

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în subprogram în anul 2025

Evoluția, transmisia și controlul tuberculozei rezistente la medicamente

Codul subprogramului 120103

În rezultatul studierii fitness-ului reproductiv al sub-liniilor Mtb Ural 4.2 și Beijing 2.2.1 responsabile pentru majoritatea MDR-TB din Republica Moldova s-a determinat, că fitness-ul tulpinilor Ural MDR este ridicat în raport cu tulpinile non-MDR din aceeași linie și chiar mai ridicat decât cel al tulpinilor din sublinia Beijing, asociate frecvent cu transmitere de succes. De asemenea, s-a determinat dovezi puternice ale unei expansiuni recente, rapide a unei mari clade Ural 4.2 MDR în Moldova în ultimii 10–15 ani. Având în vedere povara mare a MDR-TB în Europa de Est, rezultatele sugerează că sublinia Ural 4.2 MDR ar trebui monitorizată atent în Moldova și în regiune pentru a spori controlul TB și preveni o transmitere mai largă. Aceste noi descoperiri sugerează, de asemenea, posibilitatea ca eforturi mai intense de urmărire a contactelor să se concentreze asupra contactelor apropiate ale indivizilor cu MDR-TB din subliniilor Ural 4.2, având în vedere descoperirea noastră privind un număr crescut de reproducere a acestor tulpini. Rezultatele sunt consistente cu lucrările anterioare în Moldova, care au evidențiat prezența tulpinilor Ural 4.2 foarte rezistente care se transmiteau în populație. Totuși, estimările R_e pentru Ural 4.2 raportate aici contrastează cu un studiu recent din Georgia care a găsit fitness de transmitere redus asociat rezistenței multi-medicamente în tulpinile L4. Studiul georgian, realizat pe tulpini colectate cu doi ani înaintea lucrării noastre, a identificat doar 27 de Ural MDR 4.2.

Am identificat mai multe gene asociate cu rezistența la medicamente în Ural MDR care nu erau prezente frecvent în tulpinile Beijing MDR, incluzând gene pentru rezistența la streptomycină și etionamidă, și mutații asociate cu supraviețuire îmbunătățită, inclusiv în familia ESX, implicată în interacțiunile gazdă-patogen. Deși aceste constatări oferă mecanisme potențiale pentru menținerea sau creșterea fitness-ului Ural MDR, analiza realizată a căutat doar variante simple prezente la frecvențe înalte; investigații mai detaliate ar putea clarifica efectele specifice ale mutațiilor și interacțiunile epistatice.

În concluzie, am constatat, că tulpinile Ural 4.2 MDR au un fitness reproductiv efectiv semnificativ mai mare decât tulpinile Ural non-MDR care circulă în Republica Moldova. Există, de asemenea, dovezi ale unei expansiuni rapide recente a unei mari clade Ural 4.2 MDR, în contrast cu cladele non-MDR Ural și cu cladele Beijing (MDR și non-MDR) care nu prezintă aceeași tendință îngrijorătoare. Având în vedere că aproximativ 18% din tulpinile Ural din studiu erau rezistente la fluoroquinolone, există riscul ca linia Ural 4.2 MDR să dobândească rezistențe suplimentare și să evolueze către XDR-TB. Monitorizarea evoluției și a transmiterii tulpinilor Ural MDR în țările fostului spațiu sovietic este esențială pentru reducerea poverii MDR-TB și implementarea unor strategii eficiente de control al TB.

Summary of activity and results obtained in the subprogram in 2025

Evolution, transmission, and control of drug-resistant tuberculosis

Subprogram code 120103

The reproductive fitness of the Ural 4.2 and Beijing 2.2.1 Mtb sub-lineages responsible for the majority of MDR-TB in the Republic of Moldova was determined to be high relative to non-MDR strains of the same lineage and even higher than that of strains of the Beijing sub-lineage, which is frequently associated with successful transmission. We also found strong evidence of a recent, rapid expansion of a large Ural 4.2 MDR clade in Moldova over the past 10–15 years. Given the high burden of MDR-TB in Eastern Europe, the results suggest that the Ural 4.2 MDR sub-lineage should be closely monitored in Moldova and the region to enhance TB control and prevent wider transmission. These new findings also suggest that more intensive contact tracing efforts should focus on close contacts of individuals with MDR-TB from the Ural 4.2 sub-lineages, given our finding of increased numbers of these strains reproducing. The results are consistent with previous work in Moldova, which highlighted the presence of highly resistant Ural 4.2 strains that were being transmitted in the population. However, the R_e estimates for Ural 4.2 reported here contrast with a recent study from Georgia that found reduced transmission fitness associated with multidrug resistance in L4 strains. The Georgian study, conducted on strains collected two years before our work, identified only 27 Ural MDR 4.2.

We identified several genes associated with drug resistance in Ural MDR that were not frequently present in Beijing MDR strains, including genes for streptomycin and ethionamide resistance, and mutations associated with improved survival, including in the ESX family, involved in host-pathogen interactions. Although these findings provide potential mechanisms for maintaining or increasing Ural MDR fitness, our analysis only looked for single variants present at high frequencies; more detailed investigations could clarify the specific effects of mutations and epistatic interactions.

In conclusion, we found that Ural 4.2 MDR strains have significantly higher effective reproductive fitness than non-MDR Ural strains circulating in the Republic of Moldova. There is also evidence of a recent rapid expansion of a large Ural 4.2 MDR clade, in contrast to the non-MDR Ural clades and the Beijing clades (MDR and non-MDR) that do not show the same worrying trend. Given that approximately 18% of the Ural strains in the study were resistant to fluoroquinolones, there is a risk that the Ural 4.2 MDR lineage will acquire additional resistance and evolve towards XDR-TB. Monitoring the evolution and transmission of Ural MDR strains in the countries of the former Soviet space is essential for reducing the burden of MDR-TB and implementing effective TB control strategies.

Coordonatorul subprogramului
de cercetare

Valeriu CRUDU

(semnătura)

Data: _____