

Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta  
Katedra genetiky a mikrobiologie

Studijní program:  
Molekulární a buněčná biologie, genetiky a virologie



**Genetický základ multirezistence**  
**u *Acinetobacter baumannii***

**Lenka Křížová**

Školitel: Doc. RNDr. Alexandr Nemeč, Ph.D.  
Konzultant: RNDr. Lubomír Janda, Ph.D.

Praha 2014

## SOUHRN

*Acinetobacter baumannii* je významný původce infekcí u pacientů v nemocniční péči. Rostoucí podíl multirezistentních a panrezistentních kmenů tohoto druhu se v posledním desetiletí stal celosvětovým problémem. Z populačně-genetického hlediska je významné, že tyto kmeny náležejí pouze do několika klonálních linií, tzv. Evropských klonů I, II a III. Odolnost těchto kmenů vůči původně účinným antimikrobním látkám je dána jejich schopností účinně vyvíjet, získávat a kombinovat nejrůznější mechanismy rezistence. Tato dizertační práce obsahuje šest studií, které přispěly k rozšíření znalostí o epidemiologii a genetice multirezistence u *A. baumannii*.

První studie se zabývá epidemiologií rezistence ke karbapenémům u nemocničních kmenů acinetobakterů. Nárůst této rezistence v letech 2005-2006 byl spojen s rozšířením kmenů *A. baumannii* náležejícím k Evropskému klonu II a hlavním mechanismem této rezistence byla zvýšená exprese druhově inherentního genu pro OXA-51. U studovaných kmenů byla dále zjištěna značná variabilita v citlivostech k dalším klinicky významným antibiotikům plynoucí z horizontální akvizice různých genů rezistence (např. *aacCI*, *aphA6* nebo *bla<sub>TEM-1</sub>*) a/nebo rozdílné exprese efluxního systému AdeABC.

Druhá a třetí studie se věnuje molekulárně-genetické charakterizaci kmene *A. baumannii*, který byl vysoce rezistentní ke karbapenémům a který byl v roce 2011 importován do České republiky z Egypta. Kmen nese geny pro pět různých  $\beta$ -laktamáz (NDM-1, OXA-23, OXA-51-like, TEM-1 a ADC) a nejméně pět dalších mechanismů rezistence, což vysvětluje jeho citlivost pouze na kolistin a tobramycin.

Ve čtvrté studii popisujeme klinicky významný mechanismus rezistence *A. baumannii* k sulbaktamu založený na produkci získané  $\beta$ -laktamázy TEM-1. Úlohu TEM-1 jsme experimentálně potvrdili na základě (i) pozitivní korelace mezi mírou exprese genu *bla<sub>TEM-1</sub>* a rezistence k sulbaktamu, (ii) přenosu sulbaktamové rezistence na původně citlivý kmen *A. baumannii* pomocí transformace genem *bla<sub>TEM-1</sub>* a (iii) citlivosti kmene produkujícího  $\beta$ -laktamázu TEM-19 (enzymaticky méně aktivní variantu TEM-1) k sulbaktamu.

Pátá a šestá studie popisují strukturní rozmanitost genomových ostrovů rezistence (AbaR) u kmenů *A. baumannii* náležejících k Evropskému klonu I ve snaze porozumět evoluci multirezistence u této klonální linie. Výsledky ukázaly, že ostrov rezistence AbaR3 byl u klonu I původní strukturou, která mohla tomuto klonu v nemocničním prostředí poskytnout výraznou selektivní výhodu. Dále jsme popsali devět nových variant ostrovů, jež pravděpodobně vznikly delekcemi v původní struktuře AbaR3, a to skrze homologní rekombinaci nebo transpoziční aktivitu inzerční sekvence IS26.