

## MUTAȚIILE COMPENSATORII ASOCIATE TULPINILOR MULTIDROG REZISTENTE DE *M. TUBERCULOSIS* ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Elena Chesov<sup>1,2</sup>, Stela Racoviță<sup>1,2</sup>, Dumitru Chesov<sup>3</sup>,  
Nelly Ciobanu<sup>4</sup>, Valeriu Crudu<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF "Nicolae Testemițanu"

<sup>2</sup>Laboratorul de genetică, USMF "Nicolae Testemițanu"

<sup>3</sup>Disciplina de pneumologie și alergologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

<sup>4</sup>Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

**Introducere.** Mutațiile care conferă rezistență la medicamentele antituberculoase ar putea determina o creștere mai lentă și o adaptabilitate mai redusă a tulpinilor de *M. tuberculosis complex*. Bacteriile reușesc să acumuleze mutații secundare (mutații compensatorii - MC) care contribuie la restabilirea cel puțin parțială a funcțiilor compromise. **Scopul lucrării.** De a descrie spectrul MC în liniile genotipice de *Mycobacterium tuberculosis complex* multi-drog rezistente (MTBC MDR) circulante în Republica Moldova (RM). **Material și metode.** A fost realizată secvențierea întregului genom (WGS) a unui set de tulpini de MTBC MDR stocate în Biobanca Laboratorului național de referință în tuberculoză din RM izolate în anul 2018. În baza datelor de secvențiere a fost caracterizat spectrul mutațiilor compensatorii asociate mutațiilor din gena *rpoB*, care determină rezistența la rifampicină. **Rezultate.** În studiu au fost incluse 137 de tulpini MTBC MDR. Conform datelor WGS acestea au aparținut liniilor genotipice L2 - 58,4% și L4 - 41,6%. 86,1% (118/137) dintre tulpinile analizate au avut cel puțin câte o mutație compensatorie în una dintre genele *rpoA* (5,1%), *rpoB* (5,9%) și *rpoC* (81,7%). Dintre tulpinile L4 90,2% (46/51) au prezentat aceeași mutație compensatorie V483G (gtg/gGg) în gena *rpoC*. În același timp, tulpinile L2 au fost caracterizate de o eterogenitate semnificativă a mutațiilor compensatorii din *rpoC* (10 mutații diferite), cele mai frecvente fiind I491V (atc/Gtc) - 23,7% (19/80) și E1137G (gag/gGg) - 11,3% (9/80). Mutațiile compensatorii din gena *rpoA* au fost identificate exclusiv la tulpinile L2, cea mai frecventă mutație (66,7%) fiind E184D (gag/gaT). **Concluzii.** Majoritatea tulpinilor MTBC MDR din RM prezintă mutațiilor compensatorii cu diferențe semnificative între cele 2 linii genotipice L2 și L4. **Cuvinte-cheie:** TB MDR, linii genotipice, mutații compensatorii.

## COMPENSATORY MUTATIONS ASSOCIATED WITH MULTIDRUG-RESISTANT *M. TUBERCULOSIS* STRAINS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Elena Chesov<sup>1,2</sup>, Stela Racoviță<sup>1,2</sup>, Dumitru Chesov<sup>3</sup>,  
Nelly Ciobanu<sup>4</sup>, Valeriu Crudu<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departement of Molecular Biology and Human Genetics, *Nicolae Testemițanu* University

<sup>2</sup>Laboratory of Genetics, *Nicolae Testemițanu* University

<sup>3</sup>Pneumology and Allergology Discipline, *Nicolae Testemițanu* University

<sup>4</sup>*Chiril Draganiuc* Institute of Phtysiopneumology

**Introduction.** Mutations that confer resistance to antituberculosis drugs may lead to slower growth and reduced adaptability of *Mycobacterium tuberculosis complex* strains. Bacteria can accumulate secondary mutations (compensatory mutations - CM) that help restore at least partially the compromised functions. **Aim of the study.** To describe the spectrum of CMs in the genotypic lines of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC MDR) circulating in the Republic of Moldova (RM). **Material and methods.** Whole genome sequencing (WGS) was performed on a set of MTBC MDR strains stored in the Biobank of the National Tuberculosis Reference Laboratory in RM, isolated in 2018. Based on sequencing data, the spectrum of compensatory mutations associated with mutations in the *rpoB* gene, which determine rifampicin resistance, was characterized. **Results.** The study included 137 MTBC MDR strains. According to WGS data, they belonged to genotypic lines L2 - 58.4% and L4 - 41.6%. 86.1% (118/137) of the analyzed strains had at least one compensatory mutation in one of the *rpoA* (5.1%), *rpoB* (5.9%), and *rpoC* (81.7%) genes. Among the L4 strains, 90.2% (46/51) exhibited the same compensatory mutation V483G (gtg/gGg) in the *rpoC* gene. At the same time, L2 strains were characterized by significant heterogeneity of compensatory mutations in *rpoC* (10 different mutations), the most frequent being I491V (atc/Gtc) - 23.7% (19/80) and E1137G (gag/gGg) - 11.3% (9/80). Compensatory mutations in the *rpoA* gene were identified exclusively in L2 strains, the most frequent mutation (66.7%) being E184D (gag/gaT). **Conclusions.** The majority of MTBC MDR strains from RM exhibit compensatory mutations with significant differences between the two genotypic lines L2 and L4. **Keywords:** MDR TB, genotypic lines, compensatory mutations.