

Latvijā cirkulējošo *Mycobacterium tuberculosis* celmu fenotipiskā rezistence pret pirazinamīdu un tās saistība ar mutācijām *pncA* gēnā

Iveta Berģe^{1,2}, Inta Jansone¹, Ilva Pole^{1,2},
Ģirts Šķenders², Iveta Ozere^{2,3}, Anda Nodieva³,
Renāte Ranka^{1,3}

¹ Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

² Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca,
stacionārs "Tuberkulozes un plaušu slimību centrs", Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Ievads. Pirazinamīds (PZA) ir efektīvs pirmās rindas medikaments tuberkulozes ārstēšanā. Pēc Pasaules Veselības organizācijas vadlīnijām multirezistentās tuberkulozes ārstēšanā pirazinamīdu vienmēr izvēlas intensīvās ārstēšanas fāzes laikā neatkarīgi no fenotipiski noteiktiem zāļu jutības testu rezultātiem. Nosakot fenotipiski PZA rezistenci ar BACTEC MGIT sistēmu, ir augsts viltus rezistento rezultātu procents, kas var būt saistīts ar metodes trūkumiem.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Pētījuma mērķis ir pirazinamīda rezistences fenotipiskās metodes kvalitātes uzlabošana. Nosakot PZA fenotipiskās un ģenētiskas rezistences atšķirības, iegūtos datus varētu izmantot zāļu jutības testa noteikšanas algoritma pilnveidošanā.

Pētījumā tika izmantoti fenotipiski jutīgie un PZA rezistentie *M. tuberculosis* izolāti, kas tika iegūti no pozitīvām *M. tuberculosis* BACTEC MGIT barotņu kultūrām laikposmā no 2012. līdz 2014. gadam. Pēc DNS izdalīšanas un *pncA* gēna amplificēšanas ar PCR metodi sekvenēšanas reakcijas produkti tika automātiski analizēti ar *ABI Prism 3100 Genetic Analyzer*. Sekvenču iegūtie dati tika analizēti ar *ContigExpress* datorprogrammu un salīdzināti ar *pncA* gēnu, kas iegūts no H₃₇R_v *TubercuList* datu bāzes.

Rezultāti. Šajā pētījumā tika iekļauti 70 *M. tuberculosis* izolāti. Mutācijas *pncA* gēnā tika konstatētas 59% (41/70) izolātu. 41% (29/70) izolātu bija savvaļas tipa *pncA* (fenotipiski jutīgie). Kopā tika atrasti 32 dažādi mutāciju veidi. 95% (39/41) gadījumu konstatētā mutācija izrādījās īsteni rezistentā, kas tika apstiprināts gan fenotipiski, gan molekulāri. 5% (2/41) gadījumu fenotipiskā rezistence molekulāri netika apstiprināta. 8% (5/41) mutāciju iepriekš nav aprakstītas starptautiskajās datu bāzēs (S65 > F, F186 > S, D56 > E, D166 > Y, E173 > D).

Secinājumi.

1. *pncA* gēna sekvenēšana ir ātra un ticama molekulāras testēšanas metode, kas ļauj izslēgt fenotipiskās rezistences viltus pozitīvus rezultātus.
2. Molekulāri neapstiprināta fenotipiska rezistence varētu būt saistīta ar citiem rezistences veidošanas mehānismiem, kurus nosaka mutācijas *rpsA* un *panD* gēnos.

Pētījums veikts valsts pētījumu programmas "BIOMEDICINE" darbības gaitā.