

MECANISMELE DE REZISTENȚĂ A TULPINILOR DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* LA ANTIMICROBIENE

Mihail TARLAPAN

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Mihai Tarlapan, e-mail: mihai.tarlapan@mail.ru

Cuvinte-cheie: *Mycobacterium tuberculosis*, rezistența la antimicrobiene.

Introducere. În ultimele decenii, tulpinile de *Mycobacterium tuberculosis* multi-drog-rezistente (MDR), cu rezistență extinsă (XDR), rezistență extremă (XXDR) și totală (TDR) reprezintă o amenințare pentru sănătatea publică la nivel mondial, relevând necesitatea dezvoltării de noi strategii de prevenire și de tratament al tuberculozei. Se estimează că, în următorii 35 de ani, tuberculoza rezistentă la antimicrobiene va fi responsabilă de aproximativ 75 de milioane de decese și va costa economia globală 16,7 trilioane de dolari. Tulpinile de *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la antimicrobiene reprezintă o provocare pentru campania ce are ca scop reducerea epidemiei de tuberculoză la nivel global.

Scopul acestei lucrări constă în consolidarea cunoștințelor privind mecanismele de rezistență la antimicrobiene a tulpinilor de *M. tuberculosis*, în vederea indicării tratamentelor antimicrobiene eficiente și de calitate.

Material și metode. Au fost analizate 32 de articole științifice din Academic Google și PubMed, utilizându-se cuvintele-cheie: „*Mycobacterium tuberculosis*”, „rezistența la antimicrobiene”, „mecanisme de rezistență”.

Rezultate. *M. tuberculosis* este intrinsec rezistentă la multe antimicrobiene, astfel limitând numărul de preparate disponibile pentru tratament. Această rezistență intrinsecă se datorează unor multiple mecanisme, inclusiv peretelui celular gros, ceros, hidrofob și prezenței enzimelor care degradează și modifică preparatele antimicrobiene. În plus, microorganismul posedă mecanisme prin care este alterat transportul antimicrobiene. Conform unor studii, creșterea activității pompele de eflux deținute de această specie sunt printre primele mecanisme implicate în rezistența la mai multe antimicrobiene. Pompele de eflux elimină antibioticul din mediul intracelular și contribuie la expunerea bacteriei la niveluri suboptimale de preparat. Infectarea experimentală a unor linii celulare a generat expresia crescută a P-glicoproteinelor și un nivel scăzut de izoniazidă intracelular. *M. tuberculosis* exprimă 3 proteine transportatoare, Tap, Lfr A și Mmr M. În plus, s-a pus în evidență o legătură directă între nivelul de transcripție a unor pompe Tap-like și superexpresia unor pompe de eflux. *M. tuberculosis* este natural rezistentă la antibioticele beta-lactamice, pentru că posedă gena blaC al cărei produs hidrolizează această grupă. Combinația de meropenem cu acid clavulanic, inhibitor de beta-lactamaze, are acțiune împotriva *M. tuberculosis*. Studiile evidențiază utilitatea acestei combinații în tratamentul tuberculozei provocate de tulpini XDR. Mecanismele dobândite de rezistență a tulpinilor de *M. tuberculosis* prezintă anumite particularități față de celelalte bacterii. Rezistența apare prin mutații spontane la nivel cromozomial, având loc erori în procesul de replicare a ADN-ului. Mutațiile cromozomiale spontane apar la o frecvență de 10⁻⁶-10⁻⁸ replicări micobacteriene, iar la asocierea a 3 antimicrobiene, frecvența mutațiilor crește la 10⁻¹⁸-10⁻²⁰.

Concluzii. Tuberculoza rămâne a fi o problemă majoră de sănătate publică, prin incidența mare care se înregistrează și prin consecințele și impactul enorm pentru viitor. Pe lângă rezistența intrinsecă la multe antimicrobiene, *M. tuberculosis* are capacitatea de a dezvolta diferite mecanisme împotriva majorității preparatelor antituberculoase. Instituirea unui tratament corect poate preveni dezvoltarea acestor mutații și face posibilă vindecarea.