. C. Sensing the Environment: Epigenetic Regulation of Gene Expression. **Journal of Physical Chemistry & Biophysics**, v. S3, n. 01, p. 1–6, 2014.

VITALE, L. et al. Cysteine and tyrosine-rich 1 (CYR1), a novel unpredicted gene on human chromosome 21 (21q21.2), encodes a cysteine and tyrosine-rich protein and defines a new family of highly conserved vertebrate-specific genes. **Gene**, v. 290, n. 1–2, p. 141–151, 2002.

WAKIM, K. G. Physiology of the liver. **The American Journal of Medicine**, v. 16, n. 2, p. 256–271, 2017.

WANG, R. et al. Persistent Mtb infection in mice requires PerM for successful cell division. **eLife**, v. 8, p. 1–21, 2019.

WANG, X. The prognostic value of differentially expressed CYP3A subfamily members for hepatocellular carcinoma. p. 1713–1726, 2018.

WANG, Z. et al. Meta-analysis of human gene expression in response to Mtb infection reveals potential therapeutic targets. **BMC Systems Biology**, v. 12, n. 1, p. 1–18, 2018.

WARNES, G. et al. Package 'gtools'. n. June 2016, 2005.

WEAVER, I. C. G. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. **Nature Neuroscience**, v. 7, n. 8, p. 847–854, 2004.

WEAVER, I. C. G. Genomics, Proteomics, and the Nervous System. v. 2, n. November 2011, 2011. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-7197-5>>.

WHITLOW, E.; MUSTAFA, A. S.; HANIF, S. N. M. An overview of the development of new vaccines for tuberculosis. **Vaccines**, v. 8, n. 4, p. 1–13, 2020.

WHO, 2020. **Global tuberculosis report 2020. World Health Organization; 2020.** [s.l: s.n.]v. 4

WIECZOREK, G. et al. Quantitative DNA methylation analysis of FOXP3 as a new method for counting regulatory T cells in peripheral blood and solid tissue. **Cancer**

**Research**, v. 69, n. 2, p. 599–608, 2009.

WINCHESTER, B. Lysosomal metabolism of glycoproteins. **Glycobiology**, v. 15, n. 6, p. 1–15, 2005.

WONGCHANA, W. et al. Notch signaling regulates the responses of lipopolysaccharide-stimulated macrophages in the presence of immune complexes. **PLoS ONE**, v. 13, n. 6, p. 1–20, 2018.

WU, Z. et al. Diagnosis and treatment of hepatic tuberculosis: Report of five cases and review of literature. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 6, n. 9, p. 845–850, 2013.

XIE, P. TRAF molecules in cell signaling and in human diseases. **Journal of Molecular Signaling**, v. 8, n. 1, p. 1, 2013. Disponível em: <Journal of Molecular Signaling>.

XU, X. et al. Human and mouse microarrays-guided expression analysis of membrane protein trafficking-related genes in MDCK cells, a canine epithelial model for apical and basolateral differential protein targeting. **Biochimie Open**, v. 4, p. 119–126, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopen.2017.04.002>>.

YANG, H.; LU, S. COVID-19 and tuberculosis. [s.d.]

YANG, Y. et al. Myosin VIIB from *Drosophila* is a high duty ratio motor. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 37, p. 32061–32068, 2005.

YASEEN, I. et al. Histone methyltransferase SUV 39H1 participates in host defense by methylating mycobacterial histone-like protein HupB. **The EMBO Journal**, v. 37, n. 2, p. 183–200, 2018.

ZHAI, W. et al. The Immune Escape Mechanisms of *Mycobacterium Tuberculosis*. 2019.

ZHANG, L. et al. Impaired autophagy triggered by HDAC9 in mesenchymal stem cells accelerates bone mass loss. v. 6, p. 1–16, 2020.

ZHANG, N. et al. Keratin 23 promotes telomerase reverse transcriptase expression

and human colorectal cancer growth. **Nature Publishing Group**, v. 8, n. 7, p. e2961-11, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2017.339>>.

ZHANG, X. et al. Interaction between p53 and Ras signaling controls cisplatin resistance via HDAC4- and HIF-1  $\alpha$  -mediated regulation of apoptosis and autophagy. v. 9, n. 4, 2019.

ZHOU, N. et al. RUNX proteins desensitize multiple myeloma to lenalidomide via protecting IKZFs from degradation. **Leukemia**, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41375-019-0403-2>>.

ZHOU, X. et al. Cloning and characterization of a histone deacetylase , HDAC9. 2001.

ZILLE, A. I. et al. Social determinants of pulmonary tuberculosis in Brazil : an ecological study. p. 1–9, 2019.