



结核分枝杆菌免疫逃逸机制研究进展

李娜, 宋银娟*, 储岳峰*

兰州大学动物医学与生物安全学院, 中国农业科学院兰州兽医研究所, 动物疫病防控全国重点实验室, 兰州 730000

* 联系人, E-mail: songyinjuan@caas.cn; chuyuefeng@caas.cn

2023-08-09 收稿, 2023-10-17 修回, 2023-10-18 接受, 2023-10-19 网络版发表

国家自然科学基金(32202806)、甘肃省科技重大专项(22ZD6NA001)、中国农业科学院基本科研业务费(1610312022010)、中国农业科学院青年英才培育项目(NKLS2020-119)和中国农业科学院创新工程项目(CAAS-ASTIP-2021-LVRI, CAAS-ASTIP-JBGS-20210701)资助

摘要 结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)感染引起的一种对全球人类健康和经济社会发展具有重大影响的人兽共患病。结核分枝杆菌感染人类已有数千年的历史, 在其与人类宿主共同进化的过程中, Mtb已发展出多种巧妙的策略以逃避宿主的免疫防御, 从而建立持续性感染。然而, 我们对其免疫逃逸的分子机制以及细菌的毒力因子在Mtb不同感染阶段下发挥的作用了解有限。研究表明, 在Mtb感染的早期阶段, 肺泡巨噬细胞无法控制Mtb的感染, 在进入肺间质后, Mtb可通过调控细胞内感染、损害抗原提呈、破坏巨噬细胞和T细胞功能等手段达到免疫逃逸的目的。本文详细回顾并综述了近年来结核分枝杆菌调控巨噬细胞自噬、凋亡以及适应性免疫应答等过程的分子机制, 这些分子机制对于开发新的宿主导向疗法以及保护性疫苗至关重要。

关键词 结核分枝杆菌, 巨噬细胞, 免疫逃逸, 宿主导向疗法

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)感染引起的慢性消耗性人兽共患病, 2021年全球新发结核病患者约1060万例, 死亡人数约141.3万^[1]。Mtb与人类共同进化了数千年, 造成的死亡人数比其他任何微生物都多, 据估计全球有1/4的人口携带Mtb。大部分感染者为潜伏性结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI), 在感染过程中, 病原菌可以发生免疫逃逸, 并在病灶内休眠, 通过形成肉芽肿维持宿主与病原体的平衡。当宿主免疫力下降时可能会引起Mtb的复苏, 大约5%~15%的LTBI会发展为活动性TB^[2]。

在与宿主长期共同进化的过程中, Mtb在感染中逐渐形成了复杂的免疫逃逸机制, 通过编码相关毒力蛋白和脂质效应分子抑制吞噬体成熟、细胞凋亡、氧化应激以及调节自噬等宿主免疫防御功能。同时, 这些策

略也限制了Mtb感染过程中适应性免疫应答的发展, 使Mtb在宿主细胞中生存并增殖。本文旨在讨论Mtb感染宿主细胞的机制, 以及其与宿主免疫系统之间的相互作用, 以期为Mtb致病机制、结核病防控策略的研发等相关研究提供参考。

1 结核分枝杆菌的感染过程

了解Mtb的感染过程对于开发结核病新型防控策略至关重要。Mtb主要经呼吸道感染, 吸入含有Mtb的气溶胶是其感染的主要途径。在小鼠感染模型中, Mtb通过气道进入肺泡, 在感染的前2周主要感染肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs), 2周后, 受感染的AMs通过依赖宿主IL-1 β 信号传导和VII型分泌系统ESX-1从肺泡间隙迁移到肺间质(图1)。已有的转录组学测序表明, AMs中的Mtb可以获取宿主的铁和脂肪酸, 具有更

引用格式: 李娜, 宋银娟, 储岳峰. 结核分枝杆菌免疫逃逸机制研究进展. 科学通报, 2024, 69: 531–541

Li N, Song Y J, Chu Y F. Advances in immune escape mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis* (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 531–541, doi: 10.1360/TB-2023-0818

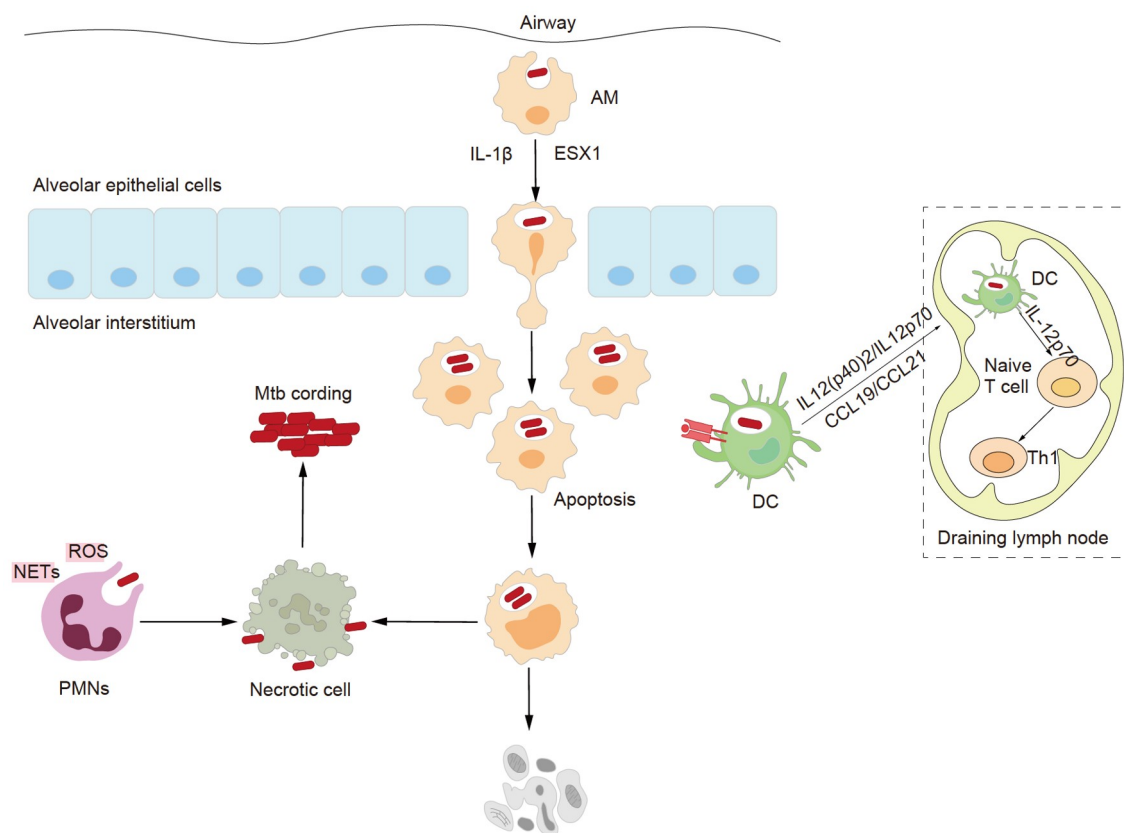


图 1 (网络版彩色)结核分枝杆菌的感染过程

Figure 1 (Color online) Infection process of *Mycobacterium tuberculosis*

高的复制能力^[3,4]。此外,最近的单细胞RNA测序分析结果表明,AMs感染后产生多个亚群,其中一些亚群会表现出促炎作用并对Mtb的生存造成压力^[5]。总而言之,在感染发生的早期,AMs可能为Mtb建立了一个宽松的生存环境,虽然其具有一定的促炎作用,但是这对控制Mtb感染产生的作用微乎其微。

随着感染的发生,Mtb进入肺间质后会感染多种细胞类型,包括单核来源的巨噬细胞、组织驻留的巨噬细胞、多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)和树突状细胞(dendritic cells, DCs)等(图1)。单核来源的巨噬细胞在控制Mtb的过程中发挥着至关重要的作用,在小鼠中使用氯膦酸钠选择性消耗循环单核细胞会增加肺部Mtb的载菌量^[3]。对人类单核细胞衍生的巨噬细胞进行转录组学测序发现,Mtb感染的单核来源的巨噬细胞比AMs更具限制性,引起的炎症反应也更强烈^[6],并且在控制Mtb复制的能力上也有所不同。有证据表明,不同巨噬细胞群体的抗菌能力与不同的代谢表型相关,AMs倾向于脂肪酸代谢,而间质巨

噬细胞则更倾向于糖酵解^[3]。此外,Mtb也会抵抗PMNs介导的杀伤作用,并诱导受感染的PMNs坏死,坏死的PMNs在被巨噬细胞吞噬后促进Mtb的进一步生长,进而招募更多的PMNs。另一方面,在感染的初始阶段PMNs会促进小鼠CD4⁺ T细胞启动,但并不发挥直接的抗菌活性^[7]。已有的研究报道,单核细胞来源的DCs在将Mtb从肺转运到引流淋巴结中起着关键作用。受感染的DCs在IL-12(P40)2和IL-12p70以及趋化因子CCL19和CCL21的作用下迁移到引流淋巴结,使幼稚的T细胞增殖分化,形成抗原特异性Th1细胞(图1)。受感染的DCs可以根据其表面标志物CD11b和CD103分为2个主要群体,并出现延迟迁移到引流淋巴结的现象^[8]。激活的T细胞被募集到受感染的肺部,并在受感染病灶周围形成肉芽肿,感染者可能会发展为潜伏感染,或引起活动性结核病,大多数免疫功能正常的个体会清除或遏制感染。

综上所述,Mtb可以在AMs中生长,并将Mtb传递到肺间质,针对AMs在Mtb免疫中的缺陷,将感染平衡转

向更具限制性的巨噬细胞可能会使新的宿主导向疗法(host-directed therapies, HDTs)成为可能。

2 结核分枝杆菌调控宿主先天免疫反应的机制

2.1 结核分枝杆菌抑制宿主吞噬作用

吞噬作用是宿主抵抗胞内菌感染的重要防御机制之一。吞噬细胞通过在膜表面表达多种吞噬受体,包括模式识别受体、甘露糖受体和调理素受体来特异性识别病原体。病原体被质膜包被后内陷形成吞噬体,发育形成早期和晚期吞噬体,随后与溶酶体融合形成吞噬溶酶体。随着吞噬体的发育和成熟,其内部成分逐渐丰富,包含参与氧化应激的NADPH氧化酶和一氧化氮合酶(iNOS),通过产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)和NO来影响细胞的生存、增殖和死亡^[9]。

Mtb最初的免疫逃避机制之一是抑制吞噬体成熟。早在1971年就有研究记录了Mtb削弱吞噬体成熟的能力。随着对Mtb破坏宿主溶酶体运输途径的蛋白质和脂质效应分子越来越多地了解,研究已经发现,Mtb的SapM蛋白可利用其PI3P磷酸酶活性减少PI3P在吞噬体膜上的积累,这是抑制吞噬体成熟的关键^[10]。此外,Mtb的NdkA具有GTPase激活蛋白活性,加速小GTPase蛋白从GTP结合状态向其GDP结合状态的转变,阻止内体标记物RAB5和RAB7的募集^[11]。最近的一项研究发现,PknG是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在Mtb感染过程靶向RAB GTPase蛋白RAB7L1以抑制吞噬体成熟,同时作为一种泛素酶,干扰NF- κ B的信号转导^[12,13]。此外,Mtb还可以抑制吞噬体与溶酶体的融合,干扰吞噬体的成熟和酸化,抵抗吞噬溶酶体的杀伤。PtpA作为一种分泌型蛋白磷酸酶,参与宿主巨噬细胞内吞噬体成熟的阻滞,对Mtb的致病性至关重要,宿主囊泡分选蛋白VPS33B是PtpA的同源底物,PtpA结合VPS33B使其去磷酸化,导致吞噬体-溶酶体融合的抑制^[14,15]。另一项研究发现,Mtb PtpA与巨噬细胞V-ATPase H亚基结合,阻断V-ATPase转运和吞噬体酸化。Mtb PtpA突变株在抑制吞噬体成熟和再感染的巨噬细胞中的生长能力受限^[16]。

值得一提的是,Mtb细胞壁包含多种独特的脂质,这些脂质对操纵宿主细胞和Mtb的毒力非常重要。研究显示,脂阿拉伯甘露聚糖(lipoarabinomannan, LAM)^[17]、磷脂酰肌醇甘露糖(phosphatidylinositol

mannosides, PIM)^[18]、海藻糖二甲酸酯(trehalose dimycolate, TDM)^[19]、二/聚酰基海藻糖(di- / poly-acyltrehaloses, DAT/PAT)、磺基糖脂(Sulfolipid-1, SL-1)^[20]以及结核菌醇蜡分支酸酯(Phthiocerol dimycocerosate, PDIM)^[21]都有助于Mtb抑制吞噬体成熟。有趣的是,最近的一项研究发现,1-结核素腺苷(1-tuberculosinyladenosine, 1-TbAd)是一种二萜烯连接的腺苷脂质,当Mtb驻留在吞噬体中时,可以充当抗酸剂,对抗因吞噬体成熟而导致的pH下降,还可以扩散出吞噬体,诱导溶酶体肿胀,从而抑制它们与含Mtb吞噬体的融合^[22]。

综上所述,Mtb的细胞壁成分及分泌蛋白可通过抑制吞噬体的成熟、酸化及其与溶酶体的融合,从而逃避宿主的吞噬作用,有利于其在宿主细胞内的存活和传播(图2)。值得注意的是,在巨噬细胞吞噬功能激活的过程中也伴随着呼吸爆发,产生大量ROS和活性氮中间体,在宿主杀伤病原体中起着重要作用,近年来,越来越多的文献报道Mtb可通过多种机制逃避宿主ROS和活性氮中间体的杀伤。

2.2 结核分枝杆菌调控活性氧和活性氮中间体产生的机制

静息的巨噬细胞的主要作用是维持机体的动态平衡,将细胞碎片和凋亡细胞内化。这个过程以一种安静、无炎症的方式进行,最大限度地减少组织损伤。同时,对绝大多数病原体来说,内化和暴露于吞噬体的酸性、水解酶活性环境足以引起它们的死亡。这个过程需要吞噬细胞更强烈的反应,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、TLR激动剂、TNF- α 和IFN- γ 标志着巨噬细胞从静息到完全激活的递增步骤^[23]。

在巨噬细胞激活的过程中伴随着iNOS和NADPH氧化酶复合物的募集^[24,25],以释放ROS和氮中间体增强其杀伤病原菌的能力,并转化为有效的抗原提呈细胞。PMNs通过产生ROS和中性粒细胞胞外陷阱(extracellular traps, NETs)来防御病原微生物感染^[2]。Mtb分泌的KatG、TrxB2以及NuoG可以解毒ROS,为Mtb提供抗氧化环境。CpsA^[26]、NdkA^[27]以及PPE2都会损害吞噬体上NADPH氧化酶的获取,抑制NADPH氧化酶介导的ROS产生,保护Mtb免受ROS介导的细胞毒性的影响^[28]。CFP-10和ESAT-6以及它们的复合物则是通过干扰ROS的产生来抑制NF- κ B,后者通过诱导TNF- α 、IL-12、IFN- γ 等多种促炎细胞因子的表达在遏制感染中发挥重要作用^[29]。此外,Mtb分泌的Lsr2蛋白和增强

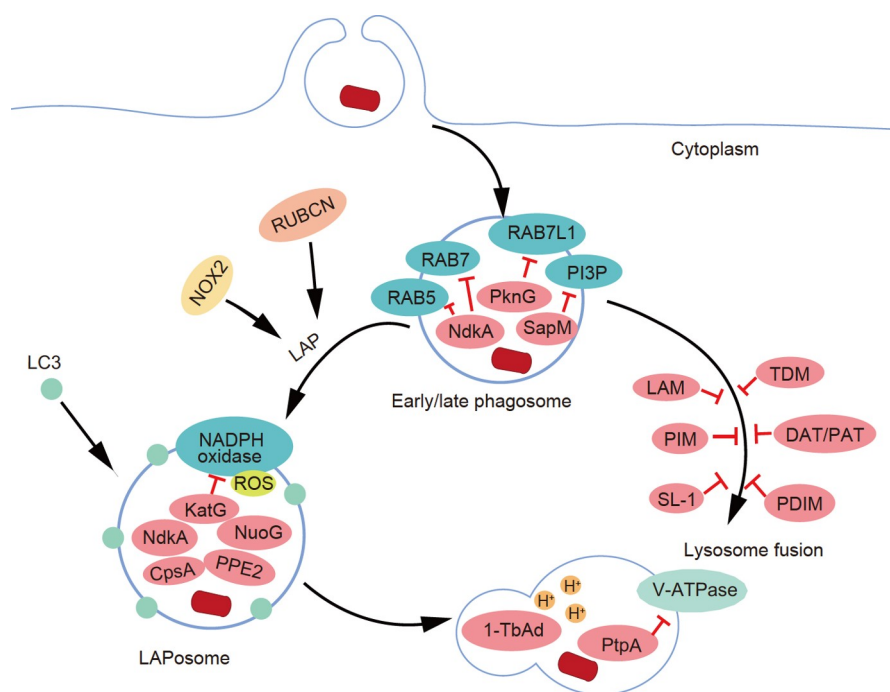


图2 (网络版彩色) 结核分枝杆菌抑制宿主吞噬作用
Figure 2 (Color online) Inhibition of host phagocytosis by *Mycobacterium tuberculosis*

细胞内存活蛋白Eis也会保护Mtb免受ROS的侵害^[30,31]。

上述免疫逃逸机制使得Mtb能够在宿主细胞内存活,并在感染部位建立慢性感染。此外,ROS和氮中间体的过度产生也可能导致宿主组织的损伤,进一步助长了Mtb的逃逸(图2)。因此,抑制巨噬细胞脂肪酸氧化诱导线粒体ROS产生,增强NADPH氧化酶活性都有助于开发针对这些逃逸机制的新治疗策略,以增强宿主免疫反应并有效控制结核病。

2.3 结核分枝杆菌调控宿主细胞自噬过程的分子机制

自噬(autophagy)是一种高度保守的通过溶酶体系统(哺乳动物)或液泡(植物和酵母)降解过量或受损的细胞器、蛋白聚集体和胞内病原体的过程。自噬被分为选择性与非选择性自噬。到目前为止,相关报道了多种形式的选择性自噬,包括异源自噬(xenophagy)、内质网自噬(ER-phagy)、线粒体自噬(mitophagy)以及核糖体自噬(ribophagy)等^[32]。其中,异源自噬是一种直接识别并降解胞内病原体的自噬过程,是宿主最古老的防御形式之一,在宿主先天免疫防御中发挥重要作用。

2004年, Gutierrez等人^[33]首次研究了自噬在宿主

防御Mtb中的保护作用。一方面,巨噬细胞识别受损的吞噬体,并通过选择性自噬将Mtb向溶酶体传递并降解。半乳糖凝集素-8(galectin-8)和泛素标记的分枝杆菌被自噬适配器蛋白(如p62、NDP52和TAX1BP1等)识别,并作为自噬溶酶体降解的靶点,进入细胞质的细菌和线粒体DNA激活cGAS-STING途径以促进I型干扰素的产生并激活自噬^[2,34]。另一方面,Mtb采用多种策略来避免自噬相关的免疫清除作用,一种非常有效的机制是Mtb通过将效应蛋白传递到宿主细胞中,直接或间接靶向自噬机制。有研究报道,Mtb分泌的SapM靶向宿主Rab7,以阻止自噬体-溶酶体融合^[35]。Eis通过增加组蛋白H3的乙酰化水平以上调IL-10、激活Akt/mTOR/p70S6K通路来抑制自噬^[36];同时,Eis也会使JNK特异性蛋白磷酸酶16(DUSP16)/丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-7(MKP-7)的Lys-55乙酰化,启动对JNK依赖性自噬的抑制^[37]。JNK作用对于自噬调节因子Beclin-1的活化非常重要,因此Mtb Eis可以调节细胞自噬。此外,冠状病毒-1a是一种宿主蛋白,被Mtb激活并通过抑制p38 MAPK途径的激活进而阻止Mtb吞噬体周围的自噬体形成,有利于Mtb在巨噬细胞中存活与复制^[38]。值得注意的是,最新研究发现,Mtb PknG可通过多节点调控宿主自噬流,一方面,PknG抑制丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶

AKT的活化并诱导自噬发生; 另一方面, PknG可使RAB14处于持续激活状态, 进而抑制自噬体与晚期内体、溶酶体的融合, 最终阻断自噬流, 抑制自噬介导的Mtb清除过程^[39].

研究报道, Mtb除调控经典自噬外, 也可调控非经典自噬LAP途径. LAP独立于自噬起始复合物ULK-1信号通路, 可以促进NOX2和RUBCN (Rubicon自噬调节因子)介导的LC3在吞噬体上的募集, 有助于Mtb的免疫清除^[40]. 类似于经典自噬, Mtb通过CpsA蛋白抑制LAP, CpsA蛋白含有LytR-CpsA-Psr (LCP)结构域, 其破坏NADPH氧化酶. 但CpsA如何损害NADPH氧化酶的募集和其在宿主LAP通路中的直接靶点仍有待研究^[26]. 此外, 干扰宿主microRNAs (miRNAs)是Mtb干扰宿主自噬途径的另一种有效策略^[41]. Mtb可以调节多种宿主miRNAs的表达, 如miR-33及其客链miR-33*、miR-125a、miR-17、miR-155和miR144*, 通过直接抑制广泛的关键自噬效应因子导致自噬抑制^[42~46]. 此外, Mtb感染也会诱导miR-27a的表达, 其靶向位于内质网的

Ca^{2+} 转运蛋白CACNA2D3, 抑制宿主体内钙相关的异源自噬通路, 促进Mtb的细胞内存活^[47].

综上所述, 自噬在Mtb感染的宿主先天免疫中发挥着重要作用, 同时不同的Mtb效应蛋白在协同努力调控宿主自噬以利于Mtb的存活与传播(图3). 了解Mtb如何破坏宿主免疫防御的过程可以定义其致命弱点, 可以通过促进自噬以及吞噬体-溶酶体融合的过程, 在吞噬细胞功能水平上提供宿主保护. 宿主自噬途径一直被认为是宿主定向抗结核治疗的潜在靶点, 利用自噬可能为提高宿主抗Mtb的免疫力开辟新的途径.

2.4 结核分枝杆菌调控宿主细胞凋亡过程

细胞凋亡是宿主抵抗病原体的重要防御机制. 作为程序性的细胞死亡方式, 其过程和结果受到精确的调控^[48]. 细胞凋亡再加上随后的胞葬作用都属于宿主的保护机制, 细胞凋亡既可以降低胞内Mtb的生存能力, 也在诱导适应性免疫应答中发挥重要作用.

已有研究表明, 宿主细胞的凋亡主要与Mtb的毒力

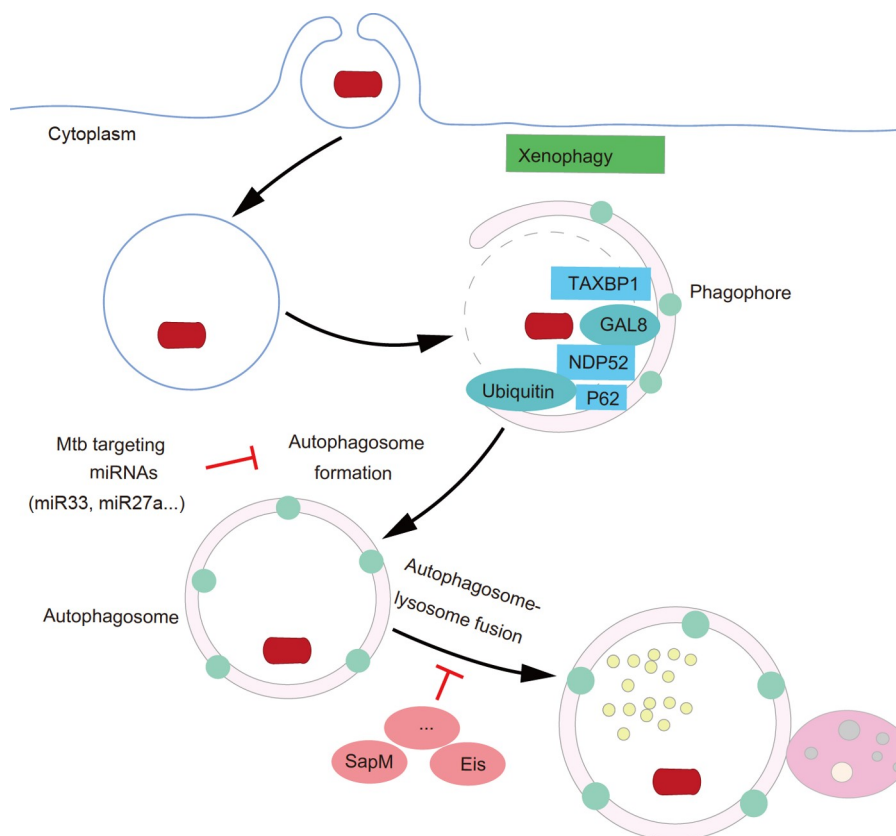


图3 (网络版彩色)结核分枝杆菌调控细胞自噬

Figure 3 (Color online) *Mycobacterium tuberculosis* regulates cellular autophagy

相关^[49]。最初,人们认为细胞凋亡是巨噬细胞抵抗强毒性Mtb的主要机制^[50,51]。然而,对人巨噬细胞THP-1的研究表明,强毒性Mtb导致的细胞凋亡率低于减毒菌株,其通过使用多种效应蛋白抑制凋亡以逃避宿主下游的免疫反应^[52,53]。已有研究报道,Mtb通过干扰JAK2/STAT1、TNF- α 和Bcl-2通路来抑制巨噬细胞凋亡,提高存活率。强毒性Mtb分泌的KatG、PknE、NuoG、RV3654C和RV3655C等蛋白也会抑制巨噬细胞凋亡,它们通过调节NO和促炎性细胞因子的产生来改变与TLRs的关系,抑制TNF- α 诱导的细胞凋亡^[54]。此外,Mtb通过PtpA蛋白依赖性的宿主GSK3 α 去磷酸化促进巨噬细胞抗凋亡活性^[55]。相比之下,弱毒Mtb H37R株和BCG株诱导THP-1细胞强烈凋亡^[56]。进一步的研究表明,Mtb强毒株还可以通过操纵类二十烷代谢途径,诱导宿主细胞凋亡转变为坏死^[40]。与Mtb遏制的凋亡相比,Mtb诱导坏死更有利于细菌传播^[57]。同时,Mtb利用PDIM、游离铁^[58]以及外膜蛋白CpnT来诱导坏死以促进细菌传播,阻断细胞凋亡和诱导坏死是Mtb逃避或延迟抗原呈递的主要策略之一^[59](图4)。总之,Mtb通过精确调节细胞凋亡来逃避宿主免疫系统的攻击,深入了解Mtb与宿主细胞凋亡之间的相互作用机制,可以为预防结核病提供更有效的策略。

目前关于Mtb如何破坏巨噬细胞功能的分子机制研究大都来自体外实验,体外巨噬细胞大多为骨髓来源或单核细胞来源的巨噬细胞,关于它们是否可以模拟体内巨噬细胞不同的亚群环境尚不确定,Mtb是否会优先存在于特定的巨噬细胞亚群中也尚不清楚,体内和体外研究的数据之间存在一定差异。例如,许多自噬蛋白在体外实验中被证明有助于巨噬细胞对Mtb的控制,但在体内试验中自噬蛋白被证明对于Mtb的控制和清除是可有可无的^[60]。除了巨噬细胞之间的差异,也可能是由于体内存在其他代偿途径所造成的,体内Mtb可以获取宿主胆固醇和脂肪酸,其有益于Mtb毒力脂质的产生;同时,体外培养基对巨噬细胞之间的相互作用也会产生影响。尽管如此,了解Mtb的这些免疫逃逸策略旨在为未来的HDTs奠定基础,同时使用一些抗生素作为辅助治疗,可能会缩短治疗时间并避免抗生素耐药性产生的问题。

3 结核分枝杆菌抑制宿主细胞免疫应答的机制

理想情况下,Mtb的初始感染会刺激AM产生炎症,

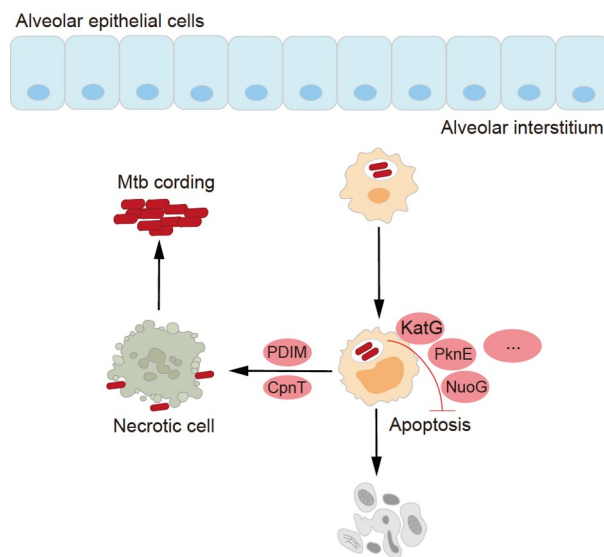


图4 (网络版彩色)结核分枝杆菌调控宿主细胞凋亡
Figure 4 (Color online) *Mycobacterium tuberculosis* regulates host cell apoptosis

激活适应性免疫应答,从而快速对肺部感染做出反应。但AM不能强有力地检测Mtb感染,致使炎症反应减弱并延迟激活适应性免疫^[61]。当Mtb通过DCs运输到引流淋巴结、激活Mtb特异性T细胞时,它们会在肺引流淋巴结中接收到2种不同的信号^[62,63]。第一种信号取决于T细胞受体的抗原特异性,可以检测到装载在MHC-I或MHC-II中的病原体衍生肽,这些肽-MHC复合物被呈现在抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APCs)表面,供初级T细胞识别。第二种信号也被称为共刺激信号,通过与APCs表面的CD80、CD86或CD40等炎症诱导分子结合,传递给T细胞^[64]。T细胞与不同共刺激分子结合,增强或抑制对Mtb的控制作用。Mtb特异性T细胞在淋巴结中被激活后,会迁移到肺脏受感染的部位并识别Mtb感染的细胞,但是它们发挥的作用不仅被延迟,而且还不足以消除Mtb感染。T细胞未能完全控制Mtb感染的原因很复杂,Mtb会积极阻止T细胞的有效检测,导致T细胞耗竭,从而限制T细胞的保护潜力^[65]。

3.1 结核分枝杆菌抑制抗原提呈过程

研究表明,无论是在Mtb的动物感染模型中抑或是在人类中,都需要几周的时间才能在肺部检测到抗原特异性T细胞。这主要归因于Mtb通过多种机制破坏DCs成熟,并干扰有效的抗原提呈从而延迟T细胞启动^[66]。研究发现,NuoG通过抑制感染的PMNs的凋亡和DCs的抗原摄取来延迟DCs向肺部的迁移^[2]。一旦感染

的DCs到达淋巴结, Mtb上的细胞包膜相关丝氨酸蛋白酶Hip1切割具有强免疫原性的伴侣蛋白GroEL2, 以防止其被DCs呈递^[67]。此外, 研究表明, EsxH通过与转运所需的内体分选复合体(ESCRT)相互作用来抑制抗原加工并损害其诱导CD4⁺ T细胞的能力^[68]。有趣的是, Mtb蛋白PE_PGRS47通过阻止有效的自噬体-溶酶体融合来限制MHC-II抗原提呈, PE_PGRS47缺陷株感染小鼠后, 由于加载到MHC-II分子中的Mtb抗原增加, CD4⁺ T细胞的活化显著增加, 为自噬在分枝杆菌抗原的MHC II分子提呈中的作用提供了证据^[69]。总体而言, 适应性免疫反应的延迟使Mtb从感染的初始部位传播, 并在数周内不受阻碍地生长, 深入了解Mtb延迟启动T细胞免疫反应的动态机制可能为疫苗抗原的选择和结核病的新治疗策略的开发提供有益的启示。

3.2 结核分枝杆菌抑制T细胞免疫反应

Mtb特异性T细胞与感染的巨噬细胞之间的直接相互作用对控制Mtb感染至关重要, 而Mtb会阻止T细胞的检测。已有研究表明, CD8⁺ T细胞在Mtb感染期间也会被激活, 但是Mtb特异性CD8⁺ T细胞不能直接检测感染的巨噬细胞^[70]。与T细胞相比, B细胞和体液免疫在结核病中的作用还没有得到很好的证实, 尽管最近的研究发现静脉途径接种卡介苗可以为Mtb感染提供显著性保护^[71], 但B细胞耗竭实验未能明确确定B细胞或抗体在Mtb感染控制中的作用^[72]。有研究表明, EsxH不仅损害T细胞启动, 还会损害CD4⁺ T细胞对感染的巨噬细胞的识别^[68], 其细胞壁成分LAM会抑制T细胞受体介导的幼稚和效应CD4⁺ T细胞活化^[73]。另外, PDIM通过抑制CD86和IL-12的表达来抑制CD4⁺ T细胞的分化^[2]。

在Mtb感染过程中, 共刺激分子在决定效应T细胞反应中起着关键作用。在Mtb感染的慢性期, 肺部的CD80、CD86和CD40均下调, 限制了应答T细胞检测感染细胞的能力^[74], 而TDM的存在会抑制共刺激分子的表达。与野生型菌株相比, 缺乏TDM的Mtb显著诱导了CD40、CD80或CD86分子的表达。除了TDM外, ManLAM与TLR2结合, 导致IL-10的产生增加, 进而抑制Th1细胞的分化, 而Th1细胞对Mtb的有效免疫应答至关重要^[75]。值得注意的是, Hip1除了会水解GroEL外, 还会抑制Mtb的炎症反应^[76], Hip1的缺失导致共刺激分子的表达增加, 特别是CD40。除Hip1外, 分枝杆菌分泌的CFP-10和AC4 SGL也会阻止APCs上共刺激分子的

表达^[66]。总之, Mtb使用多种机制来阻止共刺激分子在受感染APCs上的有效诱导。

尽管肉芽肿在保护宿主和预防播散性感染方面很重要, 但其也有利于Mtb的持续感染。在肉芽肿的常见形式中, T细胞局限于外围区域, 而受感染的细胞位于中央。此外, 肉芽肿内环境中IL-10会损害Th 1细胞免疫和CD8⁺ T细胞对感染巨噬细胞的裂解^[77,78], 转化生长因子- β 还抑制肉芽肿中的CD4⁺ T细胞的功能和存活^[79]。此外, 坏死肉芽肿内含有丰富的脂质为Mtb代谢提供脂肪酸和胆固醇。在受感染的个体中, 不同的肉芽肿会建立不同程度的免疫控制, 并且产生这种异质性的机制尚不清楚^[2]。因此, 开发一种新的HDTs来逆转肉芽肿中的免疫抑制环境, 促进淋巴细胞浸润并进入肉芽肿内部区域可能会是结核病治疗和疫苗接种的一种辅助方法。此外, 与抗生素联合使用, 增强药物对肉芽肿组织的渗透并减少组织损伤可能会改善肺部Mtb的负担。

综上所述, Mtb破坏巨噬细胞的抗菌能力以及T细胞功效的策略有很多, 新的治疗和疫苗策略必须考虑其免疫逃避机制, 促进吞噬体-溶酶体融合、增强细胞LAP与自噬作用、诱导ROS产生、增强NADPH氧化酶活性、克服T细胞启动延迟以及合理使用抗生素等策略的组合可能是对宿主起到实质性保护的必要手段。

4 总结与展望

迄今为止, 对Mtb免疫逃逸机制的认识仍然有限。在过去的几十年里, 许多科研人员一直致力于Mtb的致病机制和免疫应答的研究, 对Mtb如何调节细胞内感染、损害抗原提呈、如何破坏巨噬细胞和T细胞功能都有了更深入的了解, 这为开发有效的结核疫苗提供了理论基础。同时, 癌症免疫疗法等学科的进步也为结核病新型防控策略的研发提供了有价值的参考。作为一种极其成功的细胞内病原体, Mtb劫持宿主免疫反应为自己建立了一个有利的生存环境, 使其得以在宿主体内保持长期潜伏。随着抗生素耐药性的增加, Mtb感染仍然是一个全球性的公共卫生问题, Mtb如何在体内感染不同类型的细胞以及在感染周期的不同阶段如何采取不同的毒力策略仍有待进一步研究, 更全面地了解Mtb的感染过程和免疫逃逸的分子机制对于开发HDTs和有效疫苗至关重要。因此, 我们迫切需要加强对Mtb免疫逃逸机制的研究, 以期能够找到更加有效的方法来应对这一全球性挑战。

参考文献

- 1 Bagcchi S. WHO's global tuberculosis report 2022. *Lancet Microbe*, 2023, 4: e20
- 2 Chandra P, Grigsby S J, Philips J A. Immune evasion and provocation by *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20: 750–766
- 3 Huang L, Nazarova E V, Tan S, et al. Growth of *Mycobacterium tuberculosis* *in vivo* segregates with host macrophage metabolism and ontogeny. *J Exp Med*, 2018, 215: 1135–1152
- 4 Pisu D, Huang L, Grenier J K, et al. Dual RNA-seq of Mtb-infected macrophages *in vivo* reveals ontologically distinct host-pathogen interactions. *Cell Rep*, 2020, 30: 335–350.e4
- 5 Pisu D, Huang L, Narang V, et al. Single cell analysis of *M. tuberculosis* phenotype and macrophage lineages in the infected lung. *J Exp Med*, 2021, 218: e20210615
- 6 Papp A C, Azad A K, Pietrzak M, et al. AmpliSeq transcriptome analysis of human alveolar and monocyte-derived macrophages over time in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS One*, 2018, 13: e0198221
- 7 Blomgran R, Ernst J D. Lung neutrophils facilitate activation of naive antigen-specific CD4⁺ T Cells during *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *J Immunol*, 2011, 186: 7110–7119
- 8 Lai R, Jeyanathan M, Afkhami S, et al. CD11b⁺ dendritic cell-mediated anti-*Mycobacterium tuberculosis* Th1 activation is counterregulated by CD103⁺ dendritic cells via IL-10. *J Immunol*, 2018, 200: 1746–1760
- 9 Zhang Q, Ma S, Li P, et al. The dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* phagosome and the fate of infection. *Cell Signal*, 2023, 108: 110715
- 10 Koliwer-Brandl H, Knobloch P, Barisch C, et al. Distinct *Mycobacterium marinum* phosphatases determine pathogen vacuole phosphoinositide pattern, phagosome maturation, and escape to the cytosol. *Cell Microbiol*, 2019, 21: e13008
- 11 Augenstreich J, Briken V. Host cell targets of released lipid and secreted protein effectors of *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 595029
- 12 Pradhan G, Shrivastva R, Mukhopadhyay S. Mycobacterial PknG targets the Rab711 signaling pathway to inhibit phagosome-lysosome fusion. *J Immunol*, 2018, 201: 1421–1433
- 13 Wang J, Ge P, Lei Z, et al. *Mycobacterium tuberculosis* protein kinase G acts as an unusual ubiquitinating enzyme to impair host immunity. *EMBO Rep*, 2021, 22: e52175
- 14 Bach H, Papavinasasundaram K G, Wong D, et al. *Mycobacterium tuberculosis* virulence is mediated by PtpA dephosphorylation of human vacuolar protein sorting 33B. *Cell Host Microbe*, 2008, 3: 316–322
- 15 Cowley S C, Babakaiff R, Av-Gay Y. Expression and localization of the *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase PtpA. *Res Microbiol*, 2002, 153: 233–241
- 16 Wong D, Bach H, Sun J, et al. *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase (PtpA) excludes host vacuolar-H⁺ –ATPase to inhibit phagosome acidification. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 19371–19376
- 17 Uribe-Querol E, Rosales C. Control of phagocytosis by microbial pathogens. *Front Immunol*, 2017, 8: 1368
- 18 Vergne I, Fratti R A, Hill P J, et al. *Mycobacterium tuberculosis* phagosome maturation arrest: Mycobacterial phosphatidylinositol analog phosphatidylinositol mannoside stimulates early endosomal fusion. *Mol Biol Cell*, 2004, 15: 751–760
- 19 Indrigo J, Hunter R L, Actor J K. Cord factor trehalose 6,6'-dimycolate (TDM) mediates trafficking events during mycobacterial infection of murine macrophages. *Microbiology*, 2003, 149: 2049–2059
- 20 Passemar C, Arbués A, Malaga W, et al. Multiple deletions in the polyketide synthase gene repertoire of *Mycobacterium tuberculosis* reveal functional overlap of cell envelope lipids in host-pathogen interactions. *Cell Microbiol*, 2014, 16: 195–213
- 21 Patin E C, Geffken A C, Willcocks S, et al. Trehalose dimycolate interferes with FcγR-mediated phagosome maturation through Mincle, SHP-1 and FcγRIIB signalling. *PLoS ONE*, 2017, 12: e0174973
- 22 Mishra M, Adhyapak P, Dadhich R, et al. Dynamic remodeling of the host cell membrane by virulent mycobacterial sulfoglycolipid-1. *Sci Rep*, 2019, 9: 12844
- 23 Toniolo C, Dhar N, McKinney J D. Uptake-independent killing of macrophages by extracellular *Mycobacterium tuberculosis* aggregates. *EMBO J*, 2023, 42: e113490
- 24 Nathan C. Inducible nitric oxide synthase in the tuberculous human lung. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 130–131
- 25 Russell D G, Lee W, Tan S, et al. The sculpting of the *Mycobacterium tuberculosis* genome by host cell-derived pressures. *Microbiol Spectr*, 2014, doi: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0016-2013
- 26 Köster S, Upadhyay S, Chandra P, et al. *Mycobacterium tuberculosis* is protected from NADPH oxidase and LC3-associated phagocytosis by the LCP protein CpsA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: e8711–E8720
- 27 Sun J, Singh V, Lau A, et al. *Mycobacterium tuberculosis* nucleoside diphosphate kinase inactivates small GTPases leading to evasion of innate immunity. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003499

- 28 Srivastava S, Battu M B, Khan M Z, et al. *Mycobacterium tuberculosis* PPE2 protein interacts with p67^{phox} and inhibits reactive oxygen species production. *J Immunol*, 2019, 203: 1218–1229
- 29 Ganguly N, Giang P H, Gupta C, et al. *Mycobacterium tuberculosis* secretory proteins CFP-10, ESAT-6 and the CFP10:ESAT6 complex inhibit lipopolysaccharide-induced NF-κB transactivation by downregulation of reactive oxidative species (ROS) production. *Immunol Cell Biol*, 2008, 86: 98–106
- 30 Maphasa R E, Meyer M, Dube A. The macrophage response to *Mycobacterium tuberculosis* and opportunities for autophagy inducing nanomedicines for tuberculosis therapy. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 618414
- 31 Strong E J, Wang J, Ng T W, et al. *Mycobacterium tuberculosis* PPE51 inhibits autophagy by suppressing Toll-like receptor 2-dependent signaling. *mBio*, 2022, 13: e297421
- 32 Li W, He P, Huang Y, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: Recent research advances. *Theranostics*, 2021, 11: 222–256
- 33 Gutierrez M G, Master S S, Singh S B, et al. Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* survival in infected macrophages. *Cell*, 2004, 119: 753–766
- 34 Wiens K E, Ernst J D. The mechanism for type I interferon induction by *Mycobacterium tuberculosis* is bacterial strain-dependent. *PLoS Pathog*, 2016, 12: e1005809
- 35 Chai Q, Zhang Y, Liu C H. *Mycobacterium tuberculosis*: An adaptable pathogen associated with multiple human diseases. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 158
- 36 Duan L, Yi M, Chen J, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Eis gene inhibits macrophage autophagy through up-regulation of IL-10 by increasing the acetylation of histone H3. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473: 1229–1234
- 37 Kim K H, An D R, Song J, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Eis protein initiates suppression of host immune responses by acetylation of DUSP16/MKP-7. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 7729–7734
- 38 Seto S, Tsujimura K, Koide Y. Coronin-1a inhibits autophagosome formation around *Mycobacterium tuberculosis*-containing phagosomes and assists mycobacterial survival in macrophages. *Cell Microbiol*, 2012, 14: 710–727
- 39 Ge P, Lei Z, Yu Y, et al. *M. tuberculosis* PknG manipulates host autophagy flux to promote pathogen intracellular survival. *Autophagy*, 2022, 18: 576–594
- 40 Chai Q, Wang L, Liu C H, et al. New insights into the evasion of host innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17: 901–913
- 41 Zhao Y, Wang Z, Zhang W, et al. MicroRNAs play an essential role in autophagy regulation in various disease phenotypes. *BioFactors*, 2019, 45: 844–856
- 42 Ouimet M, Koster S, Sakowski E, et al. *Mycobacterium tuberculosis* induces the miR-33 locus to reprogram autophagy and host lipid metabolism. *Nat Immunol*, 2016, 17: 677–686
- 43 Kim J K, Yuk J M, Kim S Y, et al. MicroRNA-125a inhibits autophagy activation and antimicrobial responses during mycobacterial infection. *J Immunol*, 2015, 194: 5355–5365
- 44 Kumar R, Sahu S K, Kumar M, et al. MicroRNA 17-5p regulates autophagy in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages by targeting Mcl-1 and STAT3. *Cell Microbiol*, 2016, 18: 679–691
- 45 Etna M P, Sinigaglia A, Grassi A, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-induced miR-155 subverts autophagy by targeting ATG3 in human dendritic cells. *PLoS Pathog*, 2018, 14: e1006790
- 46 Kim J K, Lee H M, Park K S, et al. *MIR144** inhibits antimicrobial responses against *Mycobacterium tuberculosis* in human monocytes and macrophages by targeting the autophagy protein DRAM2. *Autophagy*, 2017, 13: 423–441
- 47 Liu F, Chen J, Wang P, et al. MicroRNA-27a controls the intracellular survival of *Mycobacterium tuberculosis* by regulating calcium-associated autophagy. *Nat Commun*, 2018, 9: 4295
- 48 Liu C H, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: Host defense vs pathogen evasion. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14: 963–975
- 49 Matsumura K, Takaki S, Kirikae T. Mycobacterial protein PE_PGRS30 induces macrophage apoptosis through prohibitin 2 mitochondrial function interference. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1080369
- 50 Aguilo J I, Alonso H, Uranga S, et al. ESX-1-induced apoptosis is involved in cell-to-cell spread of *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Microbiol*, 2013, 15: 1994–2005
- 51 Howard N C, Khader S A. Immunometabolism during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Trends Microbiol*, 2020, 28: 832–850
- 52 Riendeau C J, Kornfeld H. THP-1 cell apoptosis in response to mycobacterial infection. *Infect Immun*, 2003, 71: 254–259
- 53 Abed R M M, Shanti M, Muthukrishnan T, et al. The role of microbial mats in the removal of hexavalent chromium and associated shifts in their bacterial community composition. *Front Microbiol*, 2020, 11: 12
- 54 Zhai W, Wu F, Zhang Y, et al. The immune escape mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 340
- 55 Khoza L J, Kumar P, Dube A, et al. Insights into innovative therapeutics for drug-resistant tuberculosis: Host-directed therapy and autophagy

- p>inducing modified nanoparticles.
- [Int J Pharm](#)
- , 2022, 622: 121893
- 56 Xiao G, Zhang S, Zhang L, et al. Untargeted metabolomics analysis reveals *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv specifically induces tryptophan metabolism in human macrophages. [BMC Microbiol](#), 2022, 22: 249
 - 57 Mohareer K, Asalla S, Banerjee S. Cell death at the cross roads of host-pathogen interaction in *Mycobacterium tuberculosis* infection. [Tuberculosis](#), 2018, 113: 99–121
 - 58 Quigley J, Hughitt V K, Velikovsky C A, et al. The cell wall lipid PDIM contributes to phagosomal escape and host cell exit of *Mycobacterium tuberculosis*. [mBio](#), 2017, 8: e00148-17
 - 59 Pajuelo D, Tak U, Zhang L, et al. Toxin secretion and trafficking by *Mycobacterium tuberculosis*. [Nat Commun](#), 2021, 12: 6592
 - 60 Kimmey J M, Huynh J P, Weiss L A, et al. Unique role for ATG5 in neutrophil-mediated immunopathology during *M. tuberculosis* infection. [Nature](#), 2015, 528: 565–569
 - 61 Cohen S B, Gern B H, Delahaye J L, et al. Alveolar macrophages provide an early *Mycobacterium tuberculosis* niche and initiate dissemination. [Cell Host Microbe](#), 2018, 24: 439–446.e4
 - 62 Wolf A J, Desvignes L, Linas B, et al. Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs. [J Exp Med](#), 2008, 205: 105–115
 - 63 Smith-Garvin J E, Koretzky G A, Jordan M S. T cell activation. [Annu Rev Immunol](#), 2009, 27: 591–619
 - 64 Attanasio J, Wherry E J. Costimulatory and coinhibitory receptor pathways in infectious disease. [Immunity](#), 2016, 44: 1052–1068
 - 65 Ernst J D. Mechanisms of *M. tuberculosis* immune evasion as challenges to TB vaccine design. [Cell Host Microbe](#), 2018, 24: 34–42
 - 66 Ankley L, Thomas S, Olive A J. Fighting persistence: How chronic infections with *Mycobacterium tuberculosis* evade T cell-mediated clearance and new strategies to defeat them. [Infect Immun](#), 2020, 88: e00916-19
 - 67 Georgieva M, Sia J K, Bizzell E, et al. *Mycobacterium tuberculosis* GroEL2 modulates dendritic cell responses. [Infect Immun](#), 2018, 86: e00387-17
 - 68 Portal-Celhay C, Tufariello J A M, Srivastava S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* EsxH inhibits ESCRT-dependent CD4⁺ T-cell activation. [Nat Microbiol](#), 2017, 2: 16232
 - 69 Saini N K, Baena A, Ng T W, et al. Suppression of autophagy and antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis* PE_PGRS47. [Nat Microbiol](#), 2016, 1: 12
 - 70 Yang J D, Mott D, Sutiwisesak R, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells differ in their capacity to recognize infected macrophages. [PLoS Pathog](#), 2018, 14: e1007060
 - 71 Irvine E B, O’Neil A, Darrah P A, et al. Robust IgM responses following intravenous vaccination with Bacille Calmette–Guérin associate with prevention of *Mycobacterium tuberculosis* infection in macaques. [Nat Immunol](#), 2021, 22: 1515–1523
 - 72 Huang K H G, Bonsall D, Katzourakis A, et al. B-cell depletion reveals a role for antibodies in the control of chronic HIV-1 infection. [Nat Commun](#), 2010, 1: 102
 - 73 Athman J J, Sande O J, Groft S G, et al. *Mycobacterium tuberculosis* membrane vesicles inhibit T cell activation. [J Immunol](#), 2017, 198: 2028–2037
 - 74 Schreiber H A, Hulseberg P D, Lee J E, et al. Dendritic cells in chronic mycobacterial granulomas restrict local anti-bacterial T cell response in a murine model. [PLoS One](#), 2010, 5: e11453
 - 75 Yuan C, Qu Z L, Tang X L, et al. *Mycobacterium tuberculosis* mannose-capped lipoarabinomannan induces IL-10-producing B cells and hinders CD4⁺ Th1 immunity. [iScience](#), 2019, 11: 13–30
 - 76 Madan-Lala R, Sia J K, King R, et al. *Mycobacterium tuberculosis* impairs dendritic cell functions through the serine hydrolase Hip1. [J Immunol](#), 2014, 192: 4263–4272
 - 77 Moreira-Teixeira L, Redford P S, Stavropoulos E, et al. T cell–derived IL-10 impairs host resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. [J Immunol](#), 2017, 199: 613–623
 - 78 Carow B, Hauling T, Qian X, et al. Spatial and temporal localization of immune transcripts defines hallmarks and diversity in the tuberculosis granuloma. [Nat Commun](#), 2019, 10: 1823
 - 79 Gern B H, Adams K N, Plumlee C R, et al. TGFβ restricts expansion, survival, and function of T cells within the tuberculous granuloma. [Cell Host Microbe](#), 2021, 29: 594–606.e6

Summary for “结核分枝杆菌免疫逃逸机制研究进展”

Advances in immune escape mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis*

Na Li, Yinjuan Song* & Yuefeng Chu*

State Key Laboratory for Animal Disease Control and Prevention, College of Veterinary Medicine, Lanzhou University, Lanzhou Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730000, China

* Corresponding authors, E-mail: songyinjuan@caas.cn; chuyuefeng@caas.cn

Tuberculosis (TB) is a zoonotic disease caused by infection with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb); it exerts a major impact on human health and socio-economic development globally. Mtb, which has been infecting humans for several millennia, is responsible for more deaths than any other microorganism. One-quarter of the world's population is estimated to carry Mtb. During infection, Mtb can undergo immune escape and lie dormant within a lesion, maintaining host-pathogen homeostasis through granuloma formation. Most infected individuals have latent tuberculosis infection (LTBI), which may cause the reactivation of Mtb when host immunity declines. Approximately 5%–15% of LTBI patients will develop active TB, while in the majority of immunocompetent individuals, the infection is either cleared or contained. As an extremely successful intracellular pathogen, Mtb hijacks the host immune response to establish an environment favorable for survival and remains latent in the host for prolonged time periods. However, our understanding of the immune escape mechanisms adopted by Mtb and the roles of bacterial virulence factors in different stages of Mtb infection remain limited.

Studies using mouse infection models have shown that Mtb enters the alveoli through the airway and mainly infects alveolar macrophages (AMs) during the first two weeks of infection; subsequently, the infected AMs migrate from the alveolar space to the lung interstitium via a mechanism dependent on host IL-1 β signaling and the Type VII secretion system ESX-1. Mtb infects mononuclear macrophages, polymorphonuclear neutrophils (PMNs), and dendritic cells (DCs). The infected DCs migrate to the draining lymph nodes, causing the proliferation and differentiation of naive T cells to form antigen-specific T helper type 1 (Th1) cells. Activated T cells are recruited to the infected lung and form granulomas around the infected lesions. An initial infection with Mtb would stimulate AMs to generate inflammation and activate an adaptive immune response, leading to a rapid response to lung infection. However, AMs cannot robustly detect Mtb infection. Mtb achieves immune escape by modulating intracellular infection, impairing antigen presentation, and destroying macrophage and T cell functions, allowing it to survive and proliferate in host cells.

With increasing antibiotic resistance, Mtb infection remains a global public health issue, therefore; novel therapeutic and vaccine strategies must consider the infection process and immune-escape mechanisms. The promotion of phagosome-lysosome fusion, enhancement of LC3-associated phagocytosis and autophagy, induction of reactive oxygen species production, enhancement of NADPH oxidase activity, overcoming T-cell initiation delays, and the judicious use of antibiotics, may be necessary to achieve substantial host protection. Here, we summarize the recent advances of research regarding the molecular mechanisms whereby Mtb regulates macrophage autophagy, apoptosis, and adaptive immune responses, which are important for the development of novel host-directed therapies and protective vaccines.

***Mycobacterium tuberculosis*, macrophage, immune escape, host-directed therapies**

doi: [10.1360/TB-2023-0818](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0818)