



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE „GEORGE EMIL PALADE” DIN
TÂRGU MUREȘ

ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

ASPECTE PRIVIND EVOLUȚIA ENTEROBACTERIILOR PRODUCĂTOARE DE CARBAPENEMAZE ÎN
ROMÂNIA

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Jung Ioan

Doctorand: Molnár Szabolcs

Epidemiologia rezistenței la antibiotice a enterobacteriilor, în special cea mediată de plasmide, este într-o permanentă transformare. La ora actuală, infecțiile cu enterobacterii rezistente la carbapeneme sunt asociate cu cele mai multe eșecuri terapeutice. Enterobacteriile producătoare de carbapenemaze (EPC) au fost descrise pentru prima dată la începutul anilor 2000 iar interesul față de studierea lor este într-o continuă creștere datorită riscului pe care le reprezintă pe plan global. În România prezența EPC a fost documentată pentru prima dată între 2010 și 2012, tulpinile fiind pozitive pentru gena *bla*_{NDM} sau *bla*_{OXA-48-like}. Ulterior au fost identificați și tulpini EPC cu gene *bla*_{KPC} și *bla*_{VIM} în diferite zone ale țării, carbapenemazele detectate cu cea mai mare frecvență au fost OXA-48, urmate de NDM-1 și KPC. În țara noastră producerea enzimei OXA-48 se asociază aproape exclusiv speciei *Klebsiella pneumoniae*, în contrast, gena *bla*_{NDM-1} se regăsește pe diferite specii de enterobacterii. Similar genei *bla*_{OXA-48-like}, localizarea *bla*_{NDM-1} este de obicei plasmidică dar transferabilitatea interspecie a acestei gene pare a fi mult mai ridicată. În ultimii ani mai multe spitale din România au început să semnaleze o incidență crescută a infecțiilor extraurinare cauzate de tulpini de *Providencia stuartii*, cu o rată alarmantă de rezistență la carbapeneme. Creșterea prevalenței infecțiilor datorate bacteriilor cu rezistență intrinsecă la colistin, precum *Providencia spp.*, este consecința utilizării excesive a acestui antibiotic, care la rândul său derivă din răspândirea rezistenței la carbapeneme.

La baza studiilor din cadrul cercetării au stat două ipoteze:

1. Diseminarea genelor de carbapenemaze se datorează unui număr redus de plasmide de succes
2. În paralel cu creșterea prevalenței genelor de carbapenemază, datorită presiunii selective asupra florei spitalicești prin utilizarea excesivă a colistinei crește și prevalența enterobacteriilor cu rezistență intrinsecă la colistin (*Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*) și prezintă o rată ridicată de dobândire a acestor gene.

Scopul principal al acestei cercetări a fost caracterizarea la nivel molecular al tulpinilor EPC: confirmarea prezenței genelor care codifică carbapenemaze, studiul conținutului plasmidic al tulpinilor de EPC, respectiv realizarea unei imagini de ansamblu asupra carbapenemazelor circulante în regiunea noastră, cu accent pe tulpinile producătoare de NDM-1.

În primul studiu am analizat tulpinile EPC izolate în SCJU Tg. Mureș în perioada noiembrie 2012 – octombrie 2013, perioadă de o importanță majoră, ce a urmat imediat după prima semnalare a acestor tulpini în țară. Scopul principal al studiului a fost de a verifica dacă în această perioadă prevalența enterobacteriilor producătoare de NDM-1 și OXA-48 a suferit deja modificări semnificative sau nu, respectiv dacă au apărut și alte tipuri de carbapenemaze. Un al doilea obiectiv a fost evaluarea comparativă a nivelurilor de rezistență la carbapeneme în funcție de carbapenemaza produsă. În același timp am dorit să identificăm plasmidele prezente în aceste tulpini. Întrebarea centrală la care a încercat să găsească răspuns acest studiu: cât este de important rolul plasmidelor în diseminarea interspecie a genei *bla*_{NDM-1} și care este impactul epidemiologic al răspândirii tulpinilor de EPC NDM-1-pozitive.



Al doilea studiu a avut ca obiectiv principal analiza fundalului genetic și stabilirea legăturilor filogenetice ale tulpinilor de *P. stuartii* izolate de la pacienți internați în diferite spitale din țară. În contextul actual al răspândirii genelor de carbapenemază printre enterobacterii, la baza acestui studiu a stat ipoteza conform căreia rezistența la carbapeneme al tulpinilor de *P. stuartii* se datorează producției acestor tipuri de enzime și nu altor mecanisme de rezistență.

Scopul celui de-al treilea studiu a fost evaluarea prevalenței speciilor de *Enterobacterales* cu rezistență intrinsecă la colistin în perioada 2017-2019 și de a verifica dacă acest subgrup special de patogeni și patogeni oportuniști a dobândit plasmide și gene de carbapenemază de la alte tulpini EPC. Pe baza rezultatelor studiului efectuat pe tulpinile de *P. stuartii* și a datelor din literatura de specialitate, am ipotezat că prevalența acestor specii a prezentat o tendință crescătoare în perioada studiată și în același timp au apărut și tulpini producătoare de carbapenemaze datorită dobândirii prin conjugare a diverselor plasmide cu spectru larg de gazdă, identificate la tulpinile EPC circulante.

Dintre cele două ipoteze care au stat la baza acestei cercetări una a fost infirmată iar cealaltă confirmată doar parțial: răspândirea EPC în România nu s-a datorat diseminării unor plasmide de succes iar în cazul enterobacteriilor cu rezistență intrinsecă la colistin creșterea prevalenței a fost observată doar la două specii, *P. stuartii* și *S. marcescens*. Rezultatele prezentei cercetări nu sunt suficiente pentru a putea explica evenimentele ce au condus la răspândirea EPC în România.

P. stuartii prezintă un risc nozocomial ridicat, și nu doar ca patogen urinar, incidența infecțiilor extraurinare fiind în creștere. Răspândirea pe teritoriul țării a *P. stuartii* producătoare de carbapenemaza NDM-1 s-a datorat diseminării clonale a unei tulpini de succes și nu dobândirii repetate a genelor ce codifică carbapenemaze de către tulpini sensibile.

În cazul enterobacteriilor gena *bla*_{NDM-1} este adăpostită de o gamă variată de plasmide, în general cu spectru de gazdă larg (*IncA/C*, *IncL*, *IncM*) sau intermediar (*IncH*), însă diferitele specii bacteriene prezintă afinitate sporită față de anumite tipuri de plasmide. Rezultatele noastre sugerează că răspândirea genei *bla*_{NDM-1} printre enterobacterii nu se datorează diseminării interspecie a unor plasmide de succes specifice.

Răspândirea EPC în România nu poate fi explicat doar prin posibilele transferuri conjugative al unor plasmide între diferitele specii de enterobacterii.