

Karbapenem dirençli ST235 yüksek riskli *Pseudomonas aeruginosa* klonunda değişen virülans mekanizmalar

Cansel Vatansever¹, Anı Akpınar¹, Jale Boral^{1,2}, 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

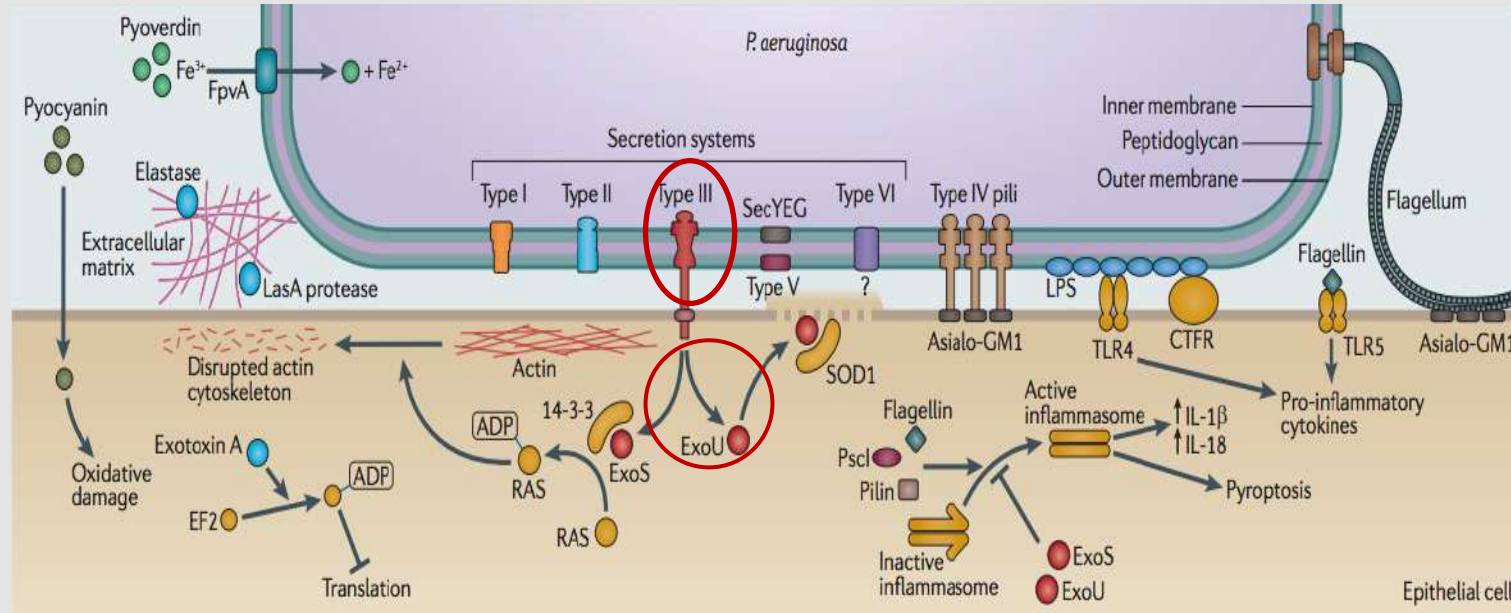
⁵ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, İstanbul, Türkiye



Pseudomonas aeruginosa Yüksek Riskli Klonları

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

Virülans Faktörler

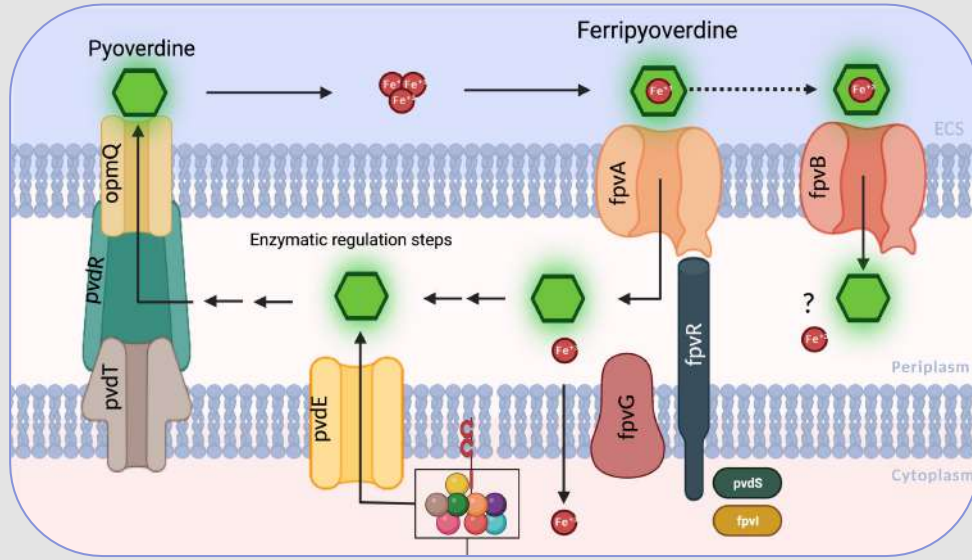


ST235 toksin U ve Tip 3 sekresyon sistemine sahiptir



P. aeruginosa Virülans Faktörleri: Piyoverdin ve Itaconate Katabolizması

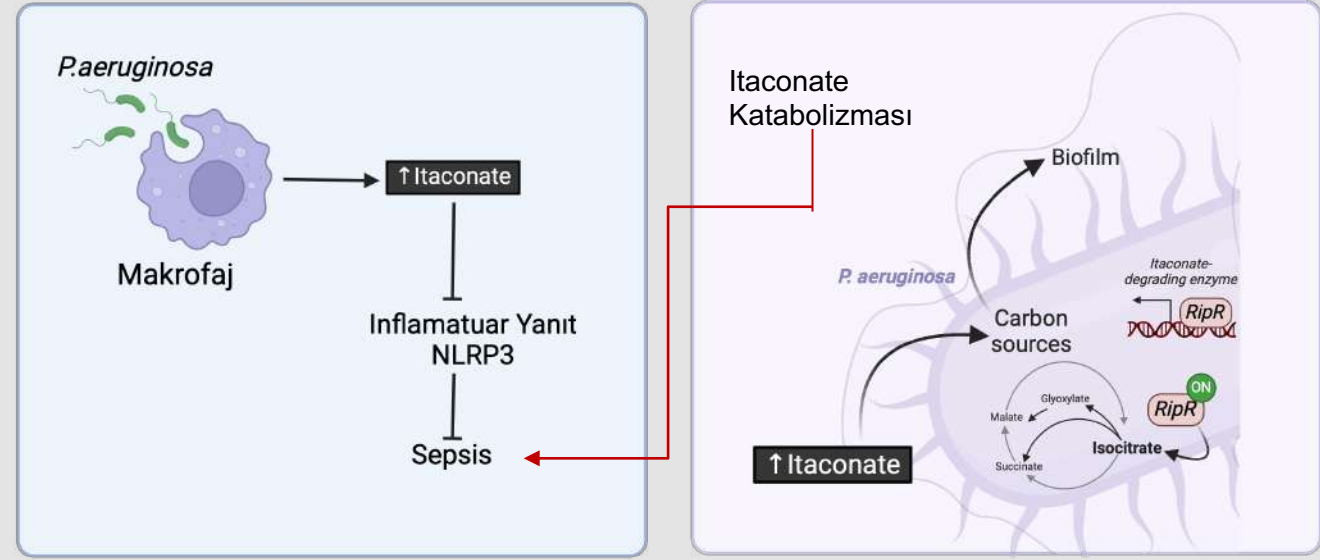
Piyoverdin



Piyoverdin *P.aeruginosa* demir alım sistemi;

- Konak hücrelerdeki demir bağlayan proteinlerden demiri alır
- Konak hücre demir bağlama proteinlerine zarar verir

Itaconate Metabolizması



Itaconate;

- Makrofajlarda enfeksiyon sonrası salgılanır
- Makrofajlardaki inflamatuvar yanıtı baskılar
- Itaconate katabolizması sonucu degradasyon ise inflamatuvar yanıtı artırır



Amaç

Çalışmamızın amacı;

- Genomik ve transkriptomik analizlerle *P.aeruginosa* ST235 yüksek riskli klonunun virülans mekanizmalarının araştırılması





Metot

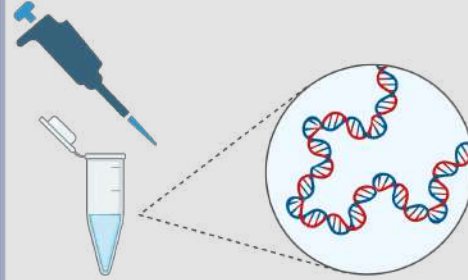
Adım 1: Klinik Örneklerin Toplanması

2018-2023

- 45 Karbapenem dirençli *P.aeruginosa*

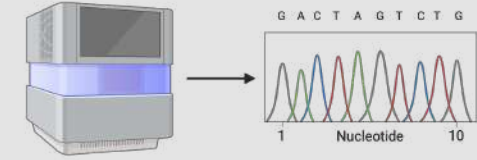


Adım 3: DNA ve RNA İzolasyonu

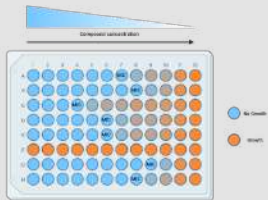


Adım 5: Dizileme Uygulaması

- Tam genom ve transkriptom

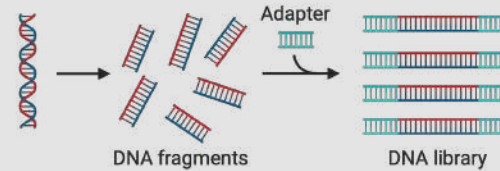


Adım 2: Kolistin Antibiyotik Duyarlılık Testleri



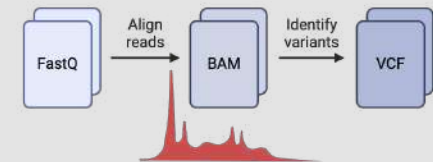
- Sıvı Mikrodilüsyon

Adım 4: Kütüphane Hazırlanması



Adım 6: Biyoinformatik Analizler

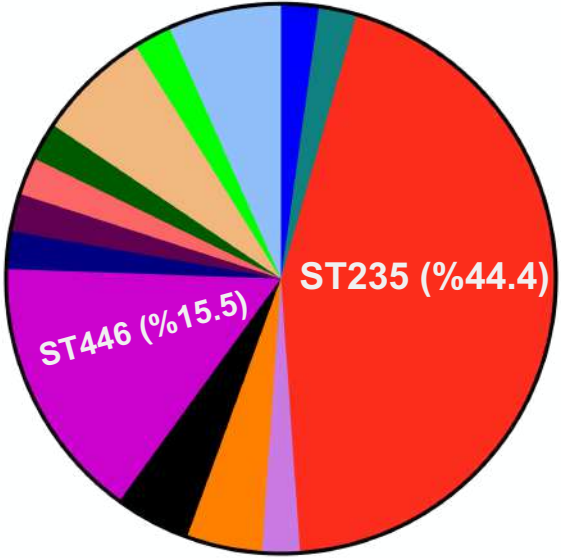
- *P.aeruginosa* PAO1, referans genom





Bulgular - Sekans Tipi Dağılımı ve Benzerlik Analizleri

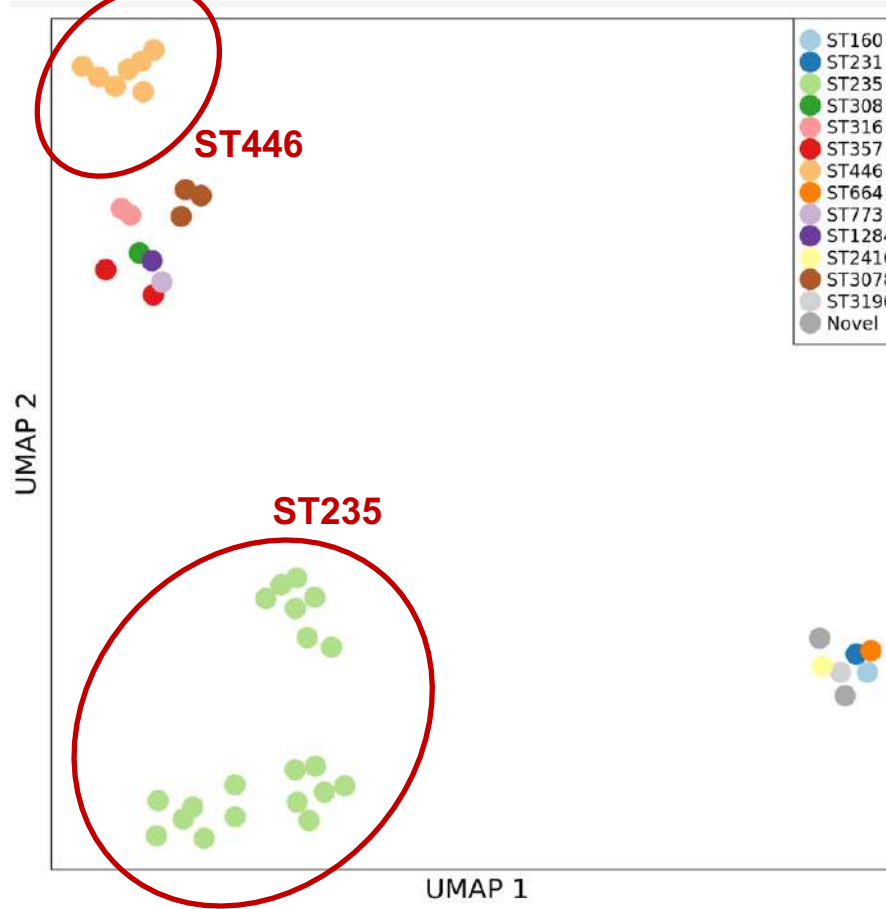
Sekan Tipi Dağılımı



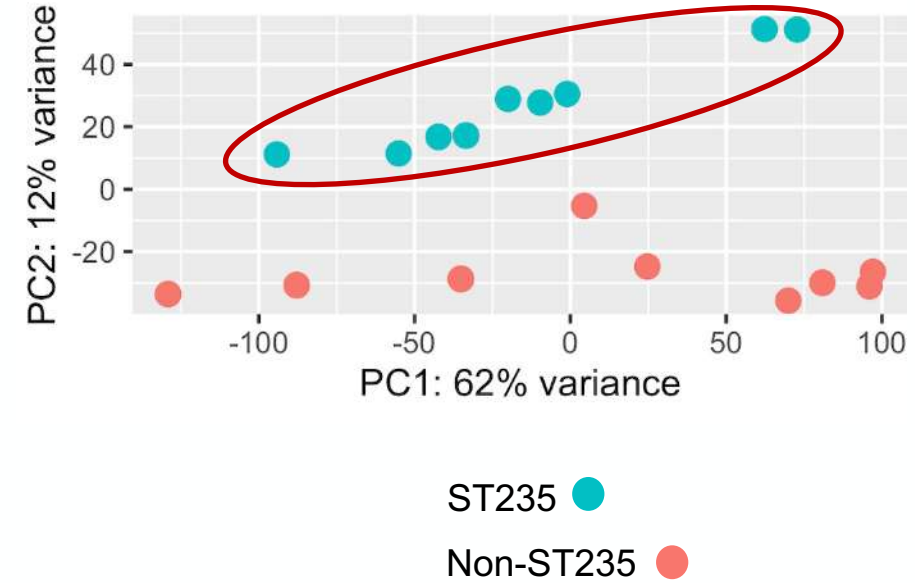
Total=45

2.22%	160
2.22%	231
44.44%	235
2.22%	308
4.44%	316
4.44%	357
15.56%	446
2.22%	664
2.22%	773
2.22%	1284
2.22%	2416
6.67%	3078
2.22%	3196
6.67%	Tanımlanamayan ST

Tam genom benzerlik analizi



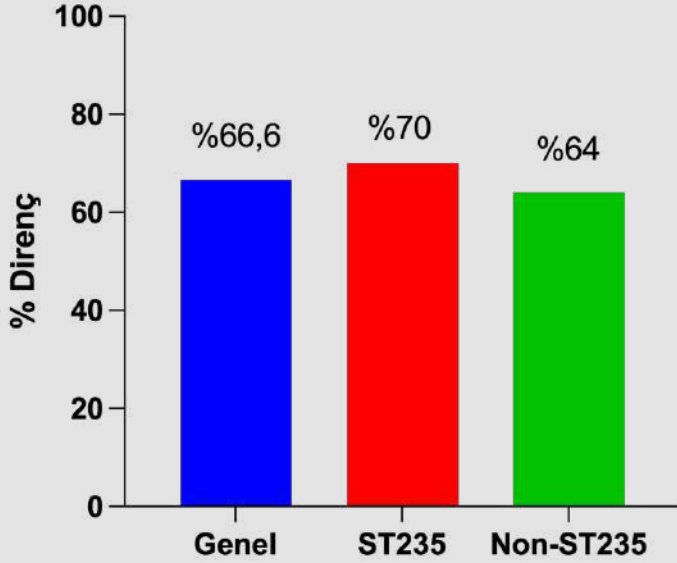
Transkriptomik benzerlik analizi



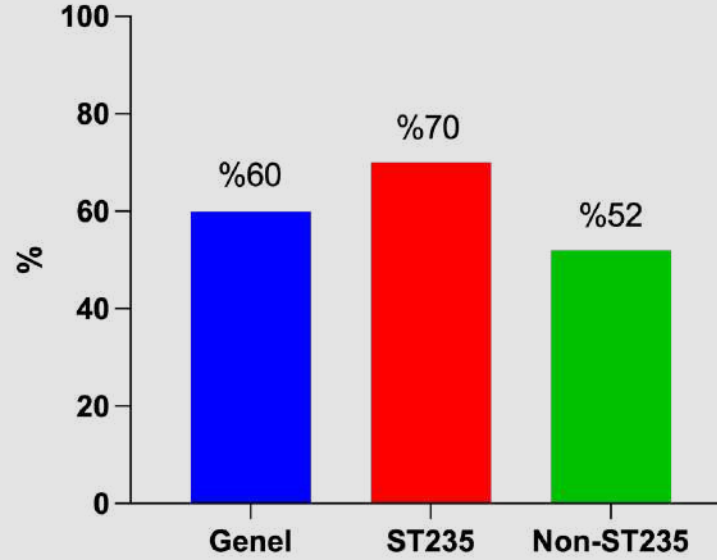


Bulgular – Kolistin Direnci ve Mortalite

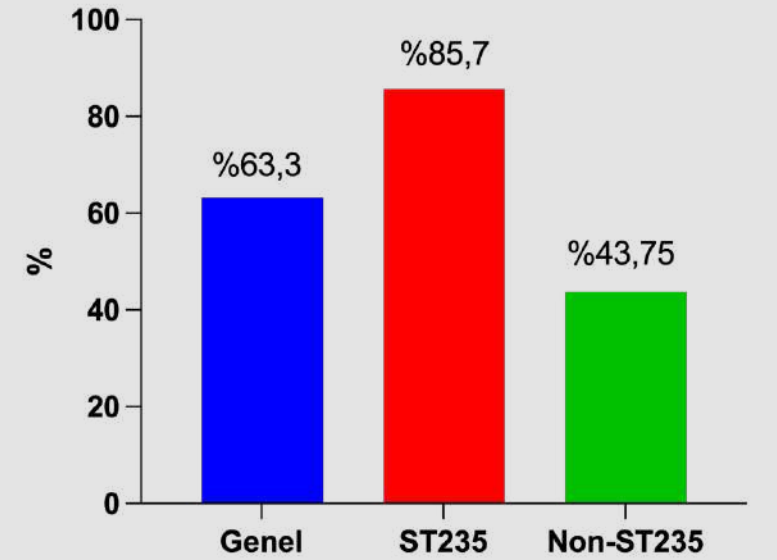
Kolistin Direnç Oranı



Mortalite



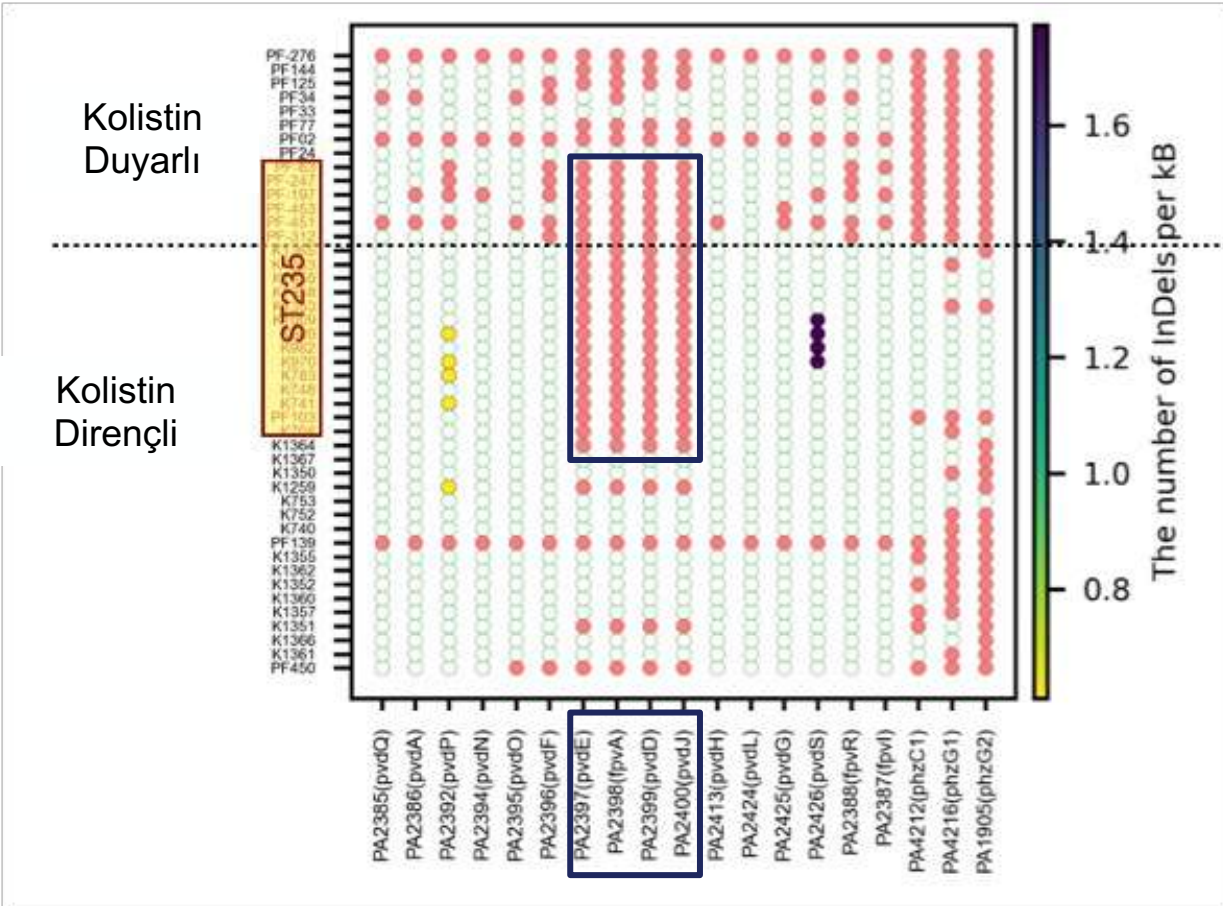
Kolistin Dirençli İzolatlarda Mortalite



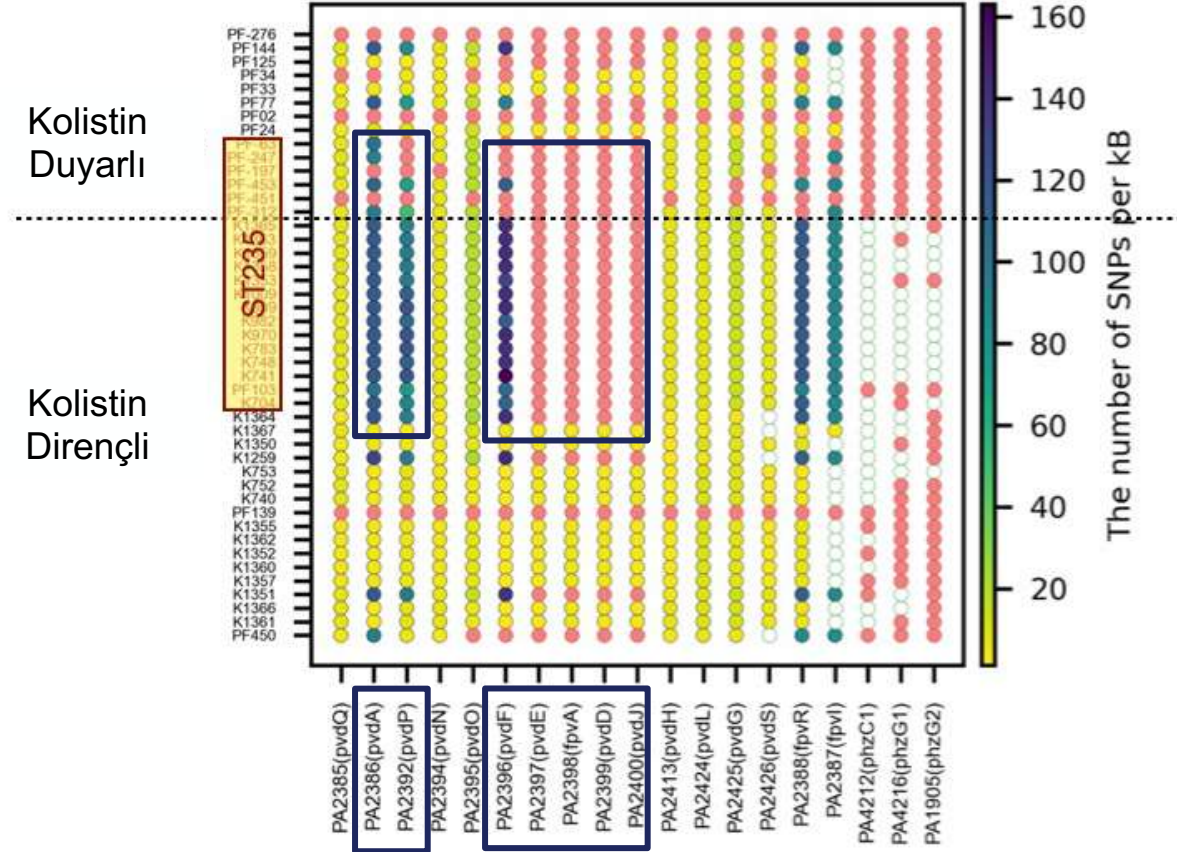
- Diğer klonlarla kıyaslandığında ST235 klonunun daha yüksek mortaliteye sahip olduğu tespit edildi.

Bulgular – Piyoverdin Modifikasyonları

İnsersiyon/delesyon (InDel)

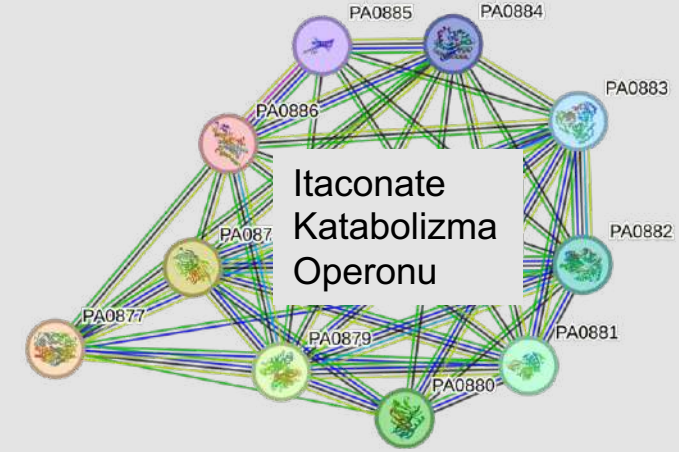
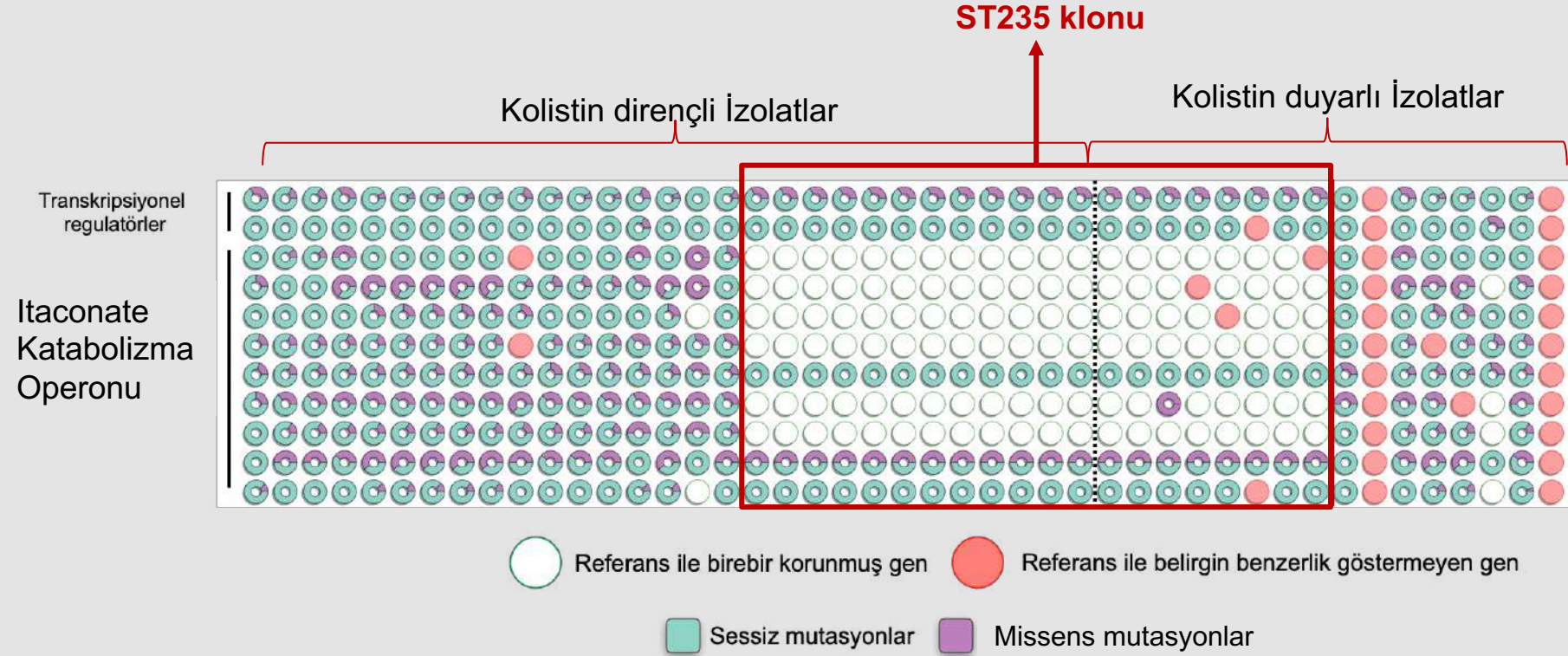


Tek Nükleotid Farklılıkları (SNP)



- ST235 klonunda piyoverdin biyosentez genleri (pvdA, pvdD, pvdJ, pvdF) modifikasyona uğramıştır

Bulgular – Itaconate Katabolizması



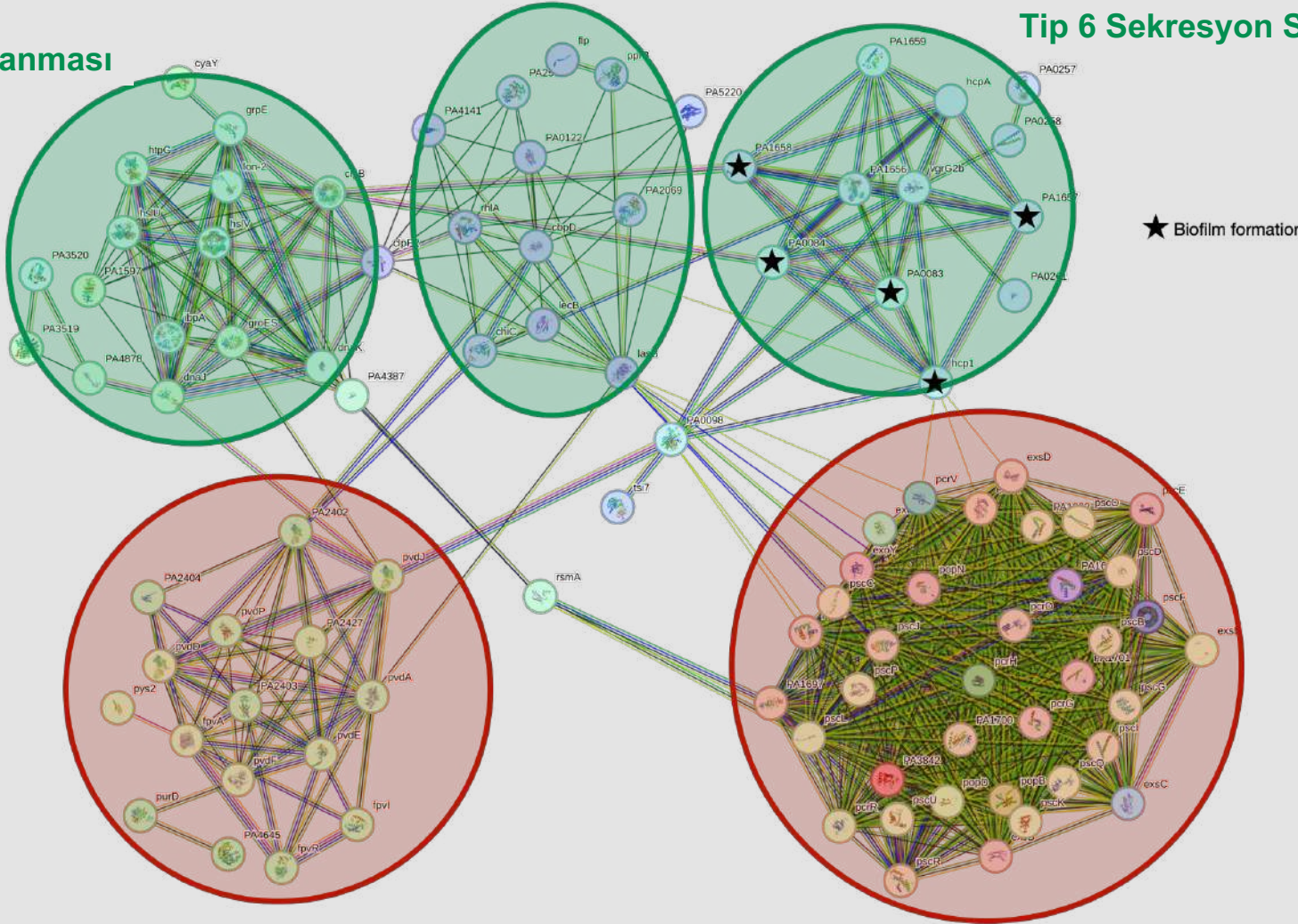
- ST235 klonunda itaconate katabolizmasını sağlayan genler korunmuştur.



Bulgular – Transkriptom Analizi

Quorum Sensing/Phenazine Biyosentezi

Protein Katlanması



Tip 6 Sekresyon Sistemi

★ Biofilm formation

ST235 Klonunda;

Gen Anlatımı Artan

Gen Anlatımı Azalan



Piyoverdin Sentezi

Tip 3 Sekresyon Sistemi



Tartışma ve Sonuç

- ✓ Çalışmamızda literatürde ilk kez; ST235 klonun stres altında itaconate katabolizmasını koruma altına aldığı bu sebeple makrofaj inflamasyonunun artmasına sebep olabileceği gösterilmiştir.
- ✓ ST235 klonunda Piyoverdin ve Tip 3 sekresyon sistemlerinin baskılanması incelenmesi gereken bir konudur.
- ✓ ST235 klonunda farklılık tespit edilen virülans sistemler, klonunun başarılı bir şekilde yayılmasını sağlarken mortalitesinin artmasına sebep olabilir.

Teşekkürler...

Prof. Dr. Füsün Can
Prof. Dr. Mehmet Gönen
Dr. Anı Akpınar
Jale Boral

Bu çalışma;

TÜBİTAK 1001, Proje no. 122S343

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

✉ kuisid@ku.edu.tr

🐦 <https://twitter.com/kuisid>

📷 <https://www.instagram.com/KUISCID>

in <https://www.linkedin.com/KUISCID>

