

GENETIC MUTATIONS ASSOCIATED WITH REDUCED LINEZOLID SUSCEPTIBILITY OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* STRAINS

Chesov Elena^{1,2}, Ciobanu Nelly², Crudu Valeriu²

¹Department of Molecular Biology and Human Genetics, *Nicolae Testemitanu* SUMPh;

²Phthisiopneumology Institute "Chiril Draganiuc"

Background. Linezolid (LNZ) is one of the main drugs used for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment. Current molecular based tools do not allow to test susceptibility to LNZ Genetic targets associated with resistance to LNZ are not fully characterized. **Objective of the study.** To identify mutations associated with LNZ resistance by applying whole genome sequencing (WGS) technique and to describe correlations between pheno-genotypic resistance in MDR *M. tuberculosis* (MTB). **Material and Methods.** Multidrug resistant MTB strains, isolated from sputum of the patients treated with LNZ containing regimen during 2017-2018 in the Republic of Moldova, were analyzed. The WGS results of the MTB strains were compared with the results of liquid culture-based susceptibility tests on 3 concentrations of LNZ (0.5 mg/L; 1.0 mg/L; 2.0 mg/L). **Results.** The study included 60 MDR strains of MTB. The rate of phenotypic resistance to LNZ at different concentrations of the drug was 33.3% for 0.5 mg/L; 26.7% for 1.0 mg/L; 21.7% for 2.0 mg/L. Genotypic resistance was confirmed in 16.7% MTB strains. In 7 cases mutations were detected in the *rplC* gene (460T> C). In other 3 cases the identified mutation implied *rrl* gene (2746G>A, 2814G>T, 2814G>T; 2810A>C). At LNZ concentration of 1.0 mg/L, pheno-genotypic concordance was found in 71.4% of the cases. **Conclusion.** LNZ resistance in the studied MTB strains was associated in most cases with mutations in the *rrl* and *rplC* genes. Further molecular based diagnostic tests should include these molecular targets.

Keywords: tuberculosis, linezolid, resistance, WGS

MUTAȚII GENETICE ASOCIATE CU SENSIBILITATEA REDUSĂ LA LINEZOLID A TULPINILOR DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Chesov Elena^{1,2}, Ciobanu Nelly², Crudu Valeriu²

¹Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Introducere. Linezolidul (LNZ) este un preparat de bază inclus în tratamentul bolnavilor cu TB-MDR. În prezent nu există teste molecular genetice, care ar permite diagnosticul rapid al sensibilității față de LNZ, substratul genetic asociat cu rezistența față de LNZ nefiind cunoscut în totalitate. **Scopul lucrării.** Stabilirea mutațiilor, asociate cu rezistența la LNZ și gradul de concordanță dintre rezultatele fenogenotipice obținute prin WGS a tulpinilor multi-drog, rezistente de *M. tuberculosis* (MTB), din Republica Moldova. **Material și Metode.** Au fost analizate tulpini de MTB, izolate din sputa bolnavilor ce au administrat LNZ în perioada 2017-2018. Rezultatele WGS a tulpinilor de MTB au fost comparate cu sensibilitatea culturii, pe medii lichide, pentru 3 concentrații (0.5 mg/L; 1.0 mg/L; 2.0 mg/L). **Rezultate.** În studiu au fost incluse 60 de tulpini MDR de MTB. Rata rezistenței fenotipice la LNZ pentru diferite concentrații de medicament a fost de 33,3% pentru 0,5 mg / L; 26,7% pentru 1,0 mg / L; 21,7% pentru 2,0 mg / L. Rezistența genotipică a fost confirmată la 16,7% tulpini MTB. În 7 cazuri au fost detectate mutații în gena *rplC* (460T> C). În alte 3 cazuri au fost identificate mutații în gena *rrl* (2746G> A, 2814G> T, 2814G> T; 2810A> C). La concentrația LNZ de 1,0 mg / L, concordanța fenogenotipică a fost găsită în 71,4% din cazuri. **Concluzii.** Rezistența la LNZ a tulpinilor de MTB a fost asociată cu mutații în genele *rrl* și *rplC*. Dezvoltarea ulterioară a testelor molecular genetice de apreciere a sensibilității, la preparatele antituberculoase, trebuie să includă testarea acestor ținte moleculare. **Cuvinte-cheie:** tuberculoza, linezolid, rezistență, WGS.