

IMUNOLOŠKI ASPEKTI TUBERKULOZE U DJECE

NEDA ABERLE, MILIVOJ BORANIĆ*

Mikobakterij tuberkuloze pobuđuje imunoreakciju staničnog tipa. Klice koje u pluća dođu kapljičnom infekcijom fagocitiraju alveolarni makrofazi te klice dospiju u njihove fagosome. Zaraženi makrofazi izlučuju TNF α kojima stimuliraju sami sebe pa se fagosomi stapaju s lizosomima i lizosomski enzimi uništavaju fagocitirane mikobakterije. Mikobakteriji su međutim vrlo otporni jer imaju hidrofobnu ovojnica građenu od dugolančanih masnih kiselina, a osim toga sposobni su ograničiti svoj metabolizam i svojim proizvodima spriječiti stapanje fagosoma i lizosoma. Stoga mogu u makrofazima preživjeti vrlo dugo, čak godinama, i prouzročiti bolest ako imunosna obrana organizma oslabi, primjerice zbog pothranjenosti ili drugih nepovoljnih uvjeta. Mikobakterijski peptidni antigeni predočuju se limfocitima T u sklopu MHC antigena klase I i II, a lipidni se antigeni predočuju u sklopu molekula CDI (koje su srodne sustavu MHC). Predočavanje antigena te senzibilizacija i prolifracija limfocita T zbivaju se poglavito u regionalnim (hilusnim) limfnim čvorovima koji se zato povećavaju. Senzibilizirani CD4⁺ T-limfociti izlučuju IFN γ kojim potiču makrofage na učinkovitiju destrukciju fagocitiranih klica, a CD8⁺ T-limfociti izlučuju enzime perforine i granzime kojima ubijaju makrofage i klice koje se u njima nalaze. Djeca su osjetljiva na infekciju mikobakterijama zbog nedovoljne razvijenosti imunosne obrane. Imunizacija BCG-om ne pruža zaštitu od tuberkuloze, izuzevši tuberkulozni meningitis. Intenzivno istražuju nova cjepiva, primjerice acelularna cjepiva koja sadrže bitne antigene M. tuberculosis, rekombinantni BCG s ugrađenim genima koji pobuđuju ključne subpopulacije limfocita T te virusni vektori za unos mikobakterijskih antigena.

Deskriptori: M. TUBERCULOSIS, TUBERKULOZA, DIJETE, IMUNOST, MAKROFAZI, LIMFOCITI T, BCG, CIJEPLJENJE

Uvodne napomene

Tuberkuloza je sve veći zdravstveni problem u svijetu, ne samo u siromašnim zemljama Azije i Afrike i u zemljama u razvoju, već i u razvijenim zemljama (1). Širenju tuberkuloze pogoduju nepovoljne socioekonomske prilike, ratovi, deterioracija zdravstvene skrbi u mnogim dijelovima svijeta, pandemija AIDS-a, migracije stanovništva iz siromašnih zemalja u razvijene, neadekvatno liječenje i razvoj rezistentnih sojeva. Procjenjuje se da je tuberkulozom zaraženo dvije milijarde ljudi, tj. trećina svjetskog pučanstva. Premda se aktivna bolest razvija svega u 5-10% zaraženih osoba, od tuberkuloze umire oko tri milijuna ljudi na godinu. Tuberkuloza je važan javnozdravstveni

problem i u nas. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo ukupna prevalencija tuberkuloze u Hrvatskoj bila je 1982. godine 81 na 100000 stanovnika, u 1992. godini 46 na 100000 i u 2002. godini 33 na 100000 stanovnika. U dječjoj populaciji, prevalencija tuberkuloze bila je 6,3 na 100000 djece u dobi od 0 do 4 godine, 7,6 na 100000 djece u dobi 5-9 godina i 12,7 na 100000 djece u dobi 10-14 godina (2).

Cijepljenje oslabljenim klicama mikobakterija tuberkuloze (BCG-om) koje se počelo provoditi dvadesetih godina prošlog stoljeća ne zaustavlja širenje tuberkuloze. Sustavna epidemiološka istraživanja provedena pod okriljem Svjetske zdravstvene organizacije pokazala su da cijepljenje BCG-om pruža zaštitu od tuberkuloznog meningitisa u djece, ali ne sprečava obolijevanje adolescenata i odraslih osoba od plućne tuberkuloze. Stoga se intenzivno istražuju nova cjepiva (3). U ovom pregledu osvijetlit ćemo bitne značajke imunoreakcije na miko-

bakterij tuberkuloze te ukratko opisati nova cjepiva.

Opće značajke imunoreakcije na mikobakterij tuberkuloze

Velika rasprostranjenost infekcije mikobakterijama tuberkuloze posljedica je njihove otpornosti prema imunoreakciji domaćina. Mikobakteriji su intracelularni paraziti i žive u makrofazima pobuđujući imunoreakciju staničnog tipa u kojoj sudjeluju makrofazi, dendritične stanice i limfociti T (4). Uspješna imunoreakcija rezultira smrću zaraženih stanica zajedno s mikobakterijama, a neuspješna-nakon latencije koja može trajati godinama-stvaranjem granuloma, destrukcijom tkiva i rasapom klica.

Mikobakteriji dopijevaju u organizam najčešće kapljičnom infekcijom te ih u plućima fagocitiraju alveolarni makrofazi. Fagocitozu pobuđuje vezanje mikobakterija za Toll-receptore te za imunoglobulinske i komplementne receptore

*Odjel za dječje bolesti
Opća bolnica "Dr. J. Benčević"

Adresa za dopisivanje:
doc. dr. sc. Neda Aberle
Opća bolnica "Dr. J. Benčević"
35000 Slavonski Brod, A. Štampora 42

makrofaga. U regionalnim (hilusnim) limfnim čvorovima mobiliziraju se i proliferiraju senzibilizirani limfociti T koji zatim u plućnom tkivu pobude stvaranje granulomatoznih čvorića sastavljenih od zaraženih makrofaga, limfocita i epitelioidnih stanica. Mikobakteriji mogu biti u granulomskom tkivu uništeni, a mogu i preživjeti te prouzročiti sekundarnu infekciju. To se dogodi kada/ako opća imunoreaktivnost domaćina oslabi, primjerice zbog malnutricije, stresa, kronične bolesti, infekcije HIV-om i sl. Misli se da vezanje mikobakterija za Toll-receptore i imunoglobulinske molekule na staničnoj membrani makrofaga pobuđuje učinkovitu imunoreakciju koja će rezultirati destrukcijom mikobakterija, dok vezanje za komplementne receptore pobuđuje reakciju koja nije učinkovita tako da fagocitirane klice prežive (1, 4, 5).

U fagocitima se mikobakteriji nalaze u fagosomima. Tu su izloženi djelovanju reaktivnih radikala kisika i dušika te litičkim enzimima kojima se fagosomi ispune nakon stapanja s lizosomima. Sintezu radikala i stvaranje fagolizosoma, dakle aktivaciju makrofaga, pobuđuju dva interleukina: interferon gama ($IFN\gamma$) i faktor tumorske nekroze ($TNF\alpha$). Interferon gama izlučuju senzibilizirani limfociti T u dodiru sa zaraženim makrofazima, a $TNF\alpha$ izlučuju sami makrofazi u obliku autokrine stimulacije (1, 4).

Svojstva mikobakterija

Opstanak mikobakterija u makrofazima unatoč pogubnom djelovanju reaktivnih radikala i enzima može se uvelike pripisati otpornosti njihove stijenke koja je građena od dugolančanih masnih kiselina i glikolipida. U nepovoljnim se uvjetima metabolizam mikobakterija usmjerava na razgradnju lipida i usporava, a kao akceptor protona služi dušik umjesto kisika (4).

Metaboliti mikobakterija sprečavaju dozrijevanje fagosoma i njihovu fuziju s lizosomima. Zato se antimikrobni aparat makrofaga ne može u potpunosti aktivirati unatoč poticajnom djelovanju interleukina $IFN\gamma$ i $TNF\alpha$. U "nezrelim", nedovoljno aktivnim fagosomima mikobakteriji lakše i dulje preživljavaju (1, 4, 5).

Neki bjelančevinski proizvodi mikobakterija otporni su na razgradnju u proteasomima (staničnim organelama koje razgrađuju proteinske makromolekule), štoviše, ograničavaju proteasomsku aktivnost. Tako se smanjuje sposobnost makrofaga da limfocitima T predoče mikobakterijske peptide u sklopu MHC molekula. Prisutnost mikobakterija u makrofazima smanjuje izlučivanje interleukina koji pokreću i održavaju imunoreakciju (1, 4, 5).

Važan mehanizam kojim se mikobakteriji štite od imunoreakcije domaćina jest i njihova sposobnost da mijenjaju antigeničnost, za što im služi velik broj adaptacijskih gena (v. kasnije). Osim toga, dodir s mikobakterijskim antigenima može u limfocitima T pokrenuti mehanizam programirane stanične smrti (apoptoze), što oslabljuje imunoreakciju domaćina (1).

Uloga limfocita T u imunoreakciji na mikobakterij tuberkuloze

Za učinkovitu imunoreakciju protiv mikobakterija bitna je aktivacija citotoksičnog oblika imunosti (1, 4). Taj oblik imunosti ostvaruju pomagački $CD4^+$ limfociti T tipa 1 (T_H1) te citotoksični T-limfociti $CD8^+$ i $CD4^+CD8^-$. Naprotiv, pomagački limfociti tipa 2 (T_H2) pokreću humoralni oblik imunosti koji nije učinkovit protiv mikobakterija. Usmjeravanje limfocita u tip T_H1 zbiva se pod utjecajem interleukina IL-2 i IL-12 te interferona $IFN\gamma$, a u tip 2 pod utjecajem interleukina IL-4, IL-5 i IL-13. U mikrookružju zaraženih makrofaga obično prevladava spektar interleukina koji pomažu diferencijaciju limfocita T u smjeru T_H1 te se razvija otpornost prema mikobakterijima. Usmjeravanje prema T_H2 i stvaranje specifičnih IgE smanjuje otpornost prema mikobakterijima i pogoduje stvaranju kavitacija. Takvo se usmjeravanje po svojoj prilici događa kod masivnih infekcija mikobakterijima.

Proteinski a THT Mikobakterijski antigeni koji se oslobađaju razgradnjom mikobakterija u fagolizosomima vežu se u endoplazmatskom retikulu za MHC-antigene klase II, transportiraju na staničnu membranu i ondje predočavaju $CD4^+$ T-limfocitima. Senzibilizirani i pobuđe-

ni $CD4^+$ limfociti T izlučuju $IFN\gamma$ i tako aktiviraju makrofage (v. ranije). Dio mikobakterijskih proteinskih antigena dospjeva u međustanični prostor u vezikulama koje se otkidaju od fagosoma. Njih prihvaćaju dendritične stanice, predađu, vežu za MHC-antigene klase II i također predočavaju $CD4^+$ T-limfocitima (1, 4).

Mikobakterijski proteini koji dopijaju u citoplazmu makrofaga razgrađuju se u proteasomima, staničnim organelama čija je zadaća razgrađivati unutarstanične proteinske molekule. Peptidni fragmenti razgrađenih mikobakterijskih proteina vežu se za MHC-antigene klase I i u sklopu tih molekula predočavaju na staničnoj membrani citotoksičnim $CD8^+$ T-limfocitima. Ti limfociti također izlučuju $IFN\gamma$ i tako aktiviraju makrofage, ali osim toga oslobađaju perforine i granzime - proteolitičke enzime koji oštećuju staničnu membranu makrofaga te se makrofazi raspadnu. Pritom propadnu i mikobakteriji jer perforini i granzimi oštećuju i njih. Drugi način propadanja zaraženih makrofaga jest programirana stanična smrt, apoptoza. Vezanje senzibiliziranih limfocita T na zaraženi makrofag daje signal koji zaustavlja metaboličke procese u jezgri i citoplazmi te stanica involuira. U mrtvim stanicama propadaju i mikobakteriji (1).

Lipidni i glikolipidni antigeni mikobakterija ne predočavaju se limfocitima T u sklopu MHC-molekula nego u sklopu CD1 molekula (1, 3). Ta je molekulska obitelj slična obitelji MHC molekula klase I, ali nije toliko polimorfna. Molekule sustava CD1 imaju hidrofobni "džep" u kojem predočavaju antigene koji nisu hidrofilni, primjerice lipidne i glikolipidne mikobakterijske antigene. Tako predočeni antigeni pobuđuju poglavito $CD4^+CD8^-$ limfocite T, limfocite T s $\gamma\delta$ -receptorom te manji broj $CD4^+$ i $CD8^+$ limfocita T. Uloga tog oblika imunoreakcije na mikobakterij tuberkuloze nije posve jasna. Pretpostavlja se da $CD4^+CD8^-$ T-limfociti ograničavaju intenzitet lokalne upalne reakcije, a $\gamma\delta$ T-limfociti da štite od masivne infekcije i rasapa mikobakterija (1).

Makrofazi

Kako je rečeno, makrofazi su ključne stanice u imunoreakciji na mikobakterije tuberkuloze. Fagocitiraju mikobakterije, prerađuju njihove antigene i predočavaju ih limfocitima T, aktiviraju sami sebe autokrinim izlučivanjem TNF α , pobuđuju pomagačke i citotoksične limfocite T, dodatno se aktiviraju pod utjecajem njihovih interleukina (IL-2, IL-12, IFN γ), uništavaju mikobakterije u svojim fagolizosomima. Makrofazi zaraženi mikoba-

terijima meta su citotoksičnih limfocita koji perforinima i granzimima oštećuju staničnu membranu te makrofazi te propadaju zajedno s klicama koje su se u njih naselile. Drugi način propadanja zaraženih makrofaga jest programirana stanična smrt, apoptoza. Vežanje senzibiliziranih limfocita T na zaraženi makrofag daje signal koji zaustavlja metaboličke procese u jezgri i citoplazmi te stanica involuira. U apoptotičnim makrofazima mikobakteriji ne mogu preživjeti te propadaju (1, 4).

S druge strane, makrofazi su sijelo i rasadnik živih klica koje na različite načine uspijevaju izbjeći ili izigrati pokušaje domaćina da ih uništi. To je razlog globalne proširenosti infekcije mikobakterijem tuberkuloze.

Granulomi

Pod utjecajem interleukina koje izlučuju senzibilizirani limfociti T stvaraju se oko zaraženih makrofaga karakteristi-

Tablica 1.

Nedostaci BCG-a i pravci razvoja novih vakcina

Table 1

Shortcomings of BCG and directions of development of new vaccines

Nedostaci BCG-a Shortcomings of BCG	Moguća rješenja Possible solutions
BCG ne izražava bitne antigene <i>M. tuberculosis</i> BCG does not express essential antigens of <i>M. tuberculosis</i>	rekombinantni BCG koji izražava antigene potrebne za učinkovitu imunizaciju recombinant BCG expressing antigens needed for efficient immunization <i>M. tuberculosis</i> iz čijeg su genoma izbačeni patogenični geni (engl. knock-out vaccines) knock-out <i>M. tuberculosis</i> devoid of pathogenic genes acelularna cjepiva koja sadrže specifične antigene <i>M. tuberculosis</i> potrebne za učinkovitu imunizaciju acellular vaccines containing mycobacterial antigens needed for efficient immunization
BCG ne pobuđuje ključne subpopulacije limfocita T BCG does not stimulate key subpopulations of T-lymphocytes	rekombinantni BCG koji proizvodi specifične imunostimulacijske tvari recombinant BCG producing specific immunostimulatory factors cjepiva na bazi specifične mikobakterijske DNA specific mycobacterial DNA vaccines virusni vektori koji u organizam unose mikobakterijske gene bitne za imunogeničnost viral vectors carrying mycobacterial genes required for immunogenicity
okolišni mikobakteriji koji interferiraju s BCG-om environmental mycobacteria interfere with BCG	acelularna cjepiva koja sadrže specifične antigene <i>M. tuberculosis</i> potrebne za učinkovitu imunizaciju acellular vaccines containing mycobacterial antigens needed for efficient immunization virusni vektori koji u organizam unose mikobakterijske gene bitne za imunogeničnost viral vectors carrying mycobacterial genes required for immunogenicity
zaštitni učinak BCG-a gubi se tijekom vremena protective effect of BCG wanes over time	docjepljivanje (engl. booster vaccination) acelularnim ili vektorskim cjepivima booster vaccination with acellular or vector vaccines

čni stanični infiltrati, granulomi. Sadrže multinukleirane stanice koje nastaju stapanjem makrofaga, epiteloidne stanice koje također nastaju od makrofaga te CD4⁺ i CD8⁺ T-limfocite. Središte granuloma je obično nekrotično. Sadrži ostatke propalih stanica i mikroorganizama. Jedna od značajki tuberkuloznih granuloma jest sposobnost pretvorbe 25 (OH)-vitamina D₃ u kalcitriol jer zaraženi makrofazi potaknuti IFN γ stvaraju 1 α -hidrolazu. To pridonosi kalcifikaciji tuberkuloznih žarišta (1).

Genetika mikobakterijske infekcije

Razvoj populacijske genetike, molekularne epidemiologije i genetike mikroorganizama u prošlom desetljeću pokazao je da ishod i tijek mnogih zaraznih bolesti ovisi o genetičkim činiteljima koji određuju osjetljivost ili otpornost organizma prema zaraznim klicama, a s druge strane o genetičkim činiteljima koji određuju virulentnost mikroorganizama i njihovu sposobnost da izbjegnu imunoreakciju domaćina (6).

Primjerice, gen za makrofagni protein 1 koji stoji u svezi s prirodnom imunošću (engl. *natural resistance associated macrophage protein 1*, Nramp1) nadzire otpornost prema *S. typhimurium*, *L. donovani* i *M. bovis*, a gen za gama-interferonski receptor tipa 1 (engl. *interferon- γ receptor type 1*, IFNGR1) stoji u svezi s nekim atipičnim mikobakterijskim infekcijama. Kandidati za tu vrst gena jesu geni za faktore stimulacije kolonija krvotvornih stanica (engl. *colony stimulating factor 1 receptor*, CSF1R), geni za interleukine IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13 i gen za interferonski regulator (eng. *interferon regulatory factor 1*, IRF1). Ti geni nadopunjuju već poznatu ovisnost imunoreaktivnosti o sustavu MHC-gena (6). Genetička varijabilnost zaraznih klica određuje pak njihovu virulenciju, patogeničnost i sposobnost podriivanja ili izigravanja imunoreakcije domaćina. Poznavanje tih svojstava mikroorganizama bitno je za proizvodnju učinkovitih cjepiva (3-5).

Nova cjepiva protiv mikobakterija tuberkuloze

Nekoliko nezavisnih epidemioloških studija pokazalo je da cijepljenje BCG-om ne pruža dovoljnu a ni pouzdanu zaštitu od tuberkuloze (1, 3). Općenito se smatra da cijepljenje štiti od tuberkuloznog meningitisa i (u nekim je populacijama) od progresivne primarne tuberkuloze, ali ne sprečava reaktivaciju postojeće infekcije niti reinfekciju. Epidemiološka zaštita varira u rasponu od 80% do nikakve. Posebno je slaba u tropskim područjima, što se pripisuje izlaganju nepatogenim mikobakterijama u toj životnoj sredini zbog čega se imunoreakcija na antigene BCG-a usmjeruje prema neučinkovitoj imunosti humoralnog (T_H2) tipa (3). Pretpostavlja se, osim toga, da su neki sojevi BCG-a tijekom supkultivacija izgubili izvornu antigeničnost i/ili imunogeničnost pa da stoga daju slabiju zaštitu od mikobakterija tuberkuloze (3).

Popratna pojava cijepjenja BCG-om jest smanjenje dijagnostičke vrijednosti kožne reakcije na PPD. Iz navedenih razloga, a posebno u svjetlu globalnog porasta učestalosti tuberkuloze, intenzivno se istražuju nova cjepiva protiv tuberkuloze. U tablici 1 navedeni su nedostaci BCG-a i pravci razvoja novih vakcina (3).

Osobitosti tuberkuloze u dječjoj dobi

Primarna plućna tuberkuloza nastaje kapljičnom infekcijom pri kihanju, govoru ili pjevanju. Djeca se u pravilu zaraže unutar obitelji, ponajčešće od starijih osoba. Dijete s tuberkulozom pokazatelj je infekcije u užoj okolini, dakle obično u obitelji. Djeca su rijetko izvor infekcije za odrasle osobe. Inkubacijsko razdoblje traje dva do deset tjedana i uglavnom prolazi neupadljivo. Simptomi i znakovi bolesti slabo su izraženi i podmukli, obično su to subfebrilne temperature, noćno znojenje, umor, gubitak teka i tjelesne težine. Oko 50% djece može biti bez ikakvih simptoma. Rijetko postoje jasni respiracijski simptomi i znakovi, nodozni eritem, periferni limfadenitis.

Zbog nezrelosti dječjeg imunosustava, primarna se tuberkulozna infekcija u

djece (pogotovo mlade) obično ne očituje u obliku tipičnog Ghonovog kompleksa kao u odraslih, tj. u obliku primarnog tuberkuloznog žarišta, limfangitisa i regionalnog limfadenitisa. Mogu se vidjeti infiltrati plućnog parenhima, rjeđe destrukcija, a najčešće se viđa povećanje medijastinalnih limfnih čvorova, tzv. hilarna limfadenopatija. Najugroženija su djeca u prvim godinama života.

Bakteriološki nalaz *M. tuberculosis* pozitivan je svega u 20% inficirane djece. (Za pretragu se uzima jutarnji želučani ispirak jer djeca ne znaju iskašljavati nego gutaju bronhalni sekret.) Primarna tuberkuloza ima tendenciju spontanog izlječenja, osobito u djece školske dobi. Neliječena tuberkulozna infekcija dojenčadi i male djece razvija se u bolest unutar jedne do dvije godine u 40-50% inficiranih (7, 8). Rizik za stariju djecu jest oko 15%. Zbog obvezatnog cijepjenja BCG-om, kožna proba PPD-om nije pouzdan pokazatelj infekcije mikobakterijem tuberkuloze. Pozitivnom reakcijom smatra se infiltrat promjera 6-15 mm, a <5 mm negativnom (9). Jako pozitivna reakcija (>20 mm) upućuje na infekciju mikobakterijem, a negativna reakcija ne isključuje infekciju jer može postojati alergija.

Zaključak

Zamah tuberkuloze u svim dijelovima svijeta - kako u nerazvijenim, tako i u razvijenim zemljama, privlači sve veću pozornost javnozdravstvenih službi, epidemiologa, mikrobiologa, farmakologa i imunologa. Proučavaju se socioekonomski i populacijsko - genetički uzroci širenja infekcije mikobakterijom tuberkuloze, istražuju farmakološki aktivne tvari koje će prevladati rezistenciju na postojeće lijekove, upoznaju se genetička svojstva mikobakterija koja određuju njihovu patogenost i antigeničnost, razvijaju nova cjepiva. U svjetlu tog razvoja potrebno je poznavati i specifičnosti imunološkog odnosa između mikobakterija tuberkuloze i zaraženog domaćina.

LITERATURA

1. Rook GAW, Seah G, Ustianowski A. M. tuberculosis: immunology and vaccination. *Eur Respir J* 2001; 17: 537-57.
2. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2002. godinu, 262-4.
3. Agger EM, Andersen P. A novel TB vaccine: towards a strategy based on our understanding of BCG failure. *Vaccine* 2002; 21: 7-14.
4. Kaufman SHE. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nature Rev* 2001; 1: 20-30.
5. Zahrt, TC. Molecular mechanisms regulating persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Microbes and Infection* 2003; 5: 159-67.
6. Blackwell JM. Genetics and genomics in infectious disease susceptibility. *Trends in Molecular Medicine* 2001; 7: 521-6.
7. Kahn EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: Increased need for better methods. *EID* 1995; 1: 1-11.
8. Starke JR, Correa AG. Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 455-77.
9. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Pediatric Society. Childhood tuberculosis: problems in diagnosis and issues in management. *Can J Ped* 1994; 1: 97-100.

Summary

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN

N. Aberle, M. Boranić

Mycobacterium tuberculosis elicits immunoreaction of the cellular type. Bacteria inhaled into the lungs are phagocytosed by alveolar macrophages and reside in phagosomes. Infected macrophages secrete TNF α (autostimulation) that promotes fusion of phagosomes with lysosomes and the destruction of phagocytosed mycobacteria. Mycobacteria, however, resist destruction by their waxy membrane composed of fatty acids as well as by the ability to switch down their metabolic activity and to inhibit the formation of phagolysosomes by means of metabolic products. Thus mycobacteria may survive in macrophages for long periods of time, even for years, and cause disease when/if the immune reactivity of the host decreases because of malnutrition or other stressful conditions. Mycobacterial peptide antigens are presented to T-lymphocytes in the context of class I or II MHC antigens and the lipid ones in the context of CD1 molecules (related to the MHC system). Antigen presentation and sensibilisation and proliferation of T-lymphocytes takes place in regional (hilar) lymph nodes, causing their enlargement. Sensitized CD4⁺ T-lymphocytes secrete IFN γ which stimulates macrophages to destroy ingested bacteria, whereas CD8⁺ T-lymphocytes secrete enzymes perforins and granzymes which kill infected macrophages together with the residing bacteria. Children are susceptible to mycobacterial infection because of incompletely developed immunity. Vaccination with BCG cannot protect from tuberculosis except for the meningitis. New vaccines are being investigated, such as the acellular vaccines containing the most important mycobacterial antigens, or recombinant BCG with built-in genes for the simulation of key T-lymphocyte populations, and viral vector vaccines containing immunogenic mycobacterial antigens.

Descriptors: M. TUBERCULOSIS, TUBERCULOSIS, CHILD, IMMUNITY, MACROPHAGES, T LYMPHOCYTES, BCG, VACCINATION