

## تتشرف كلية الدراسات العليا وكلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور مناقشة رسالة الماجستير

### العنوان

العوامل التي تؤثر على فعالية المضاد الحيوي سفديروكول ضد جرثومة الكلبسيلا الرئوية ذات الخصائص المتنوعة

### للطالبة

لانا جمال راشد داود

### المشرفة

د. فرح ابراهيم المرزوق، قسم علم الأحياء الدقيقة والمناعة  
كلية الطب والعلوم الصحية

### المكان والزمان

في 16:00

الخميس 9 يونيو 2022

عبر الرابط المرفق

[Click here to join the meeting](#)

### المخلص

تعتبر مسألة مقاومة مضادات الميكروبات (AMR) تهديداً خطيراً متزايداً يلقي بعبئته على نظام الرعاية الصحية، حيث يحد انتشار البكتيريا المقاومة لمضادات الميكروبات من خيارات العلاج؛ وبالتالي، هناك حاجة إلى أدوية جديدة مضادة للميكروبات. يعد دواء سفديروكول (CFDC) نوعاً جديداً من المضادات الحيوية من نوع السيفالوسبورين والذي تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2019 لاستخدامه في علاج التهابات بمسببات الأمراض المقاومة لأصناف متعددة من الأدوية، ولكنه لم يتم حتى الآن استخدامه في دولة الإمارات العربية المتحدة. تم تجهيز دواء سفديروكول بمثبتات ضد انزيمات البيتا لاكتاماز ( $\beta$ -lactamases) بالإضافة إلى سلسلة جانبية من حاملات الحديد تسمح له باختراق الغشاء الخارجي للبكتيريا من خلال مسارات امتصاص الحديد. تهدف الدراسة الحالية إلى تحديد العوامل التي تؤثر على فعالية المضاد الحيوي سفديروكول ضد جرثومة الكلبسيلا الرئوية ذات الخصائص المتنوعة، إلى جانب التركيز على انزيمات البيتا لاكتاماز وعنصر الحديد ومسارات امتصاصه. وتهدف أيضاً إلى تحديد طرق تحسين فعالية دواء سفديروكول.

تم في هذه الدراسة فحص (103) سلالة من سلالات بكتريا الكلبسيلا الرئوية من أجل تحديد مدى استجابتها للتأثير بدواء سفديروكول وللكشف عن انزيمات بيتا لاكتاماز وجينات امتصاص الحديد المؤثرة على فعاليته الدواء، حيث ارتبطت عملية التعبير عن هذه الجينات بقبالية دواء سفديروكول للتأثير بظروف استنفاد وتعزيز نسبة الحديد. أظهر دواء سفديروكول فعالية بنسبة 96.1% في تثبيط سلالات الكلبسيلا الرئوية المقاومة للكاربابينيم والكوليستين، في حين كان دواء سفديروكول فعالاً في قتل سلالات البكتيريا التي تحتوي على جينات إنزيم بيتا لاكتاماز المختلفة (blaKPC، blaNDM، blaDHA، blaOXA-48، blaCTX-M)، بما في ذلك السلالات التي تنتج أنواع متعددة من إنزيمات بيتا لاكتاماز. أظهرت إحدى السلالات - التي كانت مقاومة لجميع المضادات الحيوية عموماً - تركيزاً أعلى بكثير فوق التركيز الأدنى المثبط لنمو البكتيريا "MIC" (MIC = 256 ميكروغرام / مل). كشف تحليل الجينوم الكامل عن وجود العديد من آليات المقاومة كإفراز إنزيمات بيتا لاكتاماز متعددة والتحور ضد الكوليستين ومضخات التدفق التي تُضخ الأدوية خارج خلية البكتيريا وتحورات في بروتين الغشاء الخارجي.

زاد التركيز الأدنى المثبط لنمو البكتيريا الخاص بدواء سفديروكول بشكل ملحوظ في وسائط النمو الغنية بالحديد. فعندما كانت نسبة الفيريك (الحديدك) + Fe3 متاحة بشكل كبير في وسائط النمو، قللت البكتيريا من إفراز مستقبلات حاملات الحديد، الأمر الذي أدى بالتالي إلى تقليل امتصاص دواء سفديروكول. تم الكشف عن وجود علاقة ارتباطية سلبية بين إفراز مستقبلات الحديدك إنثيروباكتين من نوع (FepA) و التركيز الأدنى المثبط لنمو البكتيريا الخاص بدواء سفديروكول. ولأول مرة، قامت الدراسة أيضاً بتناول أثر جينات نقل الحديد - التي لم تتم دراستها من قبل - على فعالية دواء سفديروكول، حيث تم الكشف عن وجود علاقة ارتباطية إيجابية بين إفراز مستقبلات الحديد من نوع (fecA و kfu) والتركيز الأدنى المثبط لنمو البكتيريا الخاص بدواء سفديروكول؛ وبالتالي فقد ارتبط كلا الجينين بانخفاض القابلية للتأثير بدواء سفديروكول.

تم اختبار السلالات التي تظهر مستويات متزايدة من التركيز الأدنى المثبط لنمو البكتيريا في الوسائط الغنية بالحديد من أجل تحقيق تأثير تازري بواسطة دمج دواء سفديروكول مع مثبتات البيتا لاكتاماز (BLIs) ودواء آخر يزيد من نفاذية الغشاء الخارجي للبكتيريا، وهو بوليميكسين ب نونابنتيد (PMBN). تم تحقيق التأثير التازري من خلال مزيج مزدوج من دواء سفديروكول و مثبتات البيتا لاكتاماز، وخاصة دواء أفيباكتام (AVI)، الأمر الذي تسبب في انخفاض كبير في التركيز الأدنى المثبط لنمو البكتيريا في وسائط نمو مستنفده وغنية بالحديد. لم يكن للعلاج باستخدام بوليميكسين ب نونابنتيد أثر كبير عند استخدامه بمفرده، ولكنه قلل من نسبة التركيز الأدنى المثبط لنمو البكتيريا في التركيبة الثلاثية (المكونة من دواء سفديروكول+ أفيباكتام+ بوليميكسين ب نونابنتيد) في وسائط نمو مستنفده و وسائط غنية بالحديد وفي الختام، تبين أن دواء سفديروكول قوي للغاية ضد جرثومة الكلبسيلا الرئوية المقاومة لأصناف متعددة من الأدوية حتى في السلالات التي تُظهر مقاومة لأدوية الملاد الأخر كالكوليستين والكاربابينيمات. فقد دواء سفديروكول فعاليته في وسائط النمو الغنية بالحديد، ولكن تمت إستعادة تأثيره على البكتيريا من خلال دمج مع دواء أفيباكتام. يمكن للمزيج التازري لدواء سفديروكول مع مثبتات بيتا لاكتاماز وادويه تعزيز نفاذية الغشاء الخارجي أن يكون فعالاً في علاج العدوى في المواضع التي ترتفع فيها مستويات الحديد كالكبد، إلا أنه يجب اختبار ذلك أولاً في الأجسام الحية. تشير هذه الدراسة إلى ظهور مقاومة دواء سفديروكول في جرثومة الكلبسيلا الرئوية من الإمارات العربية المتحدة، حيث تم إثبات أن مقاومة دواء سفديروكول ناتجة عن تفاعل العديد من العوامل مثل فعالية إنزيمات المقاومة وعبوب نفاذية الغشاء وتركيز الحديد. إن ظهور سلالات شديدة المقاومة - حتى لأحدث المضادات الحيوية ذات الآليات الجديدة - يعتبر أمراً مثيراً للقلق، الأمر الذي يدفعنا لإجراء المزيد من عمليات المراقبة الاستباقية والفحص الروتيني للسلالات للمقاومة.

**كلمات البحث الرئيسية:** فعالية المضاد الحيوي، دواء سفديروكول، التأثير التازري، جرثومة الكلبسيلا الرئوية، مثبتات البيتا لاكتاماز، بوليميكسين ب نونابنتيد، التعبير عن الجينات، مقاومة دواء سفديروكول