

Pseudomonas aeruginosa ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının bazal sefiderokol direncinin moleküler mekanizmaları

Cansel Vatansever¹, Jale Boral^{1,2}, Anı Akpınar¹, Francis Cooper¹, Önder Ergönül^{1,3}, Mehmet Gönen^{1,4}, Füsun Can^{1,5}

¹ Koç Üniversitesi – İş Bankası Enfeksiyon Hastalıkları Araştırma Merkezi (KUISCID), İstanbul, Türkiye

² Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

³ Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıklar ve Klinik Mikrobiyoloji Mikrobiyoloji ABD, İstanbul, Türkiye

⁴ Koç Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği ABD, İstanbul, Türkiye

⁵ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, İstanbul, Türkiye



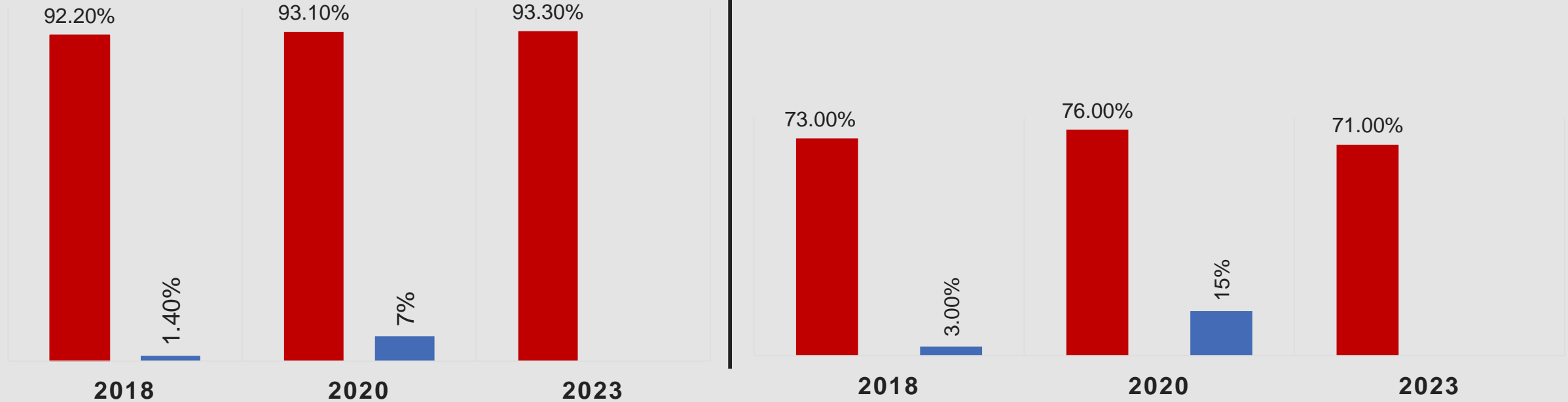
Türkiye'de Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotik Direnci

Karbapenem

Kolistin

A.baumannii

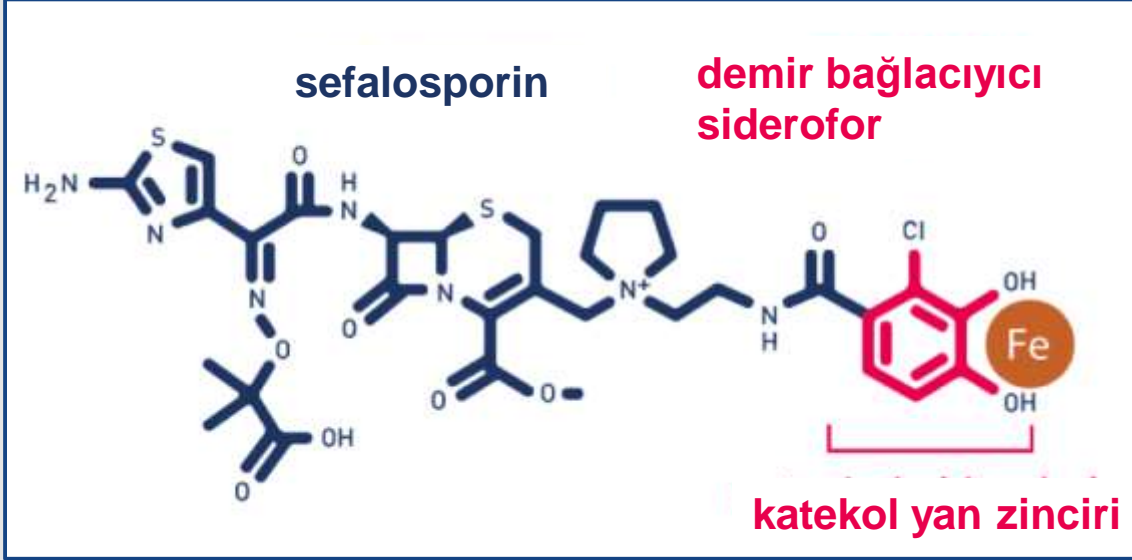
P.aeruginosa



Türkiye'de 2018-2023 yılları arasında toplum kaynaklı enfeksiyonlarda görülen direnç oranı. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. Ergönül et al., JHI, 2016; Aydın et al., JHI, 2018; Aydın et al., EJCMID, 2020*

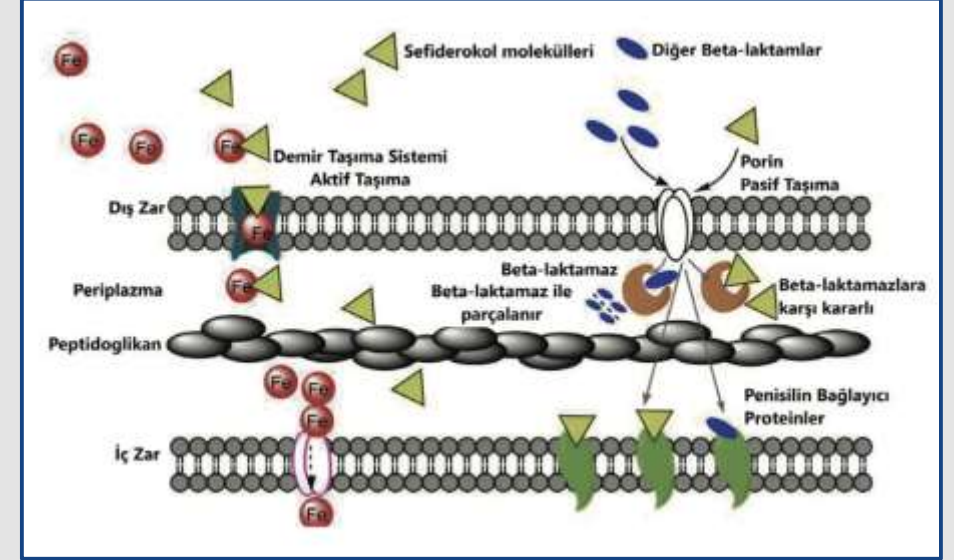


Sefiderokol: Etki Mekanizması



Şekil 1: Demiri bağlayarak bakteri hücrelerine aktif taşıma yoluyla giren sefiderokol yapısı

- Siderofor sefalosporin
- Karbapenem dirençli Gram-negatif patojenler için tedavi seçeneği
- “Truva Atı” stratejisi



Şekil 2: Sefiderokolün bakteri hücrelerindeki aktif taşıma ve pasif taşıma yolu

Sefiderokol hücre içine alınması,

- bakteriyel siderofor demir transport sistemi ile aktif transportla
- dış membran porin kanallarından pasif difüzyonla



Sefiderokol Direnç Mekanizmaları

1. İlaç Alımının Sınırlandırılması

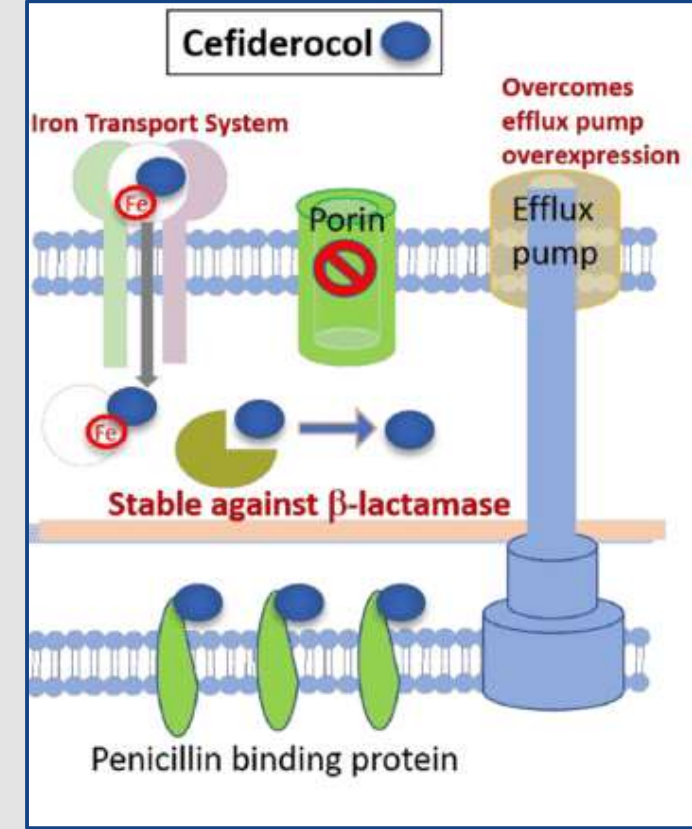
- Demir alım sistemlerinde mutasyonlar

2. İlaç inaktivasyonu

- Farklı B-laktamaz sınıflarına karşı stabildir

3. Hücre İçine Alım ve Atım

- Efluks pompalarındaki gen aktivasyonunun artması
- Porin kaybı



Şekil 2: Sefiderokolün Gram-negatif bakterilere karşı direnç mekanizması



Amaç

Çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakterilerin tedavisinde kullanılan sefiderokol Türkiye’de henüz kullanıma sunulmamıştır

Çalışmamızın amacı Türkiye’de sefiderokol kullanımı öncesinde;

- Çoklu ilaç dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarındaki sefiderokol direnç profillerini tespit etmek
- Sefiderkol direncinden sorumlu moleküler mekanizmaları incelemek



METOT

Adım 1: İzolatların Dahil Edilmesi

2018 ————— 7 Merkez, Türkiye ————— 2023

Karbapenem Dirençli

P.aeruginosa
n=44



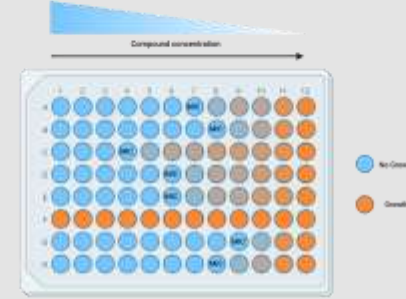
A.baumannii
n=23



Adım 2: Antimikrobiyal duyarlılık testleri

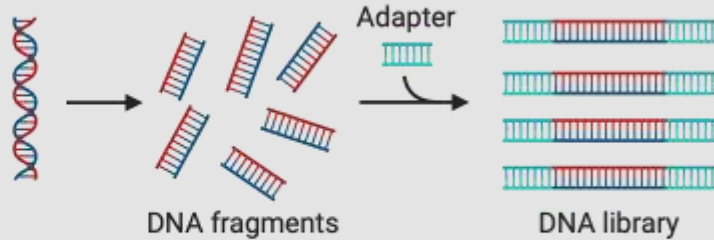
Sıvı Mikrodilüsyon

- Kolistin
- Sefiderokol

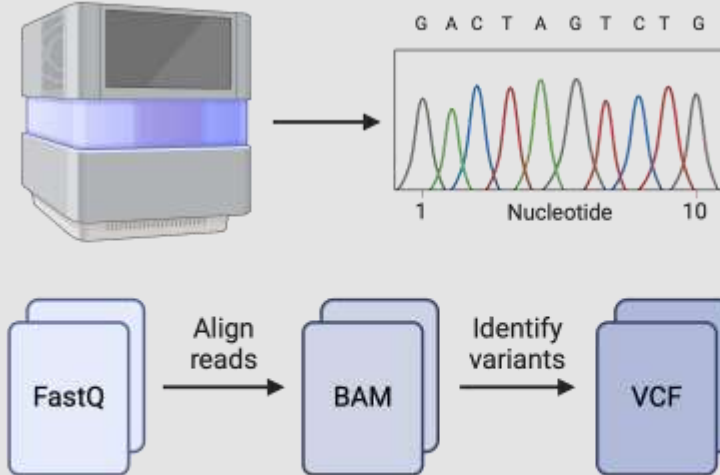


Metot

Adım 3: DNA ve RNA Kütüphane hazırlığı

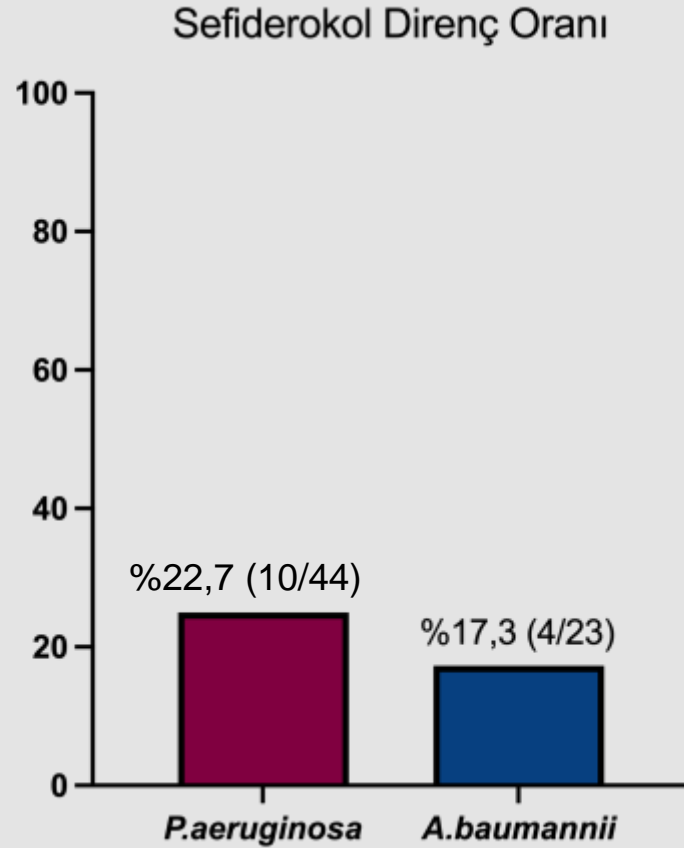
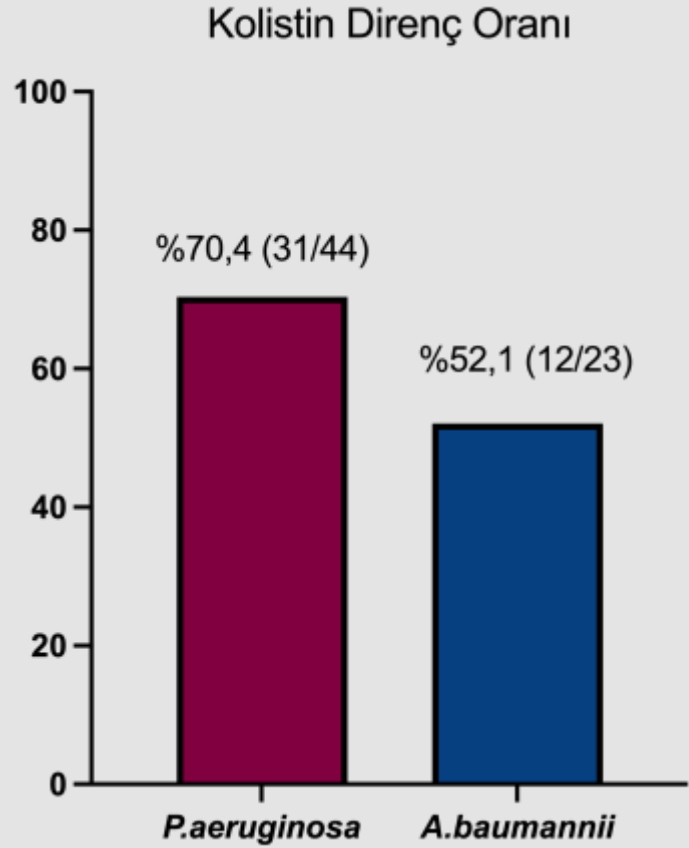


Adım 4: Biyoinformatik Analiz





Bulgular - Sefiderokol Direnç Oranı



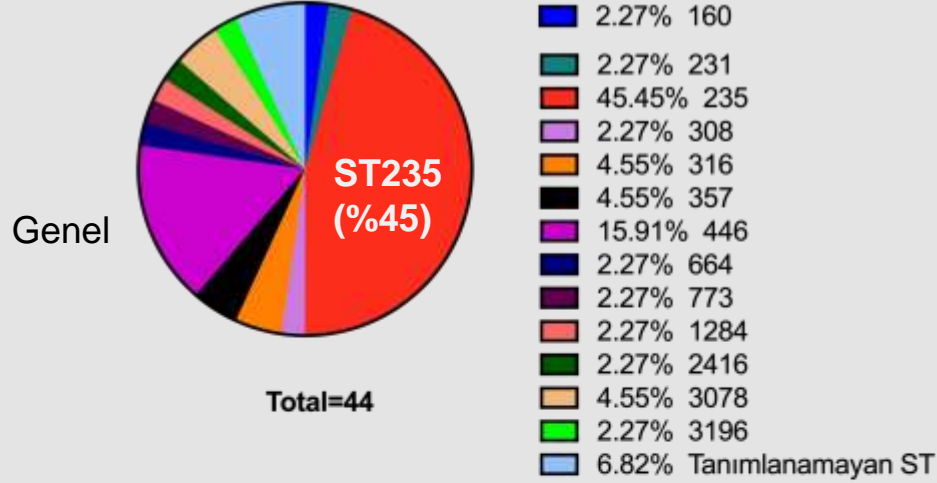
Kolistin+Sefiderokol Direnci

P.aeruginosa : 8 İzolat
A.baumannii : 2 İzolat

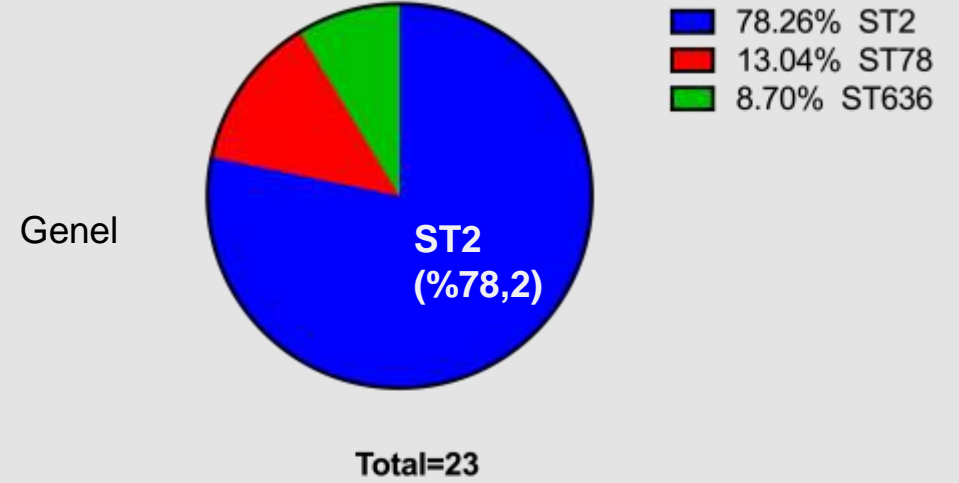


Bulgular - Sefiderokol Dirençli Örneklerin Sekans Tipi Dağılımı

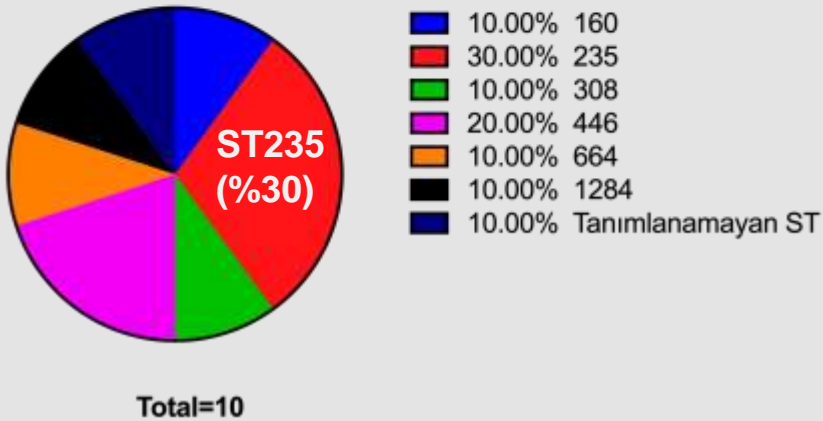
P.aeruginosa



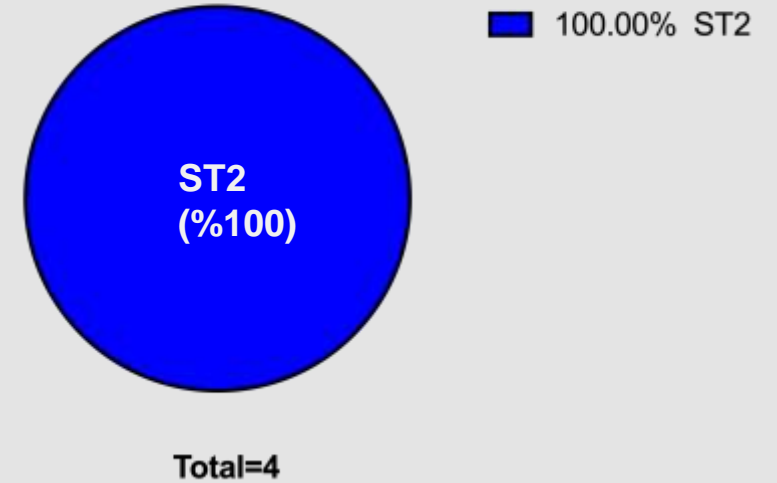
A.baumannii



Sefiderokol Dirençli



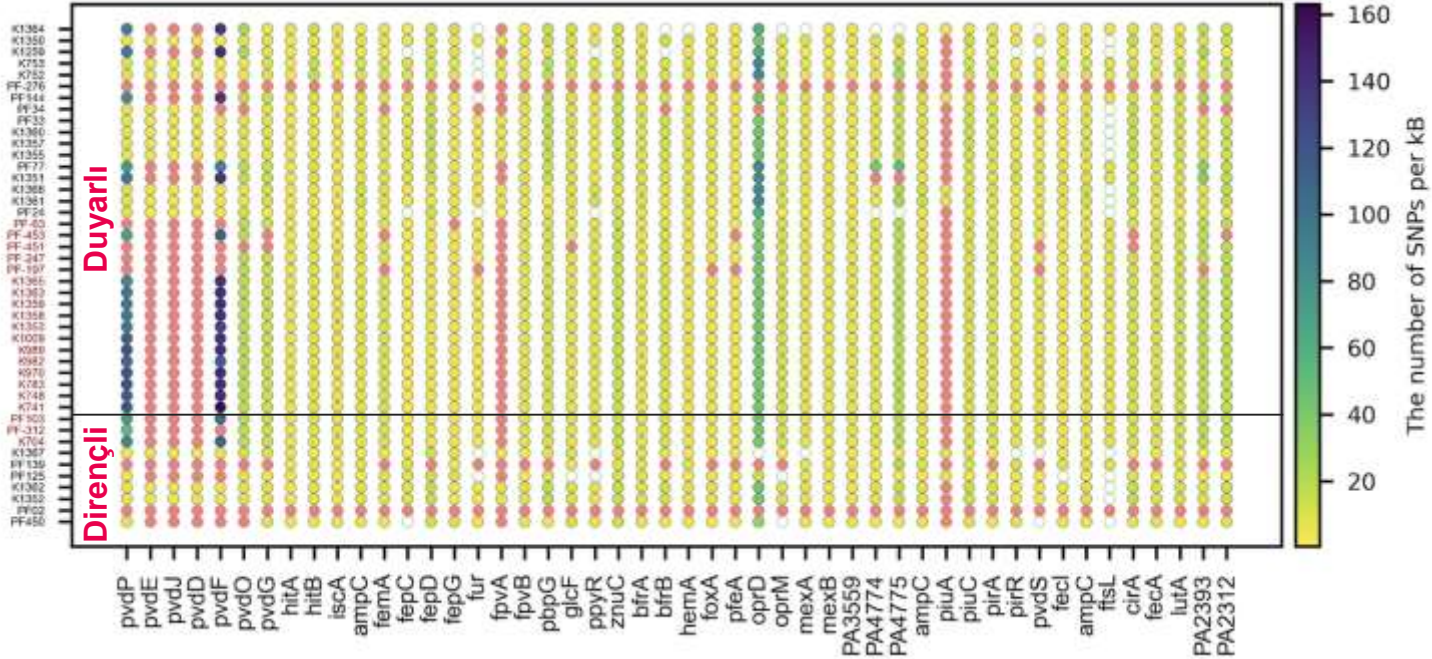
Sefiderokol Dirençli





Bulgular – *P.aeruginosa*'da Sefiderokol Direnci İlişkili Genlerin Moleküler Analizi

Tek Nükleotid Farklılıkları (SNP)



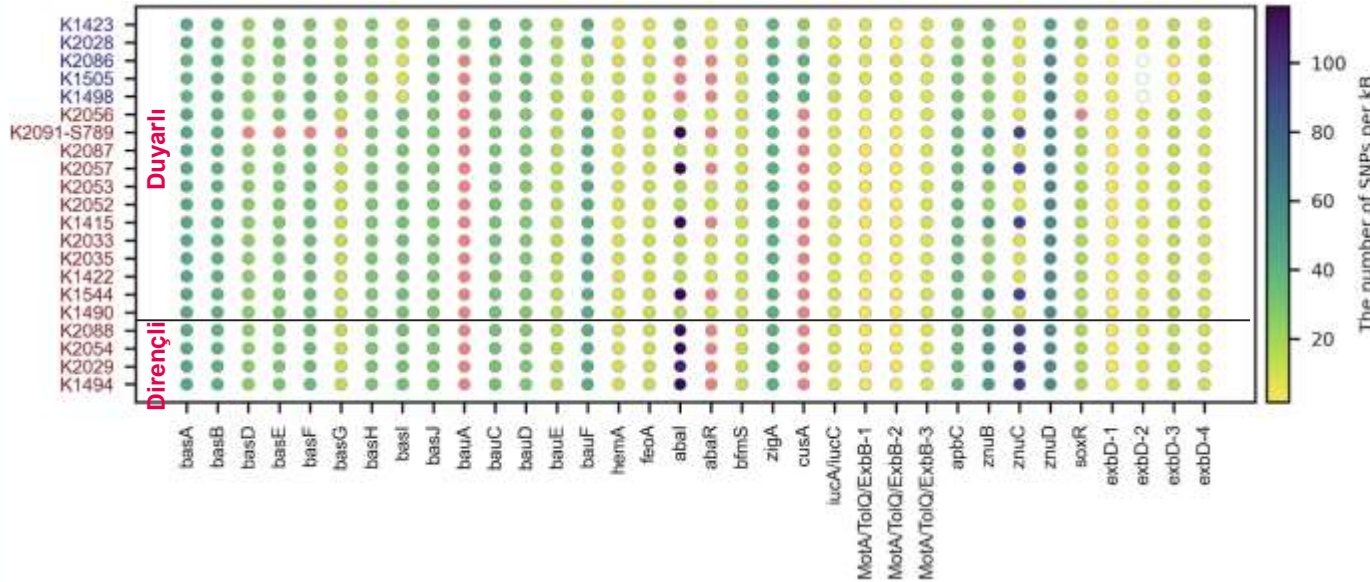
- Demir alım sistemleri
- Porin Proteinleri
- Effluks pompaları

Gen Fonksiyonu	Gene	Mutasyon	Kodon Değişimi	Protein Değişimi	Sefiderokol Dirençli İzolat (n=10)
Demir Taşıma Sistemi	<i>hitB</i>	SNP	817 C>A	Leu273Ile	2/10
	<i>hitB</i>	SNP	232 G>A	Ala78Thr	1/10
	<i>hitB</i>	SNP	131 G>C	Ser44Thr	5/10
					Total: 8/10 (80%)
Ferröz demir taşıma proteini	<i>fepD</i>	SNP	519C>G	Ile173Met	1/10
	<i>fepD</i>	SNP	928G>T	Ala310Ser	2/10
	<i>fepD</i>	SNP	364 G>C	Gly122Arg	1/10
	<i>fepD</i>	SNP	5 A>T	Gln2Leu	1/10
	<i>fepD</i>	SNP	698 A>G	Gln233Arg	2/10
					Total: 7/10 (70%)
Siderophor Reseöptörü	PA1365	SNP	1615 A>G	Ile539Val	4/10
	PA1365	SNP	2396 C>T	Pro799Leu	1/10
	PA1365	SNP	2381 A>C	Asn794Thr	1/10
	PA1365	SNP	989 G>A	Gly329Ser	1/10
	PA1365	SNP	339 A>T	Gln113His	1/10
					Total: 8/10 (80%)



Bulgular – *A.baumannii*'de Sefiderokol Direnci İlişkili Genlerin Moleküler Analizi

Tek Nükleotid Farklılıkları (SNP)

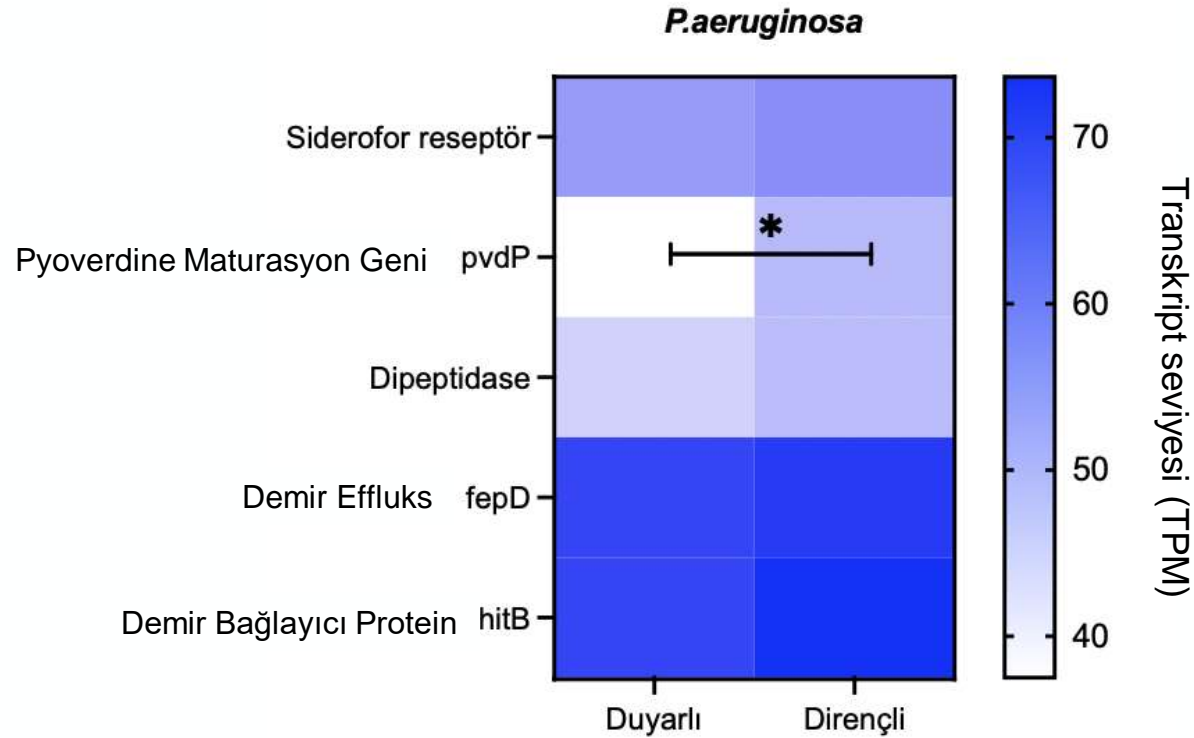


- Demir alım sistemleri
- Porin Proteinleri
- Effluks pompaları
- Çinko alım sistemleri
- Quorum sensing genleri

Gen Fonksiyonu	Gene	Mutasyon	Kodon Değişimi	Protein Değişimi	Sefiderokol Dirençli İzolat (n=4)
Quorum Sensing	<i>abal</i>	SNP	526 A>G	Ile188Val	4/4
	<i>abal</i>	SNP	524 C>T	Thr175Met	4/4
	<i>abal</i>	SNP	131 G>C	Ser118Thr	4/4
					Total: 4/4 (100%)
Ferröz demir taşıma proteini	<i>feoA</i>	SNP	35 C>A	Ala12Asp	3/4
					Total: 3/4 (75%)
Çinko Alım Sistemi	<i>znuC</i>	SNP	1615 A>G	Arg198Ser	4/4
	<i>znuC</i>	SNP	225 A>T	Lys75Asn	4/4
	<i>znuC</i>	SNP	217 A>G	Asn73Asp	4/4
	<i>znuC</i>	SNP	591 A>T	Gln197His	4/4
	<i>znuC</i>	SNP	368 A>G	Gln123Arg	4/4
				Total: 4/4 (100%)	



Bulgular – *P.aeruginosa*'da Sefiderokol Direnci İlişkili Genlerin Transkriptomik Analizi



Dirençli İzolatlarda;

Piyoverdin *pvdP* gen anlatımı





Sonuç

- Türkiye'de sefiderokol henüz kullanılmamış olmasına rağmen, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'de sefiderokol direnç oranlarının yüksektir.
- Sefiderokol direnci ilişkili mekanizmalar;
- *P.aeruginosa*'da, demir alımı ve taşıyıcı genlerindeki mutasyonlar
- *A.baumannii*'de ferröz demir taşınması ve çinko alım genlerindeki mutasyonlar

Teşekkürler...

Prof. Dr. Füsun Can
Prof Dr. Önder Ergönül
Prof. Dr. Mehmet Gönen
Dr. Anı Akpınar
Jale Boral
Francis Cooper

Bu çalışma;

Koç Üniversitesi-İş Bankası Enfeksiyon
Hastalıkları Merkezi (KUISCID) tarafından
desteklenmiştir.

✉ kuisid@ku.edu.tr

🐦 <https://twitter.com/kuisid>

📷 <https://www.instagram.com/KUISCID>

🌐 <https://www.linkedin.com/KUISCID>

