

MOLECULAR RESISTANCE CHARACTERISTICS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* COMPLEX LINEAGES IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Chesov Elena¹, Ciobanu Nelly²

Scientific advisor: Crudu Valeriu², Lange Christoph³

¹Department of Molecular Biology and Human Genetics, Nicolae Testemitanu University,

²The Laboratory of Microbiology and Morphology of tuberculosis, Chiril Draganiuc Phthisiopneumology Institute,

³Clinical Laboratory of Infectious Diseases, Research Center Borstel, Germany.

Background. The Republic of Moldova (RM) is among the countries with the highest rate of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) includes several genotypic lineages with potential differences in the molecular drug resistance (DMR) determinants. **Objective of the study.** To compare the spectrum of DMR between different MDR MTBC lineages circulating in the RM. **Material and Methods.** Whole genome sequencing (WGS) of a set of MTBC MDR strains stored in the Biobank of the National Tuberculosis Reference Laboratory of the RM during 2013-2018 was performed. Sequenced strains were randomly selected in equal proportion for each year of the study period. Based on the sequencing data, phylogenetic tree of the studied strains was generated, and the spectrum of DMR associated mutations was described. **Results.** The study included 288 MTBC MDR strains. According to WGS data they belonged to 2 genotypic lineages L2 - 43% and L4 - 57%. L4 was characterized by a higher clustering rate than L2 (63.4% vs 36.3%, $p < 0.0001$). The statistically significant main differences between L2 and L4 in terms of DMR determinants included mutations: katG S315T (79% vs 5.5%); katG S315T + fabG1-15c>t (10.5% vs 92.1%); embB M306V (37.6% vs 19.7%); embA upstream (11.8% vs 36.4%); rpsL K43R (76.6% vs 1.2%); rpsL K88R (8.9% vs 90.7%); fabG1 - 15c>t (20.3% vs 97.4%); thyA R222G (78.7% vs 12.5%); Rv2670c A5V (6.4% vs 81.3%) eis -12c>t (14.6% vs 96.6%). **Conclusion.** MTBC MDR strains in RM belong to 2 genotypic lines L2 and L4 with significant differences in clustering rate and DMR determinants.

Keywords: MDR TB, genotypic lineages, mutations.

CARACTERISTICA REZISTENȚEI MOLECULARE A LINIILOR DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* COMPLEX ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Chesov Elena¹, Ciobanu Nelly²

Conducător științific: Crudu Valeriu², Lange Christoph³

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

²Laboratorul Microbiologia și Morfologia tuberculozei, Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”,

³Laboratorul Clinica Bolilor Infecțioase, Centrul de Cercetări Borstel, Germania

Introducere. Republica Moldova (RM) este printre țările cu cea mai înaltă rată a tuberculozei cu rezistență multiplă la medicamente (TB MDR). *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) include mai multe linii genotipice cu potențiale particularități ale rezistenței moleculare la medicamente (RMM). **Scopul lucrării.** De a compara spectrul RMM între diferite linii de MTBC MDR circulante în 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 în perioada 2013-2018. Tulpinile secvențiate au fost selectate randomizat în proporție egală pentru fiecare an din perioada de studiu. În baza datelor de secvențiere a fost generat arborele filogenetic al tulpinilor studiate și caracterizat spectrul mutațiilor asociate RMM. **Rezultate.** În studiu au fost incluse 288 de tulpini MTBC MDR. Conform datelor WGS acestea au aparținut la 2 linii genotipice L2 - 43% și L4 - 57%. L4 s-a caracterizat printr-o rată mai înaltă de clusterizare decât L2 (63,4% vs 36,3%, $p < 0,0001$). Diferențele de bază, statistic semnificative, între L2 și L4 în ceea ce privește determinantele RMM au inclus mutațiile: katG S315T (79% vs 5,5%); katG S315T + fabG1-15c>t (10,5% vs 92,1%); embB M306V (37,6% vs 19,7%); promotor embA (11,8% vs 36,4%); rpsL K43R (76,6% vs 1,2%); rpsL K88R (8,9% vs 90,7%); fabG1 - 15c>t (20,3% vs 97,4%); thyA R222G (78,7% vs 12,5%); Rv2670c A5V (6,4% vs 81,3%) eis -12c>t (14,6% vs 96,6%). **Concluzii.** Tulpinile MTBC MDR din RM aparțin la 2 linii genotipice L2 și L4 cu diferențe semnificative în rata de clusterizare și determinantele RMM.

Cuvinte cheie: TB MDR, linii genotipice, mutații.