

ДАЙДЖЕСТ: ТУБЕРКУЛЬОЗ

Мезенхімальні стовбурові клітини як резистентна й імунопривілейована ніша для мікобактерії туберкульозу

N. Jain et al. Журнал Nat. Commun. 16 червня 2020; 11 (1): 3062. ЦіО (doi): 10.1038/s41467-020-16877-3.

Протитуберкульозні препарати, хоч і є дуже потужними *in vitro*, потребують тривалого лікування для боротьби з МБТ *in vivo*. Тут ми повідомляємо, що мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) укривають МБТ, щоб переносити протитуберкульозні препарати. МСК легко поглинають МБТ і дають змогу зменшити ріст мікобактерій, незважаючи на функціональний уроджений шлях дозрівання фагосом. На відміну від резидентів макрофагів, резидент МСК МБТ надзвичайно добре переносить протитуберкульозні препарати – явище, що потребує білків ABCC1, ABCG2 та вакуолярного типу H + ATPases. Окрім того, класичні прозапальні цитокіни інтерферон- γ та фактор некрозу пухлини- α призводять до росту мікобактерій у МСК. Механічно ухилення від лікарських засобів і запальних цитокінів за допомогою резистентної до МСК МБТ залежить від підвищеної сигналізації PGE2, що ми перевіряємо *in vivo*, аналізуючи відсортовані CD45-Sca1 + CD73 + MSC із легень інфікованих мишей. Ба більше, МСК спостерігаються в гранульомах ТБ людини та навколо них, містять палички МБТ. Тому ми припускаємо, що орієнтування на унікальну імунопривілейовану ділянку, надану МСК для МБТ, може мати великий вплив на профілактику та лікування ТБ.

Цитохром bd у мікобактеріях туберкульозу: білок дихального ланцюга, що бере участь у захисті від антибактеріальних препаратів

L. Mascolo, D. Bald. Журнал Prog. Biophys. Mol. Biol. Травень 2020; 152: 55-63. ЦіО (doi): 10.1016/j.pbiomolbio.2019.11.002. Опубліковано онлайн 15 листопада 2019 р.

Розгалужений дихальний ланцюг *M. tuberculosis* привернув увагу як багатонадійна мішень для антибактеріальних препаратів наступного покоління. Ця система включає дві термінальні оксидази, з яких виключно бактеріальний цитохром bd є менш енергоєфективним. Хоча цитохром bd є необхідним для росту в стандартних лабораторних умовах, він важливий під час стресового стану навколишнього середовища. У цьому огляді ми обговорюємо роль цитохрому bd у зараженні ссавців і резистентності до антибактеріальних препаратів. Потрібне глибоке розуміння біохімії мікобактеріального цитохрому bd, щоби зрозуміти фізіологічну роль цього специфічного для бактерій фактора захисту. І навпаки, цитохром bd може бути використаний для отримання

Mesenchymal stem cells offer a drug-tolerant and immune-privileged niche to Mycobacterium tuberculosis

N. Jain et al. Nat. Commun. 2020 Jun 16; 11 (1): 3062. doi: 10.1038/s41467-020-16877-3.

Anti-TB drugs, while being highly potent *in vitro*, require prolonged treatment to control MTB infections *in vivo*. We report here that mesenchymal stem cells (MSC) shelter MTB to help tolerate anti-TB drugs. MSC readily take up MTB and allow unabated mycobacterial growth despite having a functional innate pathway of phagosome maturation. Unlike macrophage-resident ones, MSC-resident MTB tolerates anti-TB drugs remarkably well, a phenomenon requiring proteins ABCC1, ABCG2 and vacuolar-type H + ATPases. Additionally, the classic pro-inflammatory cytokines IFN γ and TNF α aid mycobacterial growth within MSC. Mechanistically, evading drugs and inflammatory cytokines by MSC-resident MTB is dependent on elevated PGE2 signaling, which we verify *in vivo* analyzing sorted CD45-Sca1 + CD73 + MSC from lungs of infected mice. Moreover, MSC are observed in and around human TB granulomas, harboring MTB bacilli. We therefore propose, targeting the unique immune-privileged niche, provided by MSC to MTB, can have a major impact on TB prevention and cure.

Cytochrome bd in Mycobacterium tuberculosis: a respiratory chain protein involved in the defense against antibacterials

L. Mascolo, D. Bald. Prog. Biophys. Mol. Biol. 2020 May; 152: 55-63. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2019.11.002. Epub 2019 Nov 15.

The branched respiratory chain of MTB has attracted attention as a highly promising target for next-generation antibacterials. This system includes two terminal oxidases of which the exclusively bacterial cytochrome bd represents the less energy-efficient one. Albeit dispensable for growth under standard laboratory conditions, cytochrome bd is important during environmental stress. In this review, we discuss the role of cytochrome bd during infection of the mammalian host and in the defense against antibacterials. Deeper insight into the biochemistry of mycobacterial cytochrome bd is needed to understand the physiological role of this bacteria-specific defense factor. Conversely, cytochrome bd may be utilized to gain information on mycobacterial physiology *in vitro* and during host infection. Knowledge-based

ДАЙДЖЕСТ: ТУБЕРКУЛЬОЗ

інформації про фізіологію мікобактерій *in vitro* та під час зараження хазяїном. Керування функцією цитохрому *bd* на основі цих знань може допомогти в розробленні комбінованої хіміотерапії ТБ наступного покоління.

Цитратна ліаза (CitE) в мікобактеріях туберкульозу сприяє їх виживанню в гіпоксичних умовах

J. Hu et al. Журнал *PLoS One*. 17 квітня 2020; 15 (4): e0230786. ЦіО (doi): 10.1371/journal.pone.0230786. Електронне видання 2020 р.

M. tuberculosis є збудником ТБ і має здатність виживати у ворожому середовищі хазяїна. Вважається, що *M. tuberculosis* використовує цикл трикарбонових кислот (rTCA) для латентного розмноження під час зараження, але ферментативні характеристики та фізіологічна функція ключової цитратної ліази циклу rTCA, MtbCitE, у збуднику хвороби залишаються незрозумілими. У цьому дослідженні ми вивчали функцію MtbCitE на основі його структурних властивостей і порівнювали послідовності з іншими субодинамиціями бактеріальної цитратної ліази. Ми показали, що декілька амінокислотних залишків впливали на активність розщеплення цитратів MtbCitE. Вражає, що активність розщеплення цитратів MtbCitE була пригнічена АТФ, а отже, енергетичний метаболізм може поєднуватися з регуляцією активності MtbCitE, котра відрізнялася від інших CitE. Ще цікавіше, що видалення CitE з *Mycobacterium bovis* BCG знизило рівень виживання мікобактерій у гіпоксичних умовах, тоді як доповнення CitE відновило фенотип до рівня дикого (немутованого) типу. Незмінно три ключові ферменти циклу rTCA були позитивно врегульовані в гіпоксичних умовах мікобактерій. Отже, ми охарактеризували унікальну цитратну ліазу MtbCitE від *M. tuberculosis* і виявили, що білок CitE значно сприяє виживанню мікобактерій у гіпоксичних умовах.

Вплив вакцинації БЦЖ на запальні реакції в літніх людей

N. Pavan Kumar et al. Журнал *Sci. Adv.* Серпень 2021; 7 (32): eabg7181. ЦіО (doi): 10.1126/sciadv.abg7181.

Ми досліджували вплив вакцинації *Bacillus Calmette-Guérin* (БЦЖ) на нестимульовані плазмові рівні широкої панелі цитокінів, хемокінів, гострофазних білків (APPs), матриксних металопротеїназ (MMPs) і факторів росту в групі здорових людей похилого віку (від 60 до 80 років) на початку (до вакцинації) та через 1 місяць після вакцинації в рамках клінічного дослідження

manipulation of cytochrome *bd* function may assist in designing the next-generation TB combination chemotherapy.

Citrate lyase CitE in *Mycobacterium tuberculosis* contributes to mycobacterial survival under hypoxic conditions

J. Hu et al. *PLoS One*. 2020 Apr 17; 15 (4): e0230786. doi: 10.1371/journal.pone.0230786. eCollection 2020.

MTB is the causative agent of TB and has evolved an ability to survive in hostile host environments. MTB is thought to utilize the rTCA cycle to sustain its latent growth during infection, but the enzymatic characteristics and physiological function for the key citrate lyase of the rTCA cycle, MtbCitE, in the important pathogen remain unclear. In this study, we investigated the function of MtbCitE based on its structural properties and sequence comparisons with other bacterial citrate lyase subunits. We showed that several amino acid residues were important for the citrate cleavage activity of MtbCitE. Strikingly, the citrate cleavage activity of MtbCitE was inhibited by ATP, indicating that energy metabolism might couple with the regulation of MtbCitE activity, which differed from other CitEs. More interestingly, deletion of *citE* from *Mycobacterium bovis* BCG decreased the mycobacterial survival rate under hypoxic conditions, whereas complementation with *citE* restored the phenotype to wild-type levels. Consistently, three key rTCA cycle enzymes were positively regulated under hypoxic conditions in mycobacteria. Therefore, we characterized a unique citrate lyase MtbCitE from MTB and found that the CitE protein significantly contributed to mycobacterial survival under hypoxic conditions.

Effect of BCG vaccination on proinflammatory responses in elderly individuals

N. Pavan Kumar et al. *Sci. Adv.* 2021 Aug 4; 7 (32): eabg7181. doi: 10.1126/sciadv.abg7181.

We investigated the influence of *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccination on the unstimulated plasma levels of a wide panel of cytokines, chemokines, acute-phase proteins (APPs), matrix metalloproteinases (MMPs), and growth factors in a group of healthy elderly individuals (age, 60 to 80 years) at baseline (before vaccination) and 1 month after vaccination as part of our clinical study to examine the effect of BCG on

ДАЙДЖЕСТ: ТУБЕРКУЛЬОЗ

для вивчення впливу БЦЖ на коронавірусну хворобу (COVID-19). Наші результати продемонстрували, що вакцинація БЦЖ сприяла зниженню рівнів прозапальних цитокінів плазми крові типів 1, 2 та 17, інших прозапальних цитокінів й інтерферону 1 типу. Вакцинація БЦЖ також забезпечила зниження рівня плазматичних СС та СХС хемокінів, APPs, MMPs і фактора росту. Їхні рівні в плазмі були значно нижчими у вакцинованих осіб порівняно з невакцинованими в контрольній групі. Отже, наше дослідження демонструє імуномодулювальні властивості вакцинації БЦЖ та передбачає її потенційну користь у неспецифічній вакцинації проти COVID-19 шляхом зменшення патогенних запальних реакцій.

Значно кращі результати щодо COVID-19 у країнах із вищим охопленням вакцинацією БЦЖ: багатоваріантний аналіз

D. Klinger et al. Журнал Vaccines (Basel). 11 липня 2020; 8 (3): 378. ЦіО (doi): 10.3390/vaccines8030378.

Пандемія COVID-19, яка розпочалася в Китаї, за 3 місяці поширилася на всю земну кулю. Ми перевірили гіпотезу, що вакцинація проти туберкульозу вакциною БЦЖ корелює з кращими результатами для пацієнтів із COVID-19. Наш аналіз охоплює 55 країн, які дотримуються заздалегідь визначених порогових значень щодо чисельності населення та кількості смертей на мільйон. Ми виявили сильну негативну кореляцію між роками введення БЦЖ та кількістю смертей на мільйон із прогресом пандемії. Результати багатоваріантних регресійних тестів із 23 економічними, демографічними, медико-санітарними та пандемічними обмеженнями кількісних властивостей підтверджують вплив років введення БЦЖ на результати COVID-19. Аналіз країн за віковими групами показує, що найсильніший кореляційний зв'язок пов'язаний з охопленням вакцинацією молодих людей вакциною БЦЖ (0-24 роки). Крім того, сильна кореляція та статистична значущість пов'язані зі ступенем охоплення БЦЖ протягом останніх 15 років, але в ці роки не було виявлено жодної асоціації щодо інших широко використовуваних протоколів вакцинації проти кору та краснухи. Ми припускаємо, що охоплення імунізацією БЦЖ, особливо серед населення, котре було нещодавно щеплене, сприятиме зменшенню поширення та тяжкості пандемії COVID-19.

Комплексний транскриптомний аналіз гранульом туберкульозу людини та біоміметична модель визначають терапевтичні цілі

M.T. Reichmann et al. Журнал J. Clin. Invest. 2 серпня 2021; 131 (15): e148136. ЦіО (doi): 10.1172/JCI148136.

Туберкульоз (ТБ) – це стійка глобальна пандемія, і його стандартне лікування не змінилося протягом 30 років.

coronavirus disease (COVID-19). Our results demonstrated that BCG vaccination resulted in diminished plasma levels of types 1, 2, and 17 and other proinflammatory cytokines and type 1 interferons. BCG vaccination also resulted in decreased plasma levels of CC, CXC chemokines, APPs, MMPs, and growth factors. Plasma levels of the aforementioned parameters were significantly lower in vaccinated individuals when compared to unvaccinated control individuals. Thus, our study demonstrates the immunomodulatory properties of BCG vaccination and suggests its potential utility in nonspecific vaccination of COVID-19 by down-modulating pathogenic inflammatory responses.

Significantly improved COVID-19 outcomes in countries with higher BCG vaccination coverage: a multivariable analysis

D. Klinger et al. Vaccines (Basel). 2020 Jul 11; 8 (3): 378. doi: 10.3390/vaccines8030378.

The COVID-19 pandemic that started in China has spread within 3 months to the entire globe. We tested the hypothesis that the vaccination against tuberculosis by BCG vaccine correlates with a better outcome for COVID-19 patients. Our analysis covers 55 countries complying with predetermined thresholds on the population size and number of deaths per million (DPM). We found a strong negative correlation between the years of BCG administration and the DPM along with the progress of the pandemic, corroborated by permutation tests. The results from multivariable regression tests with 23 economic, demographic, health-related, and pandemic restriction-related quantitative properties, substantiate the dominant contribution of BCG years to the COVID-19 outcomes. The analysis of countries according to an age-group partition reveals that the strongest correlation is attributed to the coverage in BCG vaccination of the young population (0-24 years). Furthermore, a strong correlation and statistical significance are associated with the degree of BCG coverage for the most recent 15 years, but no association was observed in these years for other broadly used vaccination protocols for measles and rubella. We propose that BCG immunization coverage, especially among the most recently vaccinated population, contribute to attenuation of the spread and severity of the COVID-19 pandemic.

Integrated transcriptomic analysis of human tuberculosis granulomas and a biomimetic model identifies therapeutic targets

M.T. Reichmann et al. J. Clin. Invest. 2021 Aug 2; 131 (15): e148136. doi: 10.1172/JCI148136.

Tuberculosis (TB) is a persistent global pandemic, and standard treatment for it has not changed for 30 years.

ДАЙДЖЕСТ: ТУБЕРКУЛЬОЗ

Мікобактерія туберкульозу (МТБ) пройшла значну еволюцію щодо співіснування з людиною, пацієнти можуть контролювати МТБ навіть після значної інфекції, демонструючи тонкий баланс між захисною та патологічною реакціями господаря в інфікованих гранульомах. Ми висунули гіпотезу, що аналіз цілих транскриптомів гранульом ТБ людини, ізольованих за допомогою мікродисекційного лазерного захоплення, може виявити терапевтичні мішені й що порівняння з неінфекційною гранулематозною хворобою, саркоїдозом, виявить патологічні механізми, специфічні для хвороби. Біоінформатичний аналіз даних RNAseq виявив численні спільні патогенетичні шляхи між туберкульозними та саркоїдозними лімфатичними вузлами, а також специфічні кластери, що демонструють результати ТБ внаслідок нерегульованої запальної імунної відповіді. Щоб перекласти ці уявлення, ми порівняли три моделі первинної культури людських клітин на рівні всього транскриптому та продемонстрували, що 3D-модель колагенової гранульоми найчіткіше відображає ТБ людини. Ми досліджували спільні шляхи передачі сигналів із захворюваннями людини та виявили 12 внутрішньоклітинних ферментів як потенційні терапевтичні мішені. Інгібування сфінгозинкінази-1 спричиняло зростання МТБ, одночасно знижуючи внутрішньоклітинний рН в інфікованих моноцитах і пригнічуючи секрецію медіатора запалення. Імуногістохімічне фарбування підтвердило, що сфінгозинкіназа-1 експресується в гранульомах ТБ легенів людини, а отже, являє собою терапевтичну ціль господаря для поліпшення прогнозу ТБ.

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) has undergone prolonged coevolution with humans, and patients can control Mtb even after extensive infection, demonstrating the fine balance between protective and pathological host responses within infected granulomas. We hypothesized that whole transcriptome analysis of human TB granulomas isolated by laser capture microdissection could identify therapeutic targets, and that comparison with a noninfectious granulomatous disease, sarcoidosis, would identify disease-specific pathological mechanisms. Bioinformatic analysis of RNAseq data identified numerous shared pathways between TB and sarcoidosis lymph nodes, and also specific clusters demonstrating TB results from a dysregulated inflammatory immune response. To translate these insights, we compared three primary human cell culture models at the whole transcriptome level and demonstrated that the 3D collagen granuloma model most closely reflected human TB disease. We investigated shared signaling pathways with human disease and identified 12 intracellular enzymes as potential therapeutic targets. Sphingosine kinase 1 inhibition controlled Mtb growth, concurrently reducing intracellular pH in infected monocytes and suppressing inflammatory mediator secretion. Immunohistochemical staining confirmed that sphingosine kinase 1 is expressed in human lung TB granulomas, and therefore represents a host therapeutic target to improve TB outcomes.

Прогнозування потенційної лікарської взаємодії між препаратами проти COVID-19 і протитуберкульозними засобами

L. Thomas et al. Журнал Ther. Adv. Drug Saf. 26 серпня 2021; 12: 20420986211041277. ЦіО (doi): 10.1177/20420986211041277. eCollection 2021.

Обґрунтування. ТБ є основним респіраторним захворюванням у всьому світі з більшою поширеністю в країнах Азії й Африки, ніж у решті світу.

Методи. Ми оцінили потенційну лікарську взаємодію між повторно призначеними препаратами проти COVID-19 і протитуберкульозними засобами, використовуючи перевірку взаємодії ліків IBM Micromedex®. На молекулярному рівні були проведені різноманітні обчислювальні дослідження для перевірки та розуміння взаємодій між лікарськими засобами, виявлених у базі даних перевірки взаємодії ліків Micromedex на молекулярному рівні. Інтегровані знання, отримані з Micromedex та обчислювальних даних, були зібрані та підготовлені для прогнозування потенційної взаємодії між лікарськими засобами проти COVID-19 і протитуберкульозними препаратами.

Результати. Загалом 91 потенційна взаємодія між лікарськими засобами, їхні тяжкість і рівень документації були виявлені компанією Micromedex між повторно призначеними препаратами проти COVID-19 і протитуберкульозними препаратами. Ми виявили 47 фармакодинамічних,

Prediction of potential drug interactions between repurposed COVID-19 and antitubercular drugs

L. Thomas et al. Ther. Adv. Drug Saf. 2021 Aug 26; 12: 20420986211041277. doi: 10.1177/20420986211041277. eCollection 2021.

Background. TB is a major respiratory disease globally with a higher prevalence in Asian and African countries than rest of the world.

Methods. We assessed the potential drug-drug interactions between repurposed COVID-19 drugs and antitubercular drugs using the drug interaction checker of IBM Micromedex®. Extensive computational studies were performed at a molecular level to validate and understand the drug-drug interactions found from the Micromedex drug interaction checker database at a molecular level. The integrated knowledge derived from Micromedex and computational data was collated and curated for predicting potential drug-drug interactions between repurposed COVID-19 and antitubercular drugs.

Results. A total of 91 potential drug-drug interactions along with their severity and level of documentation were identified from Micromedex between repurposed COVID-19 drugs and antitubercular drugs. We identified 47 pharmacodynamic, 42 pharmacokinetic and 2 unknown DDIs. The majority of our molecular modelling results were in line with drug-drug interaction data obtained from the drug

■ ДАЙДЖЕСТ: ТУБЕРКУЛЬОЗ

42 фармакокінетичні та 2 невідомі лікарські взаємодії. Більшість наших результатів молекулярного моделювання відповідали даним про взаємодію між лікарськими засобами, отриманими з програмного забезпечення для інформації про ліки. Подовження інтервалу QT було ідентифіковано як найпоширеніший тип фармакодинамічної взаємодії між лікарськими засобами, тоді як взаємодії між препаратами, пов'язані з інгібуванням та індукцією цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) та P-глікопротеїном (P-gp), були визначені як часті фармакокінетичні лікарські взаємодії. Результати показують, що протитуберкульозні засоби, особливо рифампіцин і препарати другої лінії, потребують підвищеної настороженості та моніторингу під час повторного призначення препаратів проти COVID-19.

Висновки. Прогнозування цих потенційних взаємодій між лікарськими засобами, особливо пов'язаних із CYP3A4, P-gp та білками генів людини, асоційованими з ефіром à-go-go, може бути використано в клінічних умовах для скринінгу й управління взаємодіями між лікарськими засобами для забезпечення безпечнішої хіміотерапії ТБ та лікування COVID-19. Це випробування дає початок для подальших добре продуманих досліджень фармакокінетичних і фармакодинамічних взаємодій між препаратами.

information software. QT prolongation was identified as the most common type of pharmacodynamic drug-drug interaction, whereas drug-drug interactions associated with cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (P-gp) inhibition and induction were identified as the frequent pharmacokinetic drug-drug interactions. The results suggest anti-tubercular drugs, particularly rifampin and second-line agents, warrant high alert and monitoring while prescribing with the repurposed COVID-19 drugs.

Conclusions. Predicting these potential drug-drug interactions, particularly related to CYP3A4, P-gp and the human Ether-à-go-go-Related Gene proteins, could be used in clinical settings for screening and management of drug-drug interactions for delivering safer chemotherapeutic TB and COVID-19 care. The current study provides an initial propulsion for further well-designed pharmacokinetic-pharmacodynamic-based drug-drug interaction studies.