

## THÔNG TIN LUẬN ÁN TIẾN SĨ CỦA NCS. NGUYỄN SĨ TUẤN

TÊN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN TIẾN SĨ: NGHIÊN CỨU TÍNH KHÁNG CARBAPENEM Ở MỨC ĐỘ PHÂN TỬ CỦA *ACINETOBACTER BAUMANNII* GÂY NHIỄM KHUẨN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA THỐNG NHẤT, ĐỒNG NAI.

Chuyên ngành: Công nghệ sinh học

Mã số chuyên ngành:: 60420201

Họ và tên NCS: NGUYỄN SĨ TUẤN

Khóa đào tạo: 2013

Tập thể hướng dẫn: PGS. TS. NGUYỄN THUY HƯƠNG,  
TS. PHẠM HÙNG VÂN

Cơ sở đào tạo: Trường Đại học Bách khoa - ĐHQG TP. Hồ Chí Minh

### NHỮNG KẾT QUẢ CHÍNH CỦA LUẬN ÁN

1. Toàn bộ 105 chủng *A. baumannii* đa kháng thuốc gây nhiễm khuẩn ở bệnh viện Đa khoa Thống Nhất tỉnh Đồng Nai đã không còn nhạy cảm (kháng 100%) với hầu hết các kháng sinh chủ yếu để điều trị nhiễm khuẩn do trực khuẩn Gram âm. *A. baumannii* đa đề kháng chỉ còn nhạy cảm 100% với kháng sinh colistin và 99,1% với kháng sinh tigecycline. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của meropenem đối với *A. baumannii* trong nghiên cứu này rất cao, với 100% các chủng có MIC  $\geq$  32 $\mu$ g/ml. Trong hai kháng sinh còn nhạy cảm cao với *A. baumannii* đa kháng thuốc, 87% MIC colistin bằng 1 $\mu$ g/ml và chỉ có 0,9% MIC tigecycline  $>$  2  $\mu$ g/ml. Các kiểu phối hợp kháng sinh giữa meropenem/colistin và meropenem/rifampicin có tác dụng hiệp đồng và cộng lực với tỷ lệ rất cao, lần lượt là 94,3% và 81,9% lên các chủng *A. baumannii*. Tuy nhiên, tổ hợp tigecycline/colistin chỉ cho tác dụng hiệp đồng và cộng lực với tỷ lệ là 36,2%. Tác dụng của colistin ở nồng độ từ 1

$\mu\text{g/ml}$  hoặc rifampicin ở nồng độ  $2 \mu\text{g/ml}$  dưới MIC đều có khả năng chuyển các chủng *A. baumannii* từ không nhạy meropenem thành nhạy với meropenem với tỷ lệ cao. Về nhóm gen liên quan đến tính kháng carbapenem, nghiên cứu cho thấy nhóm gen mã hóa carbapenemase lớp D gồm *bla*<sub>OXA-51</sub>, *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub> phân bố ở *A. baumannii* với tỷ lệ lần lượt là 97,1%; 79% và 7,6%. Trong khi đó, gen *bla*<sub>NDM-1</sub> mã hóa carbapenemase lớp B phân bố ở *A. baumannii* với tỷ lệ 13,3% và chưa ghi nhận có gen *bla*<sub>KPC</sub> mã hóa carbapenemase lớp A ở *A. baumannii*. Trong nghiên cứu này, có 93,3% các chủng *A. baumannii* đa kháng thuốc có mang trình tự chèn *Aba1* (*ISAbal*). Hơn nữa, *A. baumannii* đa kháng thuốc đề kháng carbapenem có sự tích lũy nhiều gen kháng, với 80% các chủng có mang đồng thời 3 gen liên quan đến tính kháng carbapenem và trong đó có 97,6% chủng có *ISAbal* trong 3 gen liên quan đến tính kháng carbapenem.

2. Lắp ráp trình tự toàn bộ hệ gen chủng DMS06669 và DMS06670 thu được kích thước bộ gen ước tính lần lượt là 4,2Mb và 3,8Mb. Bằng phương pháp này, việc xác định các gen kháng thuốc tiềm năng được tiến hành và nghiên cứu cho thấy xác suất chủng DMS06669 và DMS06670 là mầm bệnh ở người lần lượt là 85,8% và 85,3%, với tương ứng là 632 và 622 họ protein gây bệnh. Ngoài ra, việc phân tích các nhóm tương đồng (COG) trong chuỗi protein của các chủng *A. baumannii* DMS06669 và DMS06670 được so sánh với bốn hệ gen khác cho thấy các cụm protein tương đồng chịu trách nhiệm cho nhiều thuốc tồn tại trong các chủng kháng kháng sinh cao. Phân tích cây phát sinh loài cho thấy, dựa trên giá trị nhận dạng nucleotit trung bình, *A. baumannii* DMS06670 là một nhóm họ hàng với hai chủng *A. baumannii* LAC-4, BJAB0715 trong khi chủng *A. baumannii* DMS06669 là một nhóm 5 chủng *A. baumannii* gồm ATCC\_17978, D1279779, ZW85-1, ab031, và SDF.

3. Phân tích so sánh 23 hệ gen sẵn có của các chủng *A. baumannii* cho thấy một pan-genome gồm 15.883 gen. Tiến hành phân lập *in-vitro* 19 gen kháng thuốc bằng phương pháp PCR và xác nhận lại 19 trình tự DNA các gen kháng thuốc bằng phương pháp Sanger cải tiến.

### NHỮNG ĐIỂM MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. *Acinetobacter baumannii* trong nghiên cứu này vẫn còn nhạy cảm thấp (nhạy 26,4%) với kháng sinh bactrim, nhạy cảm trung bình với rifampicin (nhạy 59,5%) và nhạy cảm rất cao với tigecycline (nhạy 99,1%).

2. Việc phối hợp tigecycline/colistin ít có hiệu quả hiệp đồng và cộng lực *in-vitro* lên *A. baumannii* đề kháng carbapenem hơn các tổ hợp meropenem/colistin và meropenem/rifampicin.

3. Dữ liệu về các gen liên quan đến tính kháng carbapenem ở *A. baumannii* giúp bổ sung thêm các thông tin về tình hình đề kháng carbapenem ở mức kiểu gen tại Đồng Nai.

4. Có 9 gen đề kháng kháng sinh chưa từng được công bố trong một chủng *A. baumannii* trước đây, trong đó có 2 gen mới liên quan đến đề kháng nhóm kháng sinh beta-lactam. Dữ liệu giải trình tự hệ gen cũng phát hiện các vùng tiền thể thực khuẩn (prophage) ở *A. baumannii*, các protein đặc trưng loài và các yếu tố độc lực có thể là cơ sở để nghiên cứu tiếp theo về cơ chế sinh bệnh học phân tử và nghiên cứu tìm vaccine đối với *A. baumannii*.

5. Cung cấp được 19 trình tự gen kháng thuốc ở *A. baumannii*, trong đó có trình tự gen *bla<sub>CARB-2</sub>* chưa từng được phân lập ở *A. baumannii*. Đây là một gen mã hóa beta-lactamase được chứng minh là một yếu tố quyết định tính kháng kháng sinh nhóm beta-lactam.

**Tập thể giáo viên hướng dẫn**

**Nghiên cứu sinh**

**PGS. TS. Nguyễn Thúy Hương   TS. Phạm Hùng Vân   Nguyễn Sĩ Tuấn**