

## Opponensi vélemény

Dr. Sonnevend Ágnes „**Multirezisztens Gram-negatív kórokozók vizsgálata az Arab-félsziget országában**” című MTA doktori értekezéséről

Dr. Sonnevend Ágnes elismert szakember az antimikrobiális rezisztencia területén, egy olyan területen, amelynek súlya és aktualitása világszerte közismert. Az értekezés rutin diagnosztikai tevékenységre alapozva, folyamatában mutatja be az antimikrobiális rezisztencia terjedését, progresszióját az utóbbi két évtizedben. A szakmai pályafutásából azokat az eredményeket foglalja össze a jelölt, amelyek multirezisztens Gram-negatív baktériumokban előforduló, kiemelt jelentőségű antibiotikum rezisztencia mechanizmusokat, e mechanizmusok genetikai hátterét, az izolátumok között előforduló járványtani kapcsolatokat, a klonalitás esetleges jelenlétét, és a helyi klónok kapcsolatának vizsgálatát azok globális képviselőivel célozzák meg. Általánosságban elmondható, hogy az egyes projektekben a jelölt az antimikrobiális rezisztencia hátterében működő mechanizmusokat az adott projekt céljainak megfelelő metodológiával vizsgálta.

Az értekezés Gram-negatív baktériumok fenotípusos rezisztenciaviszonyaival foglalkozik, felöleli *Salmonella* törzsek gyakori kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (ESBL) rezisztenciáját és szintén gyakori ciprofloxacinnal toleranciáját, valamint *Shigella* törzsek gyakori MDR fenotípusát. Neonatológiai intenzív osztályos járványban szintén kiterjedt spektrumú béta-laktamáz termelő *Klebsiella pneumoniae* klónt azonosít. *Stenotrophomonas maltophilia* törzsek sporadikus előfordulását írja le véráramfertőzésekben. Nem fermentáló Gram-negatív baktériumok karbapenemáz típusú rezisztencia mechanizmusait írja le klinikai és környezeti izolátumokban. Bélbaktériumokban kimutatja karbapenem rezisztencia mobilis plazmid elemeken hordozását. Földrajzi régiós viszonylatban leírja különböző karbapenem, aminoglikozid és colistin rezisztencia mechanizmusok eloszlását, helyi autochton átvitelét mind klonális terjedéssel, mind a baktériumok közötti terjedéssel, külön kiemelve a kórházi átvitel kockázatát. Haszonállat eredetű rezisztencia forrás jelentőségét vizsgálja.

Formailag is és tartalmilag is szokatlan megoldás, hogy a szakirodalmi háttér lényeges területeit a jelölt nem rakta össze erre dedikált fejezetbe. Az általános bevezetés a földrajzi és társadalmi háttér valamint a régiós antibiotikum surveillance ismertetésére szorítkozik, míg további szakmai háttér az egyes projektekben ismertet a jelölt, ott is a fenotípusos epidemiológiai helyzetre szorítkozva. A szűk szakterületén nem jártas szakemberekre gondolva, az értekezés szakirodalmi háttéréből hiányolom a releváns genetikai mechanizmusok és elemek működésének és vizsgálati kiértékelésének az átfogó ismertetését, mivel ezek hiánya megnehezíti a vizsgálati koncepció és a konklúziók követését az egyes projektekben, lentebb vázolt kérdéseket is felvetve az opponens részéről.

A szakmai nyelvezet az eredmények fejezetben olvasmányos, jól követhető. A pontokba szedett új eredmények széles körben terjeszthető tézis jellegét segítené a helyenként alkalmazott idézőjeles angol terminológia magyarra átvitelének és a rövidítések visszafogottabb használata, különösen segítené a ragozott rövidítések, akronímák kerülése (pl. CTX-M-15-öt,

EAE-ben, bla<sub>OXA-66</sub>-ot). A rövidítésjegyzék sokszor ott is angol vagy kevert nyelvű magyarázatot alkalmaz, ahol magyar nyelven is létezik az adott fogalom.

Az értekezés összesen 19 pontban fogalmaz meg közvetlen vizsgálati célokat, 30 pontba sorolja az új eredményeit, amelyek alapjául szolgáló adatokat 46 táblázatban és 36 ábrán mutatja be. A jelölt által megfogalmazott új eredménypontok nagy száma mögött az epidemiológiai oknyomozástól a tudományos célokig terjedő kontinuum áll, amelyből a következő általános érvényű, új tudományos eredményeket érdemes kiemelni:

- Két enterális kórokozóban, enteroaggregatív *E. coli* törzsekben és nem-sporadikus salmonellákban elsőként mutatta ki, hogy a kiterjedt spektrumú béta-laktamáz típusú rezisztencia genetikai hátterében az egyik olyan gén (*bla<sub>CTX-M-15</sub>*) állt, amely azóta széles körben elterjedt a bélbaktériumok között.
- *E. coli* törzsek húgyúti fertőzéseiben a lipopoliszacharid mag típusától (K12) függően halmozódott a kiterjedt spektrumú béta-laktamáz típusú rezisztencia.
- Igazolta, hogy *Acinetobacter baumannii* faj az eredetileg kromoszómális lokalizációjú béta-laktamáz gént (*bla<sub>PER-7</sub>*) plazmidon is hordozhatja a génműködéshez szükséges genetikai elemekkel együtt integron szerkezetben.
- Kimutatta, hogy horizontális génátvitelre specializálódott plazmidban (IncX3) egy-egy karbapenemáz allélhoz a járulékos gének egyedi mintázata kapcsolódik, valamint ennek a plazmid típusnak a terjedésében a hordozó baktérium klón terjedése is és a plazmid baktériumok közötti átvitele is szerepet játszik.
- Igazolta, hogy regulátor génbe (*mgrB*) beékelődhet karbapenemáz gén úgy, hogy az előbbi elveszti a funkcióját, míg az utóbbi megőrzi, azaz egy genetikai esemény két kritikus rezisztenciához, karbapenem és colistin rezisztenciákhoz vezetett, erősen hozzájárulva a *Klebsiella pneumoniae* törzs pánrezisztenssé válásához.
- Kimutatta, hogy a humán fertőzéseket okozó *Klebsiella pneumoniae* törzsek nagy többségében a colistin rezisztencia hátterében a célmolekula szintéziséért felelős, kromoszómán kódolt gének mutációi állnak, szemben a célmolekulát módosító, plazmidon kódolt transzferáz gén (*mcr1*) ritka előfordulásával.

### Kérdések:


1. Az ESBL termelés mögött álló gének incidenciája az enteroaggregatív *E. coli* törzsekben véletlen eseménynek, horizontális akvizíciónak tűnik az alacsony előfordulási arány és törzsek diverz antigéntípusa alapján. Léteznek-e, létezhetnek-e olyan epidemiológiai vagy biológiai hatások, hajtóerők, amelyek az antibiotikummal nem kezelendő, virulens bélbaktériumokat fogékonyabbá tennék plazmid kódolt rezisztencia hordozására?
2. A nyelvezeti és szakirodalmi háttér észrevételekhez kapcsolódik a kérdés, hogy a rezisztencia plazmidokban mi a különbség az eredmények fejezet első felében alkalmazott idegen nyelvű „load régió” terminológia és a fejezet utolsó részében használt „rezisztencia szigetek” terminológia között, azonos vagy egymáshoz közeli szakaszt jelölnek?

3. Szakirodalmi háttérhez és vizsgálat értékeléséhez kapcsolódó kérdés, hogy melyek azok az értekezésben feltüntetett és fel nem tüntetett adatok és ismeretek, amelyek alapján az új eredmények 15. pontjában ténylegesen igazolható az „inszerció utáni evolúció” ill. a „független inszerció események” bekövetkezése.
4. A lipopoliszacharid mag típusának közvetett ill. hipotetikus virulencia szerepet tulajdonít az értekezés. Mennyire valószínű vagy mennyire valószínűtlen, hogy genetikai kapcsoltság miatt a magtípusnak nem virulencia, hanem csak indikátor szerepe van?
5. Az új eredmények 20. pontjában „méretében a régióban egyedülálló tanulmányokat” említ. A tanulmány méretének akkorának kell lenni, hogy kellő statisztikai erőt biztosítson. Utólag értékelve milyen tanulmány méretek lehettek szükségesek a jelenségek észleléséhez és ezek hogyan viszonyulnak a tényleges méretekhez?

### **Összefoglaló vélemény**

Dr. Sonnevend Ágnes munkása során a szakmai kérdésekre megkereste a tudományos igényű válaszokat, MTA doktori értekezésének tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez és javaslom a nyilvános védés kitűzését.

Debrecen, 2024.05.31.



Dr. Kónya József  
egyetemi tanár  
MTA doktora