



***Pseudomonas aeruginosa* ST235 Yüksek Riskli Klonunun Demir Alım Mekanizmaları**

Cansel VATANSEVER

Koç Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

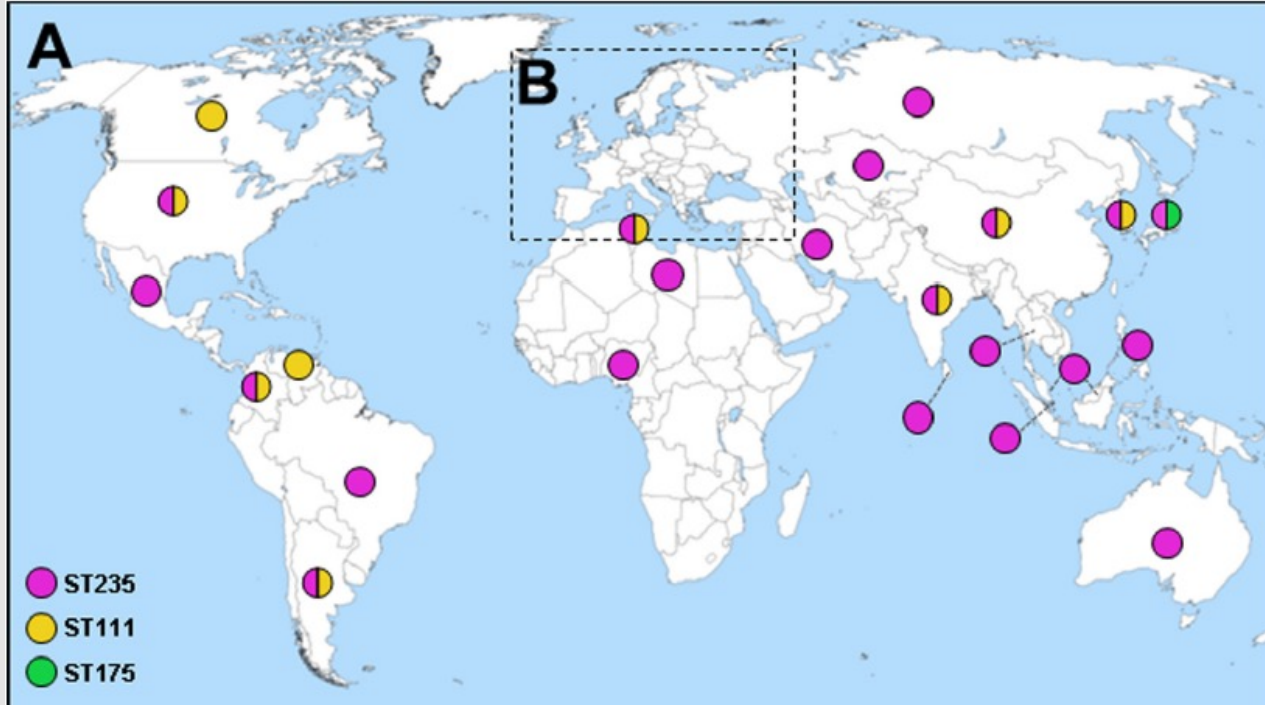
Cansel Vatansever, Gulin Ozcan, Selin Kolsuz, Zeynep Gülçe Talay, Güz Ekinci, Mert Ahmet Kuşkucu, Mehmet Gönen, Füsün Can



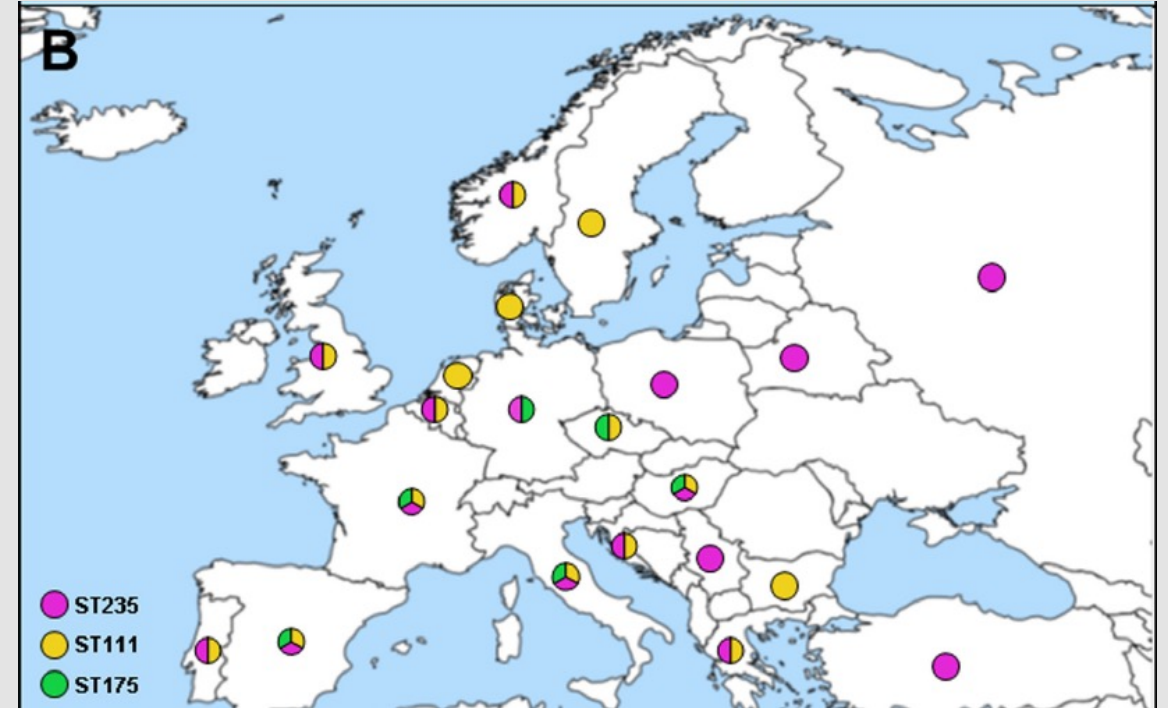
Pseudomonas aeruginosa Yüksek Riskli Klonları

Yüksek riskli klon : Direnç genlerini hızlı elde etme yeteneği nedeniyle sıklıkla yüksek mortalite ve morbiditeye sahip salgınlara ile ilişkilendirilir

ST235, ST111 ve ST175 yüksek riskli klonların dünya üzerindeki dağılımı



ST235, ST111 ve ST175 yüksek riskli klonların Avrupa dağılımı



ST235, beş kıtada birçok ülkede bulunan, en geniş dağılıma sahip olan yüksek riskli klondur

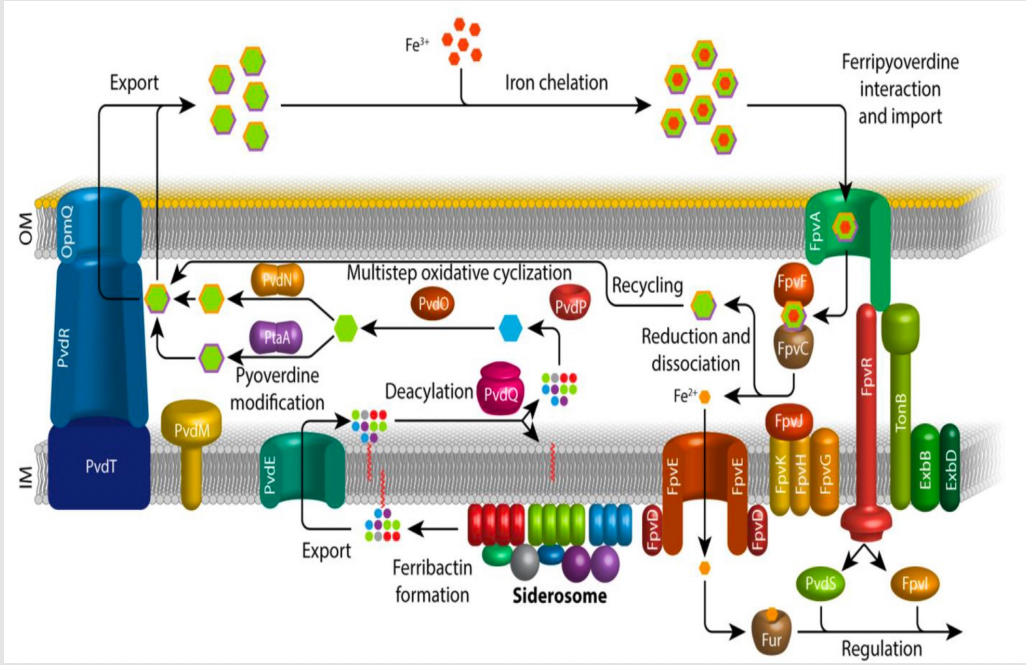


P.aeruginosa Demir Alım Mekanizmaları

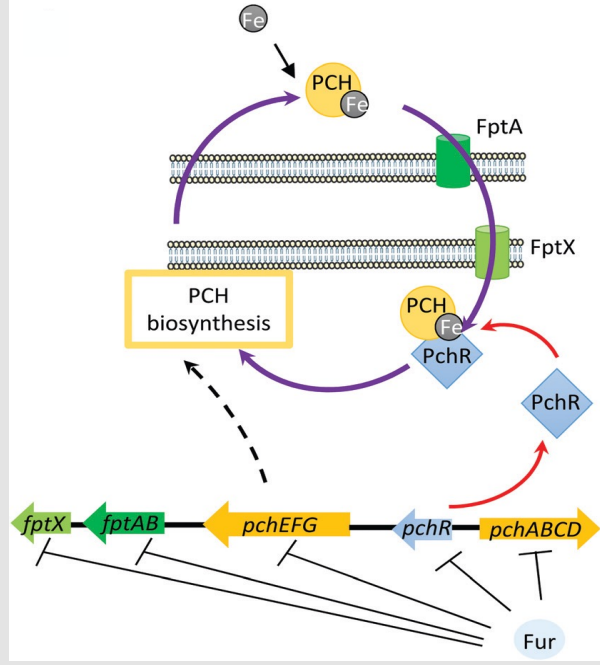
Demir, tüm biyolojik reaksiyonlar için çok önemli bir elementtir.

Piyoverdin üretimi enerji gerektiren bir süreçtir

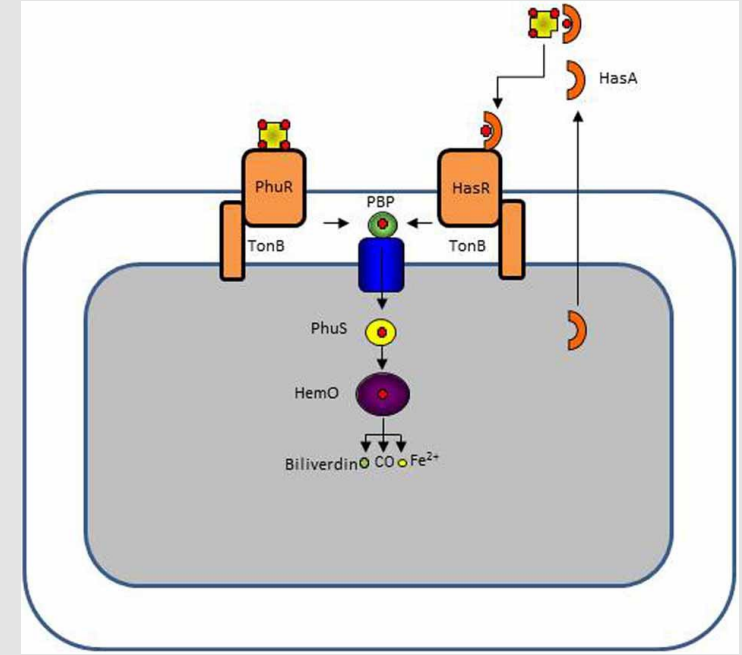
P. aeruginosa öncelikle pyoşelin üretir ve yalnızca demir konsantrasyonu gerçekten düştüğünde piyoverdin üretimini başlatır.



Piyoverdin



Piyoşelin



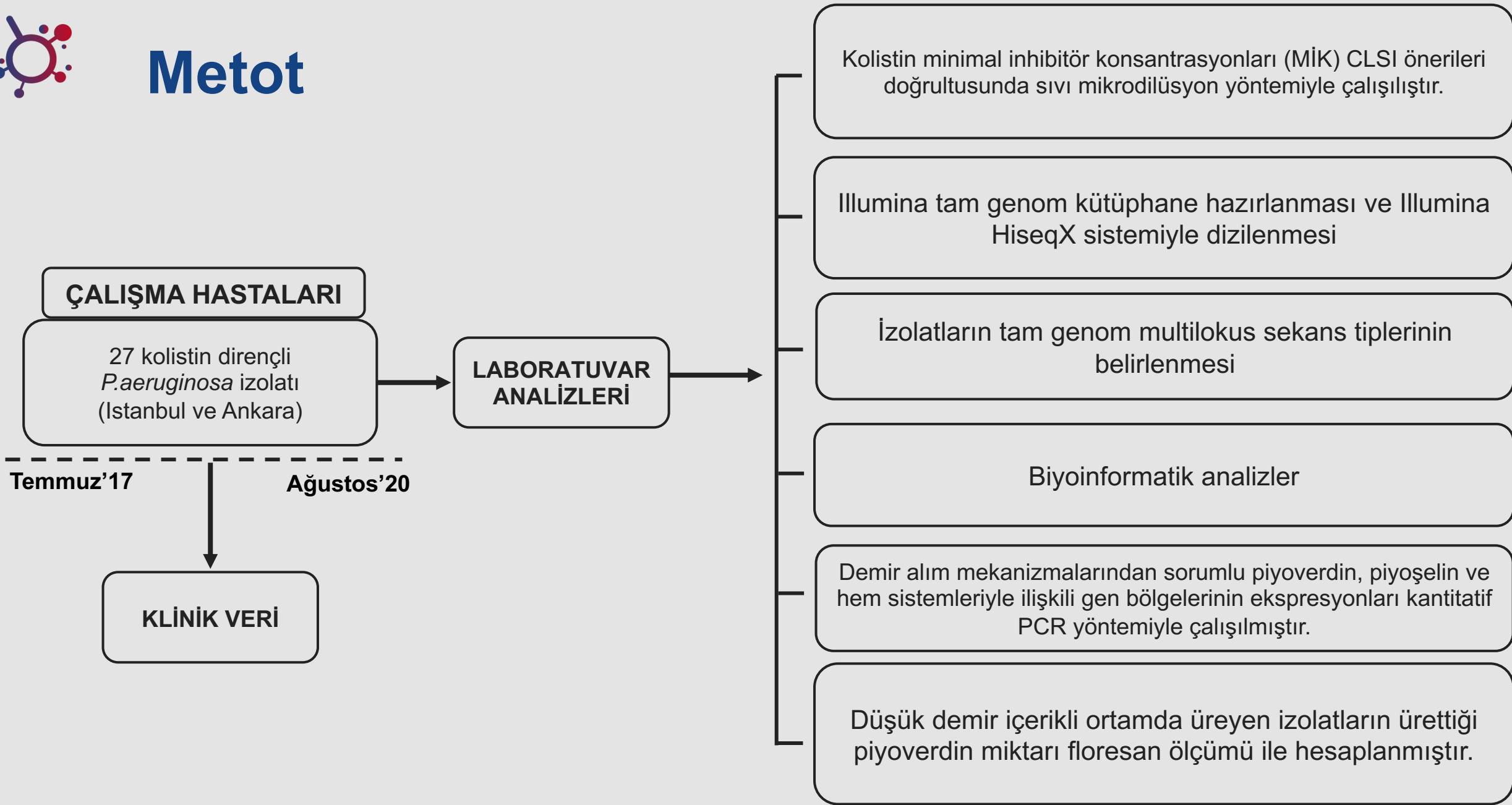
Hem



Amaç

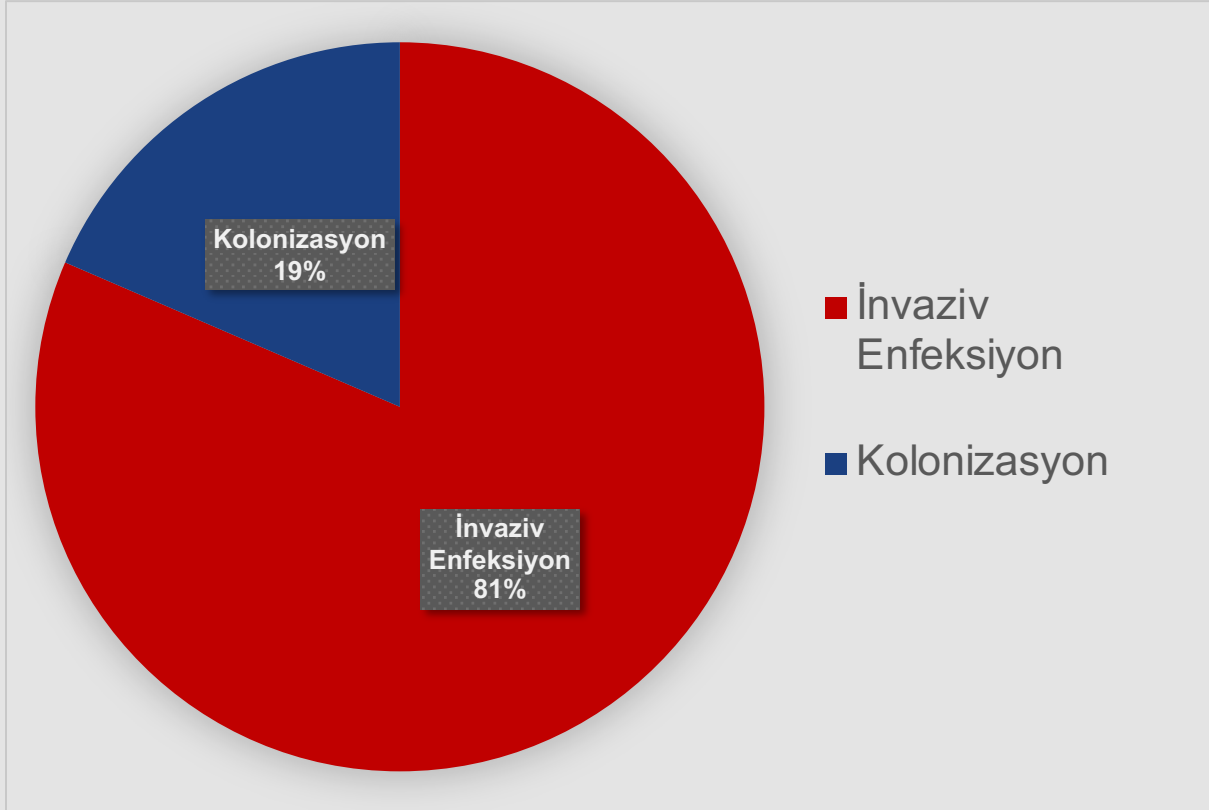
- Kolistin dirençli *P. aeruginosa* ST235 yüksek riskli klon izolatlarının demir alım mekanizmalarının araştırılmasıdır.



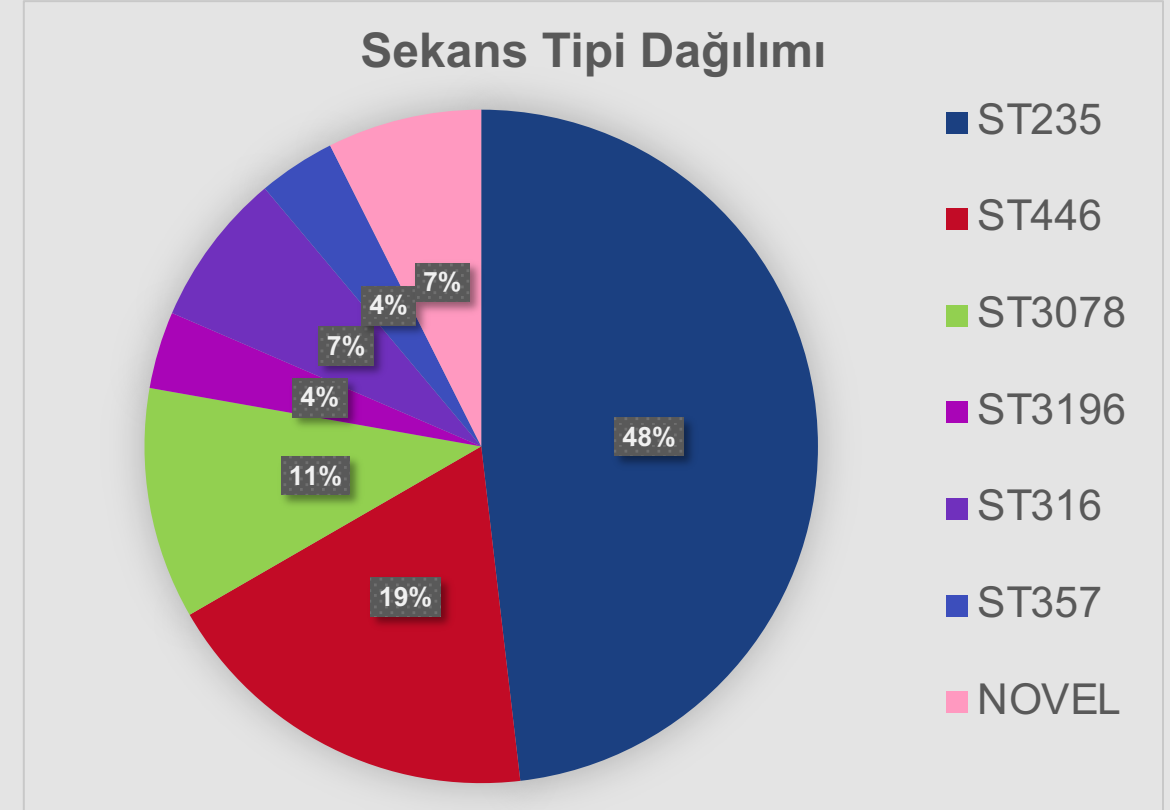




Bulgular– Klinik Veriler



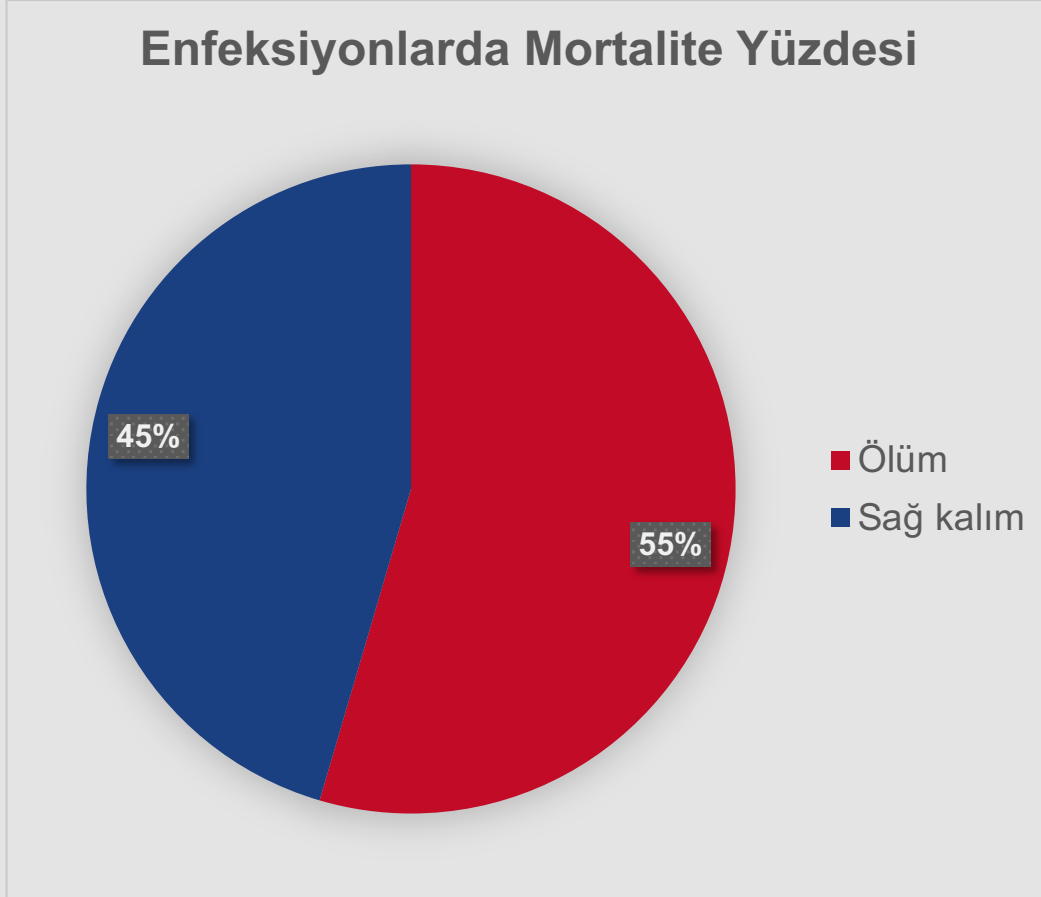
Figür 1. 27 hastanın 22'sinde (%82) invaziv *P.aeruginosa* enfeksiyonu, 5 hastada (%18) ise kolonizasyon görülmüştür.



Figür 2. Tam genom MLST sonucuna göre 27 izolattan 13'ü (% 48) ST235, 5'i (19%) ST446, 3'ü (11%) ST3078, 2 (7%) ST316, 1 (4%) ST357 klonuna aittir, iki izolat tiplendirilememiştir.



Bulgular – Klinik Veriler



Figür 3. Enfeksiyonlarda görülen sağ kalım oranları

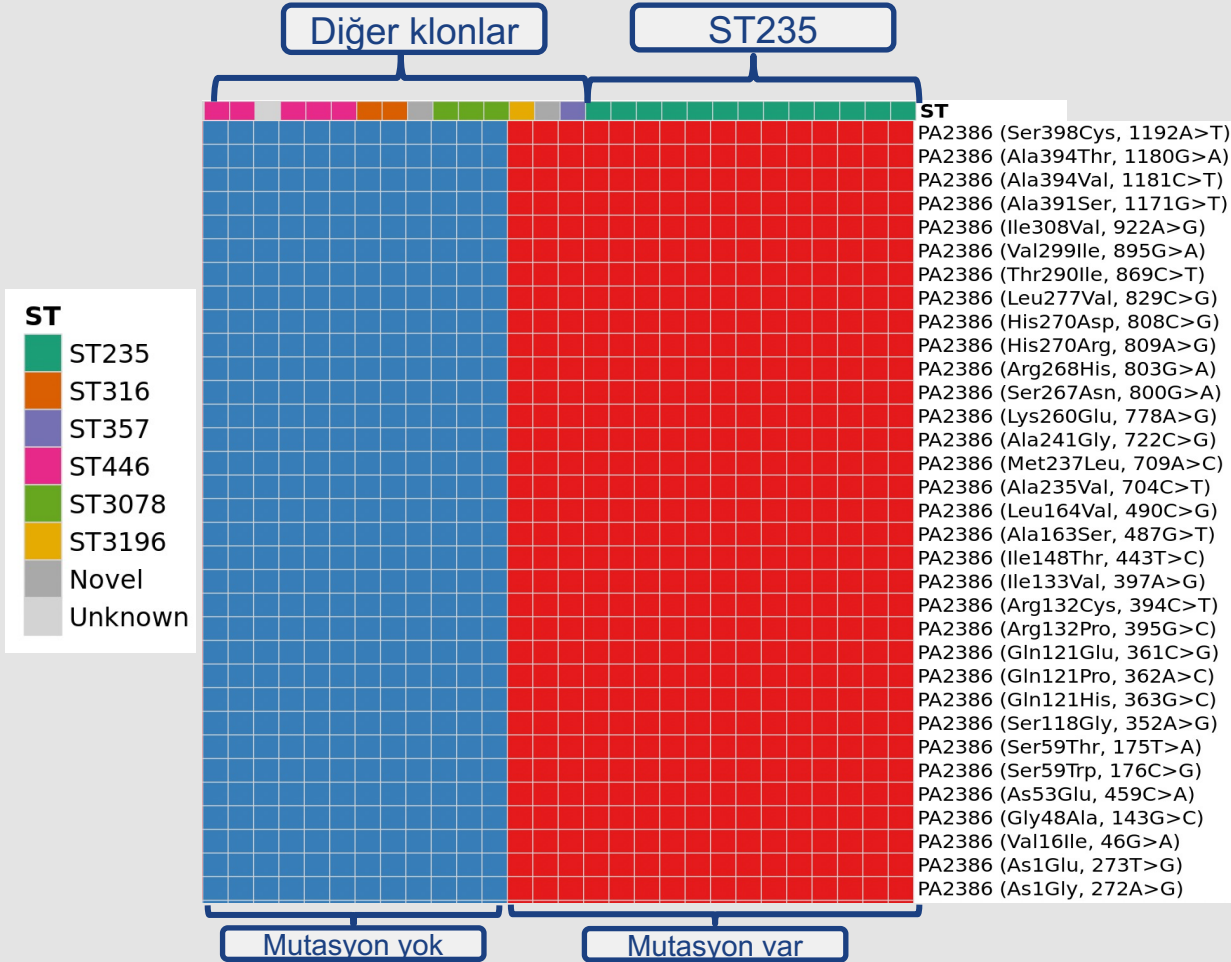
- Tüm hastalarda mortalite **55%** (12/22)
- **ST235** klonu ile gelişen enfeksiyonlarda **72%** (8/11)
- Diğer klonlarda **36%** (4/11)



Bulgular – *pvdA* Piyoverdin Biyosentez Geni

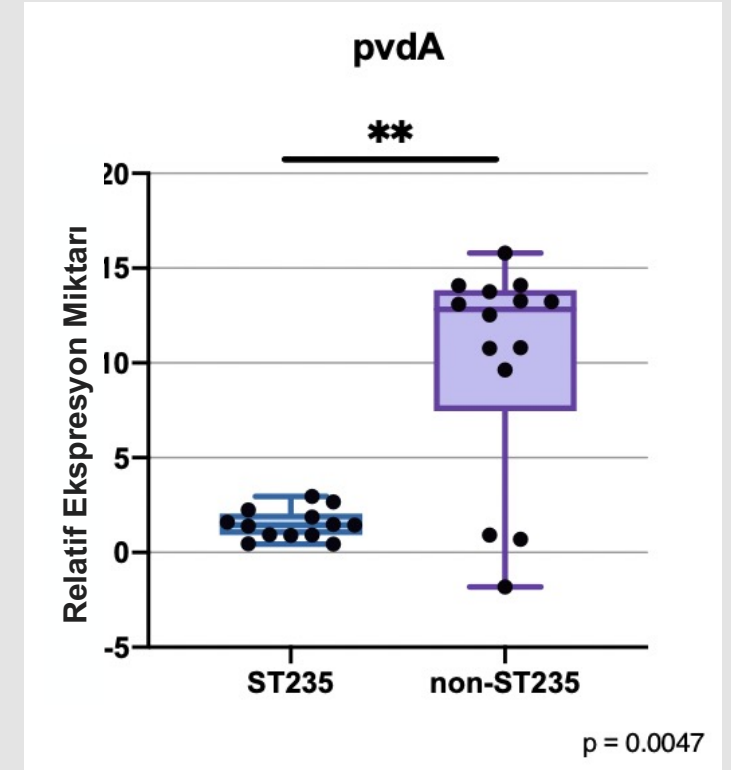
Tam genom sonuçlarına göre missens mutasyonlar;

- 33 missens mutasyon tespit edildi



Kantitatif PCR sonucuna göre relatif ekspresyon miktarı;

- pvdA*'nın ekspresyon seviyesi ST235 izolatlarında olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu.



Figür 4. *pvdA* piyoverdin biyosentez geninde qPCR gen anlatımı miktarı



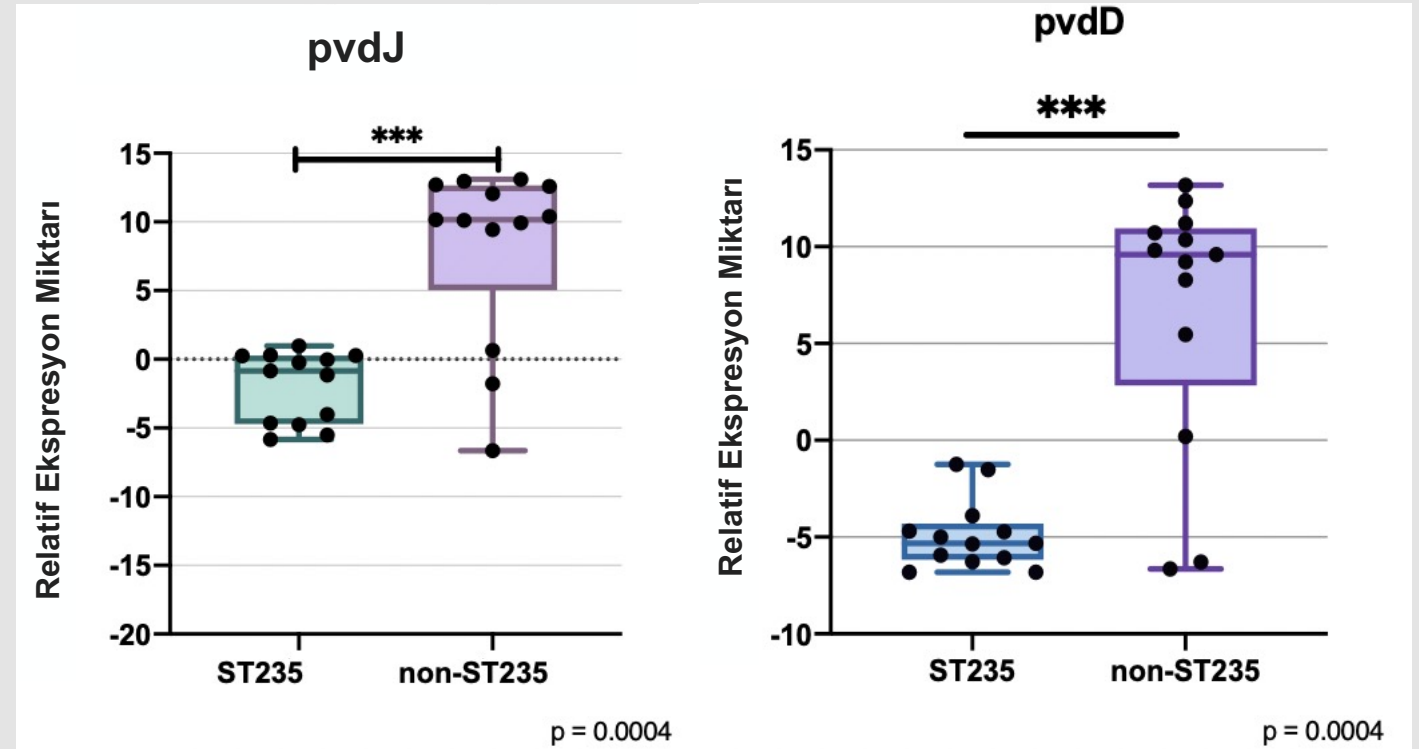
Bulgular - Piyoverdin Biyosentez Geni

Kantitatif PCR sonucuna göre relatif ekspresyon miktarı;

- pvdJ* ve *pvdD*'nin ekspresyon seviyeleri ST235 izolatlarında olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu.

Tam genom sonuçlarına göre missens mutasyonlar;

- pvdJ* biyosentez geninde 25 missens mutasyon tespit edildi
- pvdD* biyosentez geninde 27 missens mutasyon tespit edildi

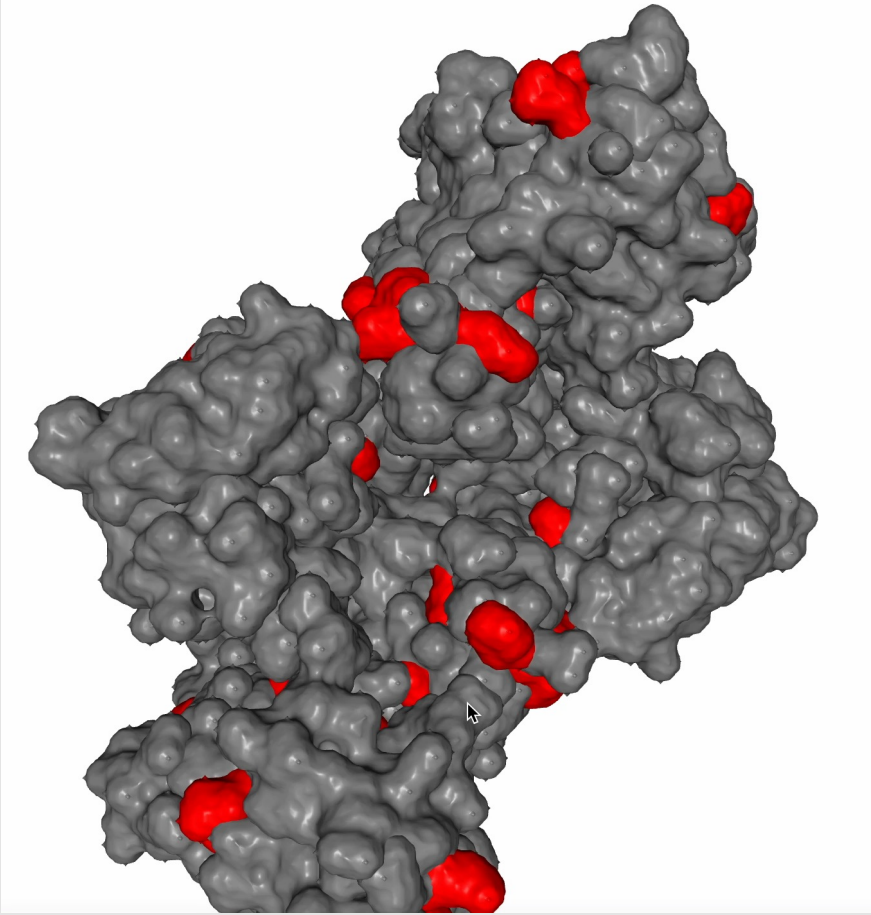


Figür 5. *pvdJ* ve *pvdD* piyoverdin biyosentez genlerinde qPCR gen anlatımı miktarı

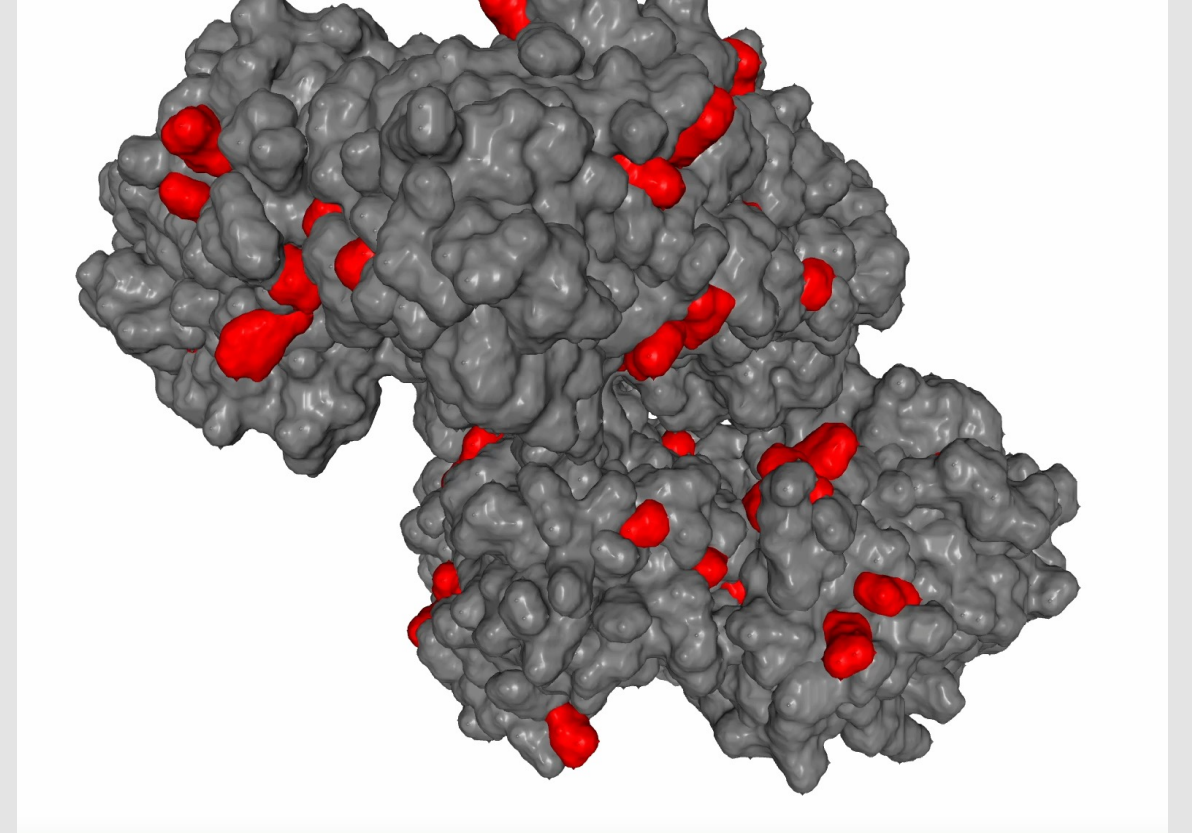


Bulgular - Piyoverdin Biosentez Proteinlerindeki Yapısal Değişiklikler

pvdA- Piyoverdin Biosentez Proteinini



pvdF- Piyoverdin Biosentez Proteinini

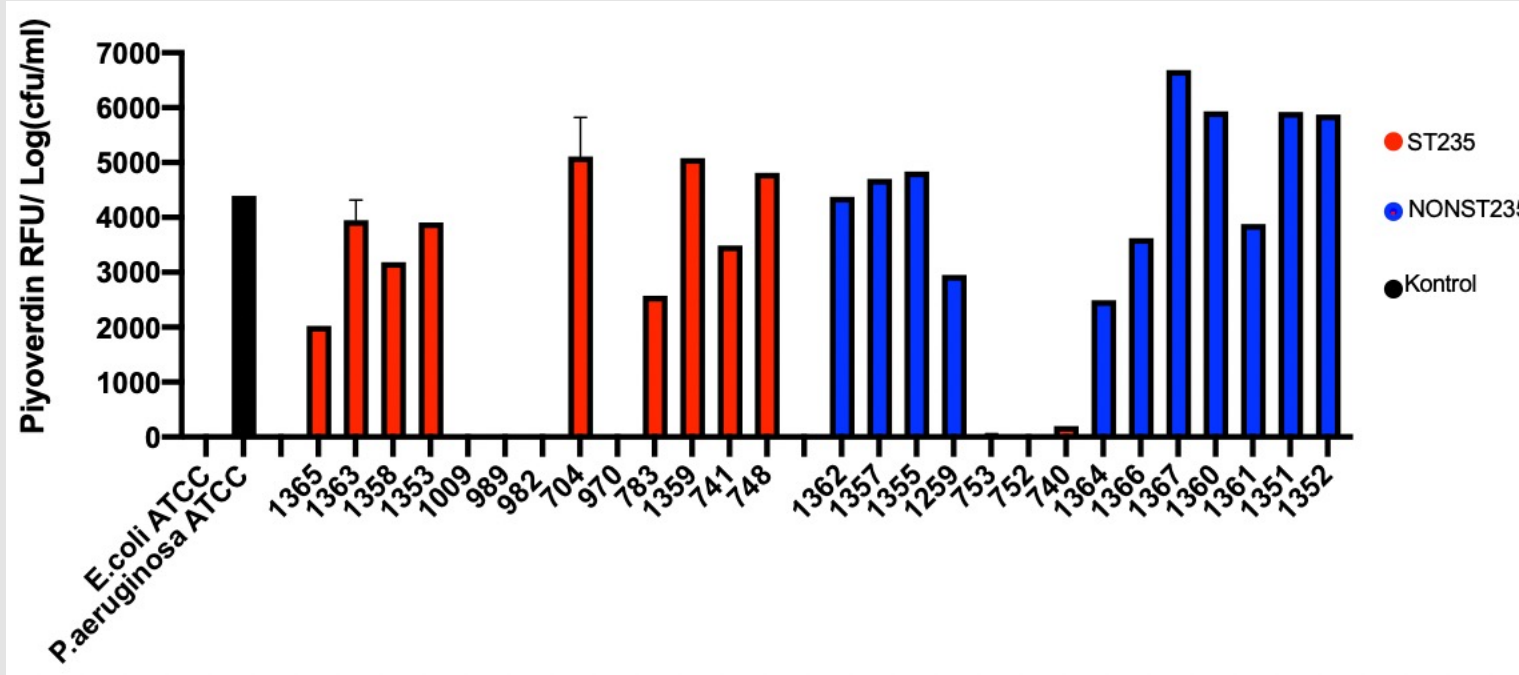


Figür 6. pvdA ve pvdF biosentez proteinlerinin yapısı. ST235 klonlarında görülen mutasyonlara bağlı değişimler kırmızı ile işaretlenerek gösterilmiştir.

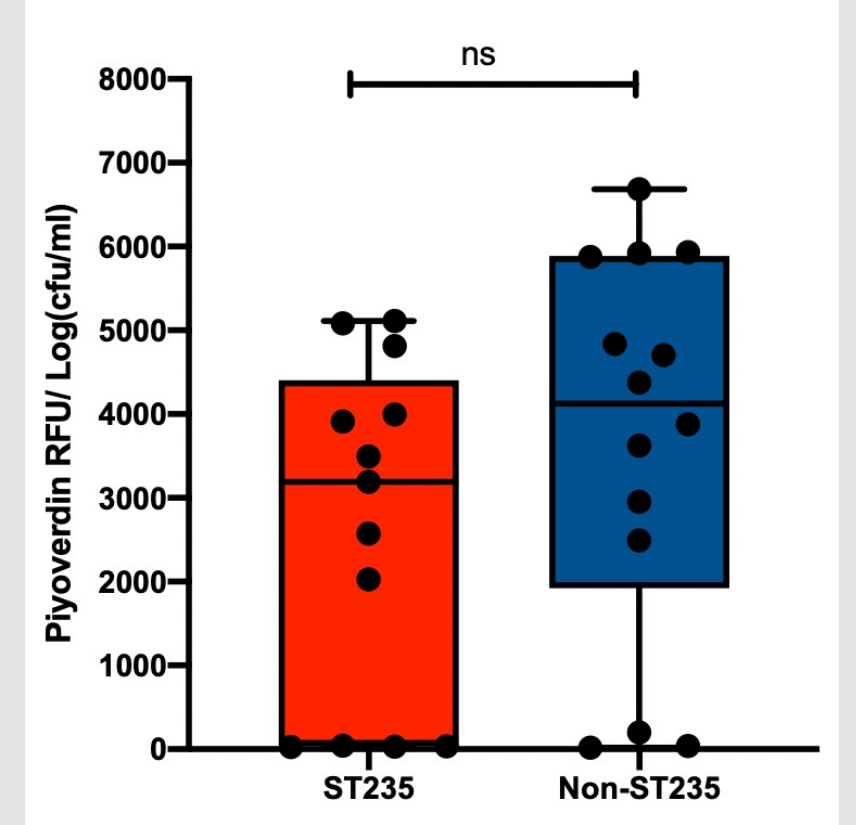


Bulgular - Piyoverdin Üretim Miktarları

- Her iki grup içinde de yüksek piyoverdin üretimi yapan ve üretim yapmayan izolatlar tespit edildi
- ST235 ve ST235 olmayan izolatlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.



Figür 6. Düşük demir konsantrasyonu içeren ortamda piyoverdin üretimi floresan miktarıyla gösterilmiştir.



Figür 7. Piyoverdin üretimi bakımından ST235 ve ST235 olmayan klonlar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. $P>0.5$)

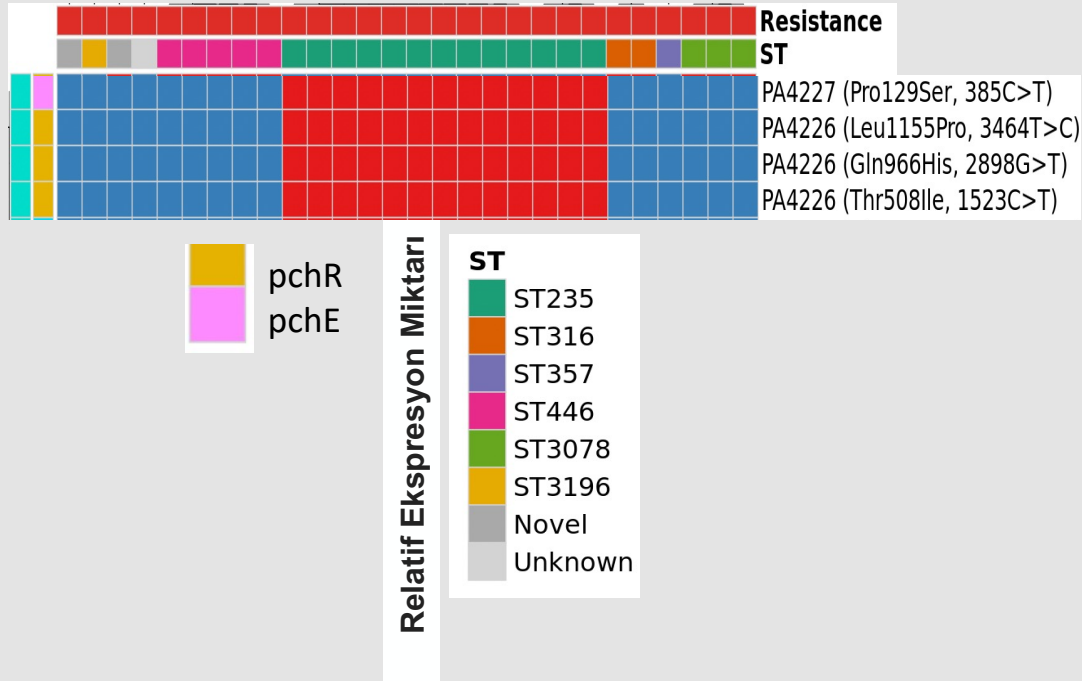


Bulgular – *Piyoşelin Biyosentez Genleri*

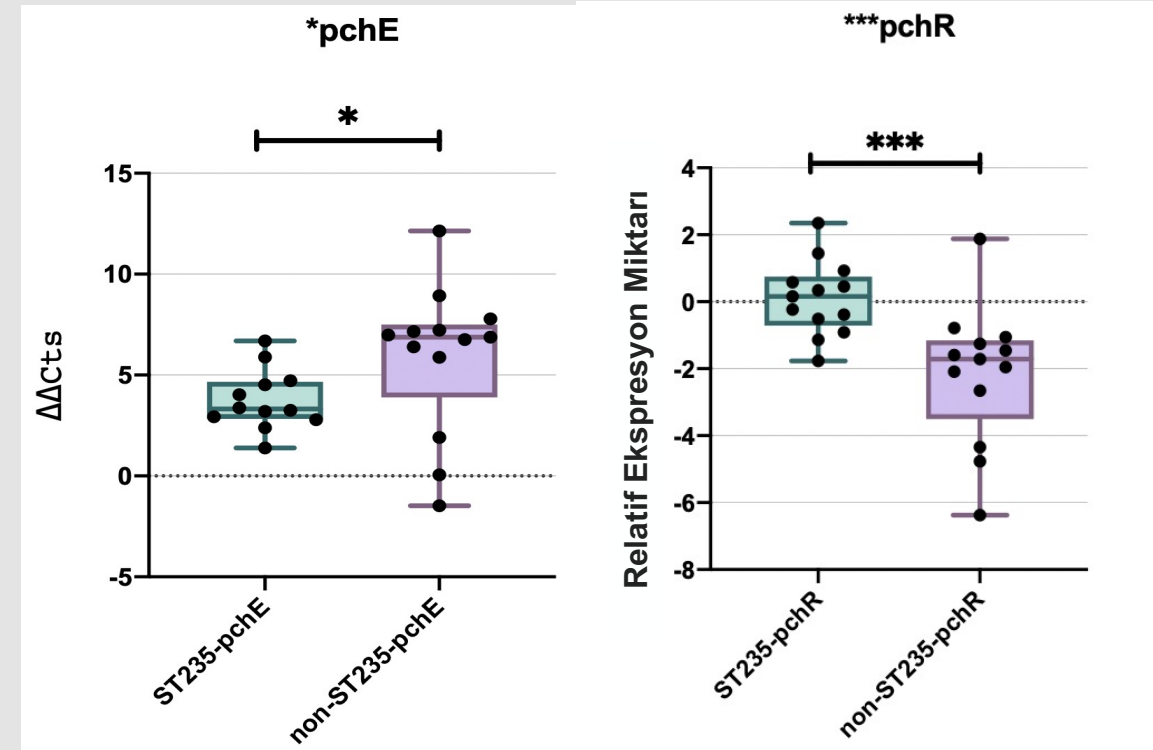
Tam genom sonuçlarına göre missens mutasyonlar;

Kantitatif PCR sonucuna göre relatif ekspresyon miktarı;

- pchE* ve *pchR*'in ekspresyon seviyesi ST235 izolatlarında olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu.



- pchE* *piyoşelin* biyosentez geninde 1 missens mutasyon tespit edildi
- pchR* *piyoşelin* biyosentez geninde 3 missens mutasyon tespit edildi





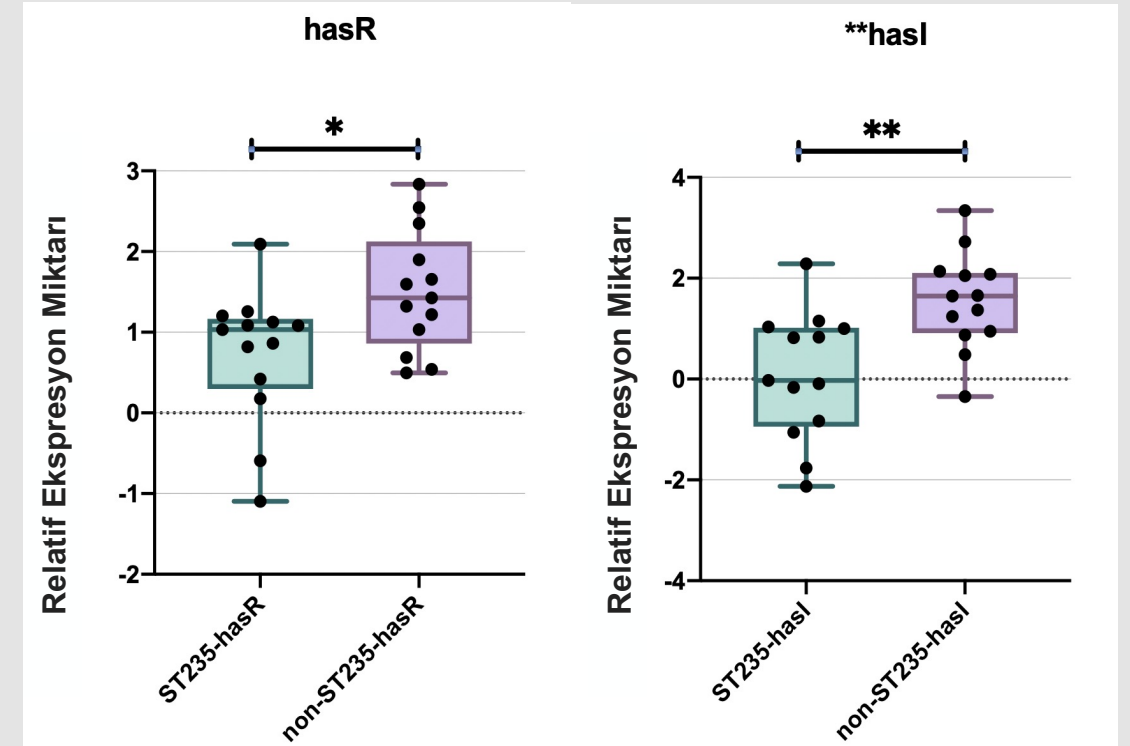
Bulgular – Hem Alım Sistemi

Tam genom sonuçlarına göre missens mutasyonlar;

- Hem alım sistemindeki sigma faktör *hasI* ve
- reseptör *hasR* genlerinde mutasyon tespit edilmedi

Kantitatif PCR sonucuna göre relatif ekspresyon miktarı;

- *hasI* ve *hasR*'nin ekspresyon seviyeleri ST235 izolatlarında olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu.





TARTIŞMA ve SONUÇ

- ST235 izoatlarının pyoverdin sentezinin anlamlı olarak düşük olması molekülün afinitesinin yüksek olduğunu düşündürmektedir
- Demir mekanizmalarını hedefleyen anti virulent tedavi yaklaşımları alternatif tedavi yöntemi olarak değerlendirilmelidir

Teşekkürler



kuisid@ku.edu.tr



<https://twitter.com/kuisid>



<https://www.instagram.com/KUISCID>



<https://www.instagram.com/KUISCID>

Prof. Dr. Füsün Can
Prof. Dr. Önder Ergönül
Dr. Öğr. Üyesi Özlem Doğan
Doç. Dr. Mert Kuşkucu

Dr. Nazlı Ataç
Dr. Gülen Esken
Gülin Özcan
Zeynep Gülçe Talay
Jale Boral
Lâl Sude Gücer
Fatihan Pınarlık
Güz Ekinci
Zeynep Ece Kuloğlu
Zeliş Nergiz
Rojbin El
Sevgi Öztürk
Kübra Çam
Francis Cooper
Tayfun Barlas
Pınar Yazıcı Yaman