

Vélemény

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

Az egészségügy egyik nagy kihívása a rezisztens kórokozók egyre nagyobb száma. A téma fontossága nem hangsúlyozható kellően. A mikroorganizmusok különböző mechanizmusokkal védekeznek, ezen mechanizmusok feltárása, kutatása elengedhetetlen a gyógyítás szempontjából. A rezisztencia nem korlátozódik földrészekre, vizsgálata egyetemes jelentőséggel bír.

Ezen értekezés alapjául szolgáló 30 közlemény nagyban bővítette ismereteinket. A 30 közleményből 10 D1 besorolású (legjobb 10 %) 17 pedig Q1-es folyóiratban jelent meg. Dr. Sonnevend Ágnes 12 cikkben első, kilencben utolsó/levelező szerző, ezek mellett még 39 közleménye van.

A dolgozat 197 oldal terjedelmű, 46 táblázatot és 36 ábrát tartalmaz.

A bevezetésben megismertet a helyi speciális viszonyokkal, melyek befolyásolják a rezisztencia adatokat. A célkitűzéseket általános és specifikus részre bontja. Az anyagok és módszerek részben megismertet a munka során használt módszerekkel. Imponálóan sok módszert használ. Az eredmények részben pontokba szedve ismerteti az elért eredményeket és egyben az eredmények megbeszélését is.

Külön részben foglalkozik

a multirezisztens és ESBL termelő baktériumokkal

a multirezisztens nem fermentáló Gram-negatív baktériumokkal

a karbapenem rezisztens bélbaktériumokkal

és a kolisztin rezisztens bélbaktériumokkal.

A disszertáció jó stílusban íródott, de a rengeteg adat nem teszi könnyűvé az olvasást. A táblázatok és az ábrák jól kivitelezettek, de itt is a bőség nehezítette az értékelést.

Új tudományos eredményeit 30 pontban foglalta össze. Ezekből az alábbiakat emelném ki:

Az ESBL termelés genetikai hátterének részletes leírását végezték el elsőként enteroaggregatív *E. coli* törzsekben. E munka kapcsán először jelentették a *bla CTX-M-15* gén előfordulását az Arab-félszigetről.

Egy neonatológiai intenzív osztályon több csecsemő halálához vezető járvány kapcsán az EAE-ban elsőként alkalmazták a járvány felderítését és kontrollját segítő molekuláris tipizáló eljárásokat és igazolták, hogy a kórokozó egy CTX-M-15-öt termelő *K. pneumoniae* ST348 törzs volt.

Elsőként mutatták ki, hogy *A. baumannii*-ban az eredetileg kromoszómális lokalizációban leírt *blaPER-7* gén plazmidon is előfordulhat egy komplex, I. osztályú integronon belül.

Az Arab-félsziget országaiban elsőként írták le VIM típusú karbapenemáz gén (VIM-4-es allél) részletes genetikai környezetét rámutatva annak a világ más pontjain talált izolátumokban találtakkal szemben mutatott jellegzetességeire.

Az Arab-félsziget országaiban elsőként adták egy KPC típusú karbapenemáz gén (KPC-2-es allél) leírását, genetikai környezetének összehasonlító vizsgálatát, és igazolták plazmidon kódolt mobilis voltát.

Igazolták, hogy az IncX3 plazmidok „load” régióiban tapasztalt variabilitás többnyire a hordozott karbapenemáz gén/allél-től függ. Igazolták, hogy az IncX3 plazmidok terjedéséért úgy az őket hordozó klónok, mint ezzel párhuzamosan a plazmidok horizontális átvitele a felelős. Igazolták, hogy az *blaNDM* gén különböző alléljainak változatossága e plazmidokban részben a gén plazmidba történt inzertálódása utáni evolúció (pl. NDM-1, -4, -7), részben független inzerciós események következménye (NDM-5).

Két, méretében a régióban egyedülálló tanulmányban írták le a helyi CRE törzsek jellegzetes antibiotikum rezisztencia mintáit megállapítva a globális összehasonlításban is magas kolisztin, ceftazidim-avibaktám rezisztencia szintet és a klinikai gyakorlatban még nem elterjedt aztreonám-avibaktám kombináció *in vitro* hatásosságát. Ugyanakkor elsőként mutattak rá, hogy egyrészt az MBL termeléstől független ceftazidim-avibaktám rezisztencia, másrészt a ritka aztreonám-avibaktám rezisztencia elsősorban nem a CRE törzsek között domináló *K. pneumoniae*, hanem az *E. coli* törzsek között várható.

Igazolták, hogy Abu Dhabiban a jelenlegi súlyos CRE endémiás helyzet nem néhány klón robbanás szerű elterjedésével magyarázható, hanem azok már a járvány első éveitől jelen voltak és arányukat tekintve folyamatosan növekedtek, rámutatva, hogy a helyzet kialakulását vélhetően egy időben megkezdett és folyamatosan végzett molekuláris tipizáláson alapuló surveillance kedvezően befolyásolhatta volna.

Igazolták, hogy bár a régióban humán izolátumokban megtalálhatóak az *mcr* gének, a *K. pneumoniae* CRE törzsek magas arányú kolisztin rezisztenciájáért elsősorban néhány kromoszómális gén mutációi a felelősök

Igazolták, hogy az első EAE-béli panrezisztens *K. pneumoniae* járványt okozó törzsben talált *mcrB::bla_{OXA-181}* inzerció kolisztin rezisztenciát okoz, és egyszersmind funkcionális karbapenemáz gént tartalmaz. A törzsek részletes molekuláris vizsgálata révén felvetették a törzs nemzetközi terjedésének lehetőségét.

Néhány megjegyzés:

Az értekezésben meglepően kevés betűhibát találtam. Az elfordul vagy előfordul (58. oldal) vagy a végzet és végzett (95. oldal) és sopradikus és sporadikus (149. oldal) mégsem ugyanaz. A szövegben Szaúd-Arábia legalább háromféleképpen íródott. Az "Enterobacterales család" talán két helyen is szerepel, de az *Enterobacterales* az nem család, hanem rend. A 28. és a 29. ábra címét szerencsésebb lett volna másképp fogalmazni. Az *mcr-1* gén kódolja a rezisztenciát meghatározó enzimet, a plazmid meg hordozza ezt a gént.

Ezek a megjegyzések egyáltalán nem befolyásolják a munka értékét (inkább csak arra jók, hogy a bíráló bizonyítsa a disszertációval való foglalkozását).

Nagyon sok ismeretet kaptunk a rezisztenciáról, de ezek a prokaryoták azért nagyon leleményesek. Ön szerint milyen lépésekkel lehetne lassítani a rezisztencia terjedését? A legutóbbi WHO ajánlás szerint a következőket kellene tenni: megelőzni a fertőzéseket, elkerülni az antibiotikumok nem megfelelő használatát, hozzáférhetővé tenni a minőségi diagnózist és a megfelelő kezelést, surveillance, új vakcinák, diagnosztikumok és gyógyszerek kifejlesztése. Ezt eddig is tudtuk, talán a be nem tartás a probléma?

A közleményekből és a disszertációból egyértelmű, hogy Sonnevend Ágnes nagy tudással rendelkezik a bakteriológia, genetika, biokémia és epidemiológia területén és alkalmas az MTA doktori címre. A nyilvános védés kitűzését és a doktori cím odaítélését támogatom.

Szeged, 2024. február 22.


Miczák András