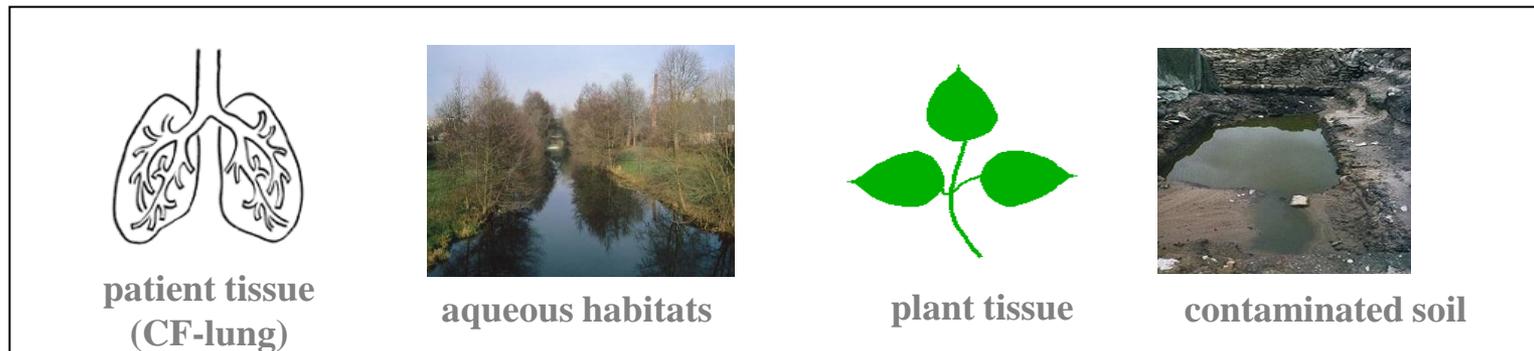


Mikroevolution und Resistenzentwicklung
von *Pseudomonas aeruginosa*
bei langzeitbesiedelten
Mukoviszidose-Patienten

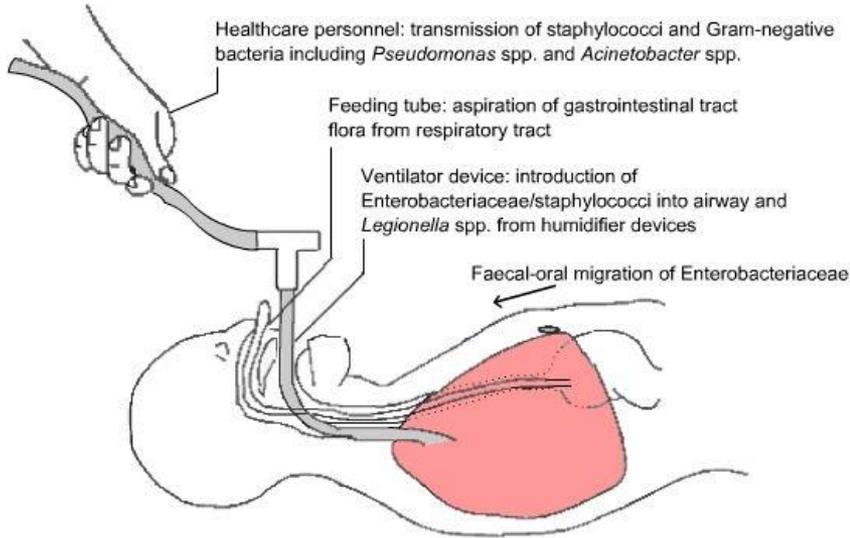
Burkhard Tümmler
Medizinische Hochschule
Hannover

Pseudomonas aeruginosa

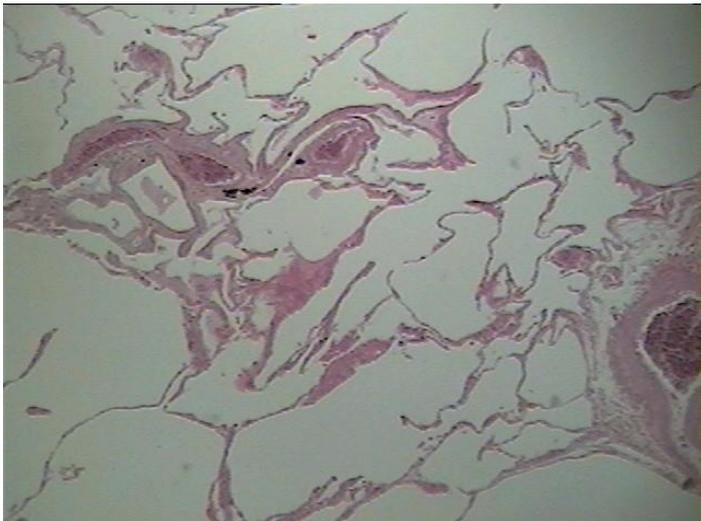
- weltweit verbreiteter, metabolisch versatiler Feuchtkeim
- baut Schadstoffe ab
- stimuliert das Pflanzenwachstum
- Pathogen für Pflanzen, Tiere, Mensch
- löst 10% aller nosokomialen Infektionen beim Menschen aus
- Ursache lebensbedrohlicher Atemwegsinfektionen beim beatmeten Patienten auf Intensivstation
- verursacht chronische Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF), COPD, Bronchiektasen



Atemwegsinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa*



Beatmungspneumonie auf ICU



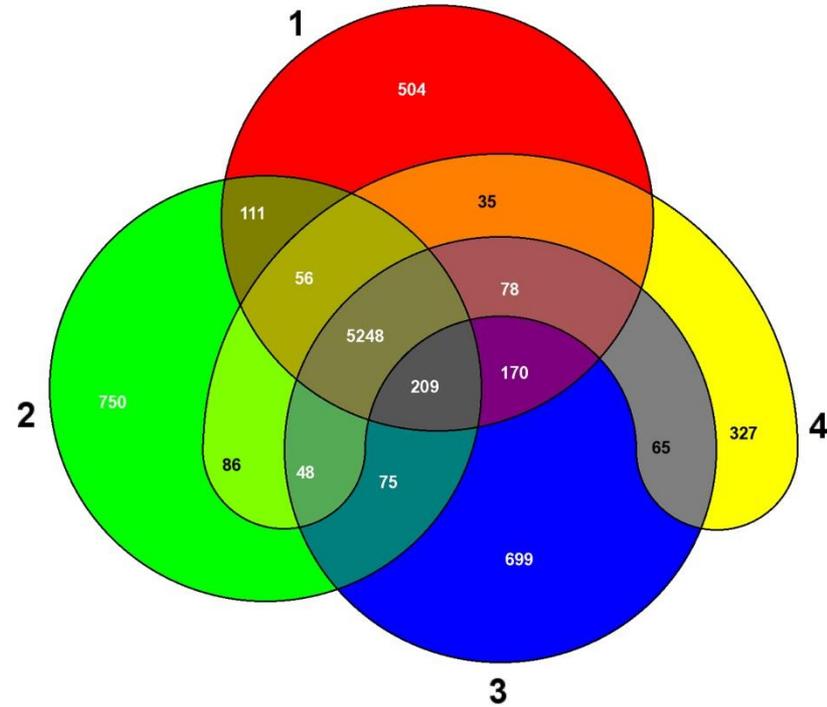
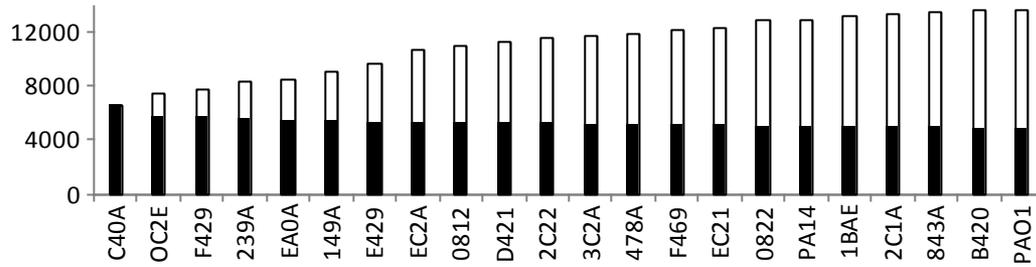
COPD



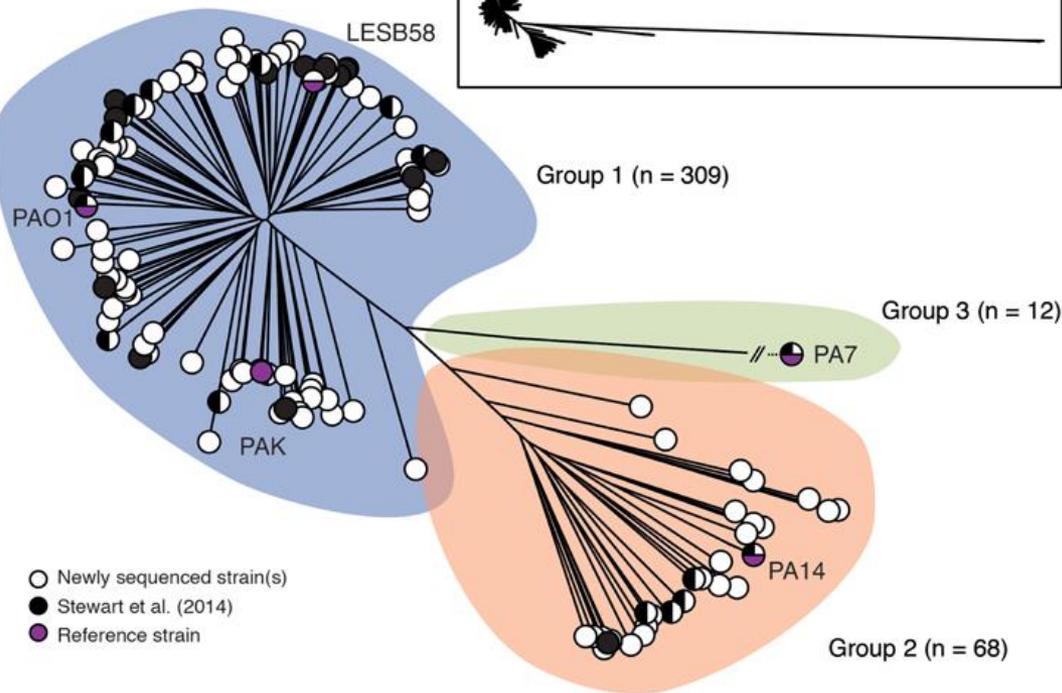
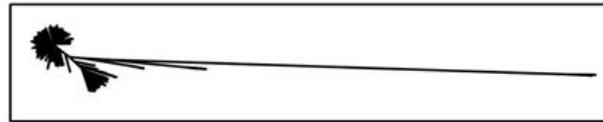
CF

Das *P. aeruginosa* Pangenom

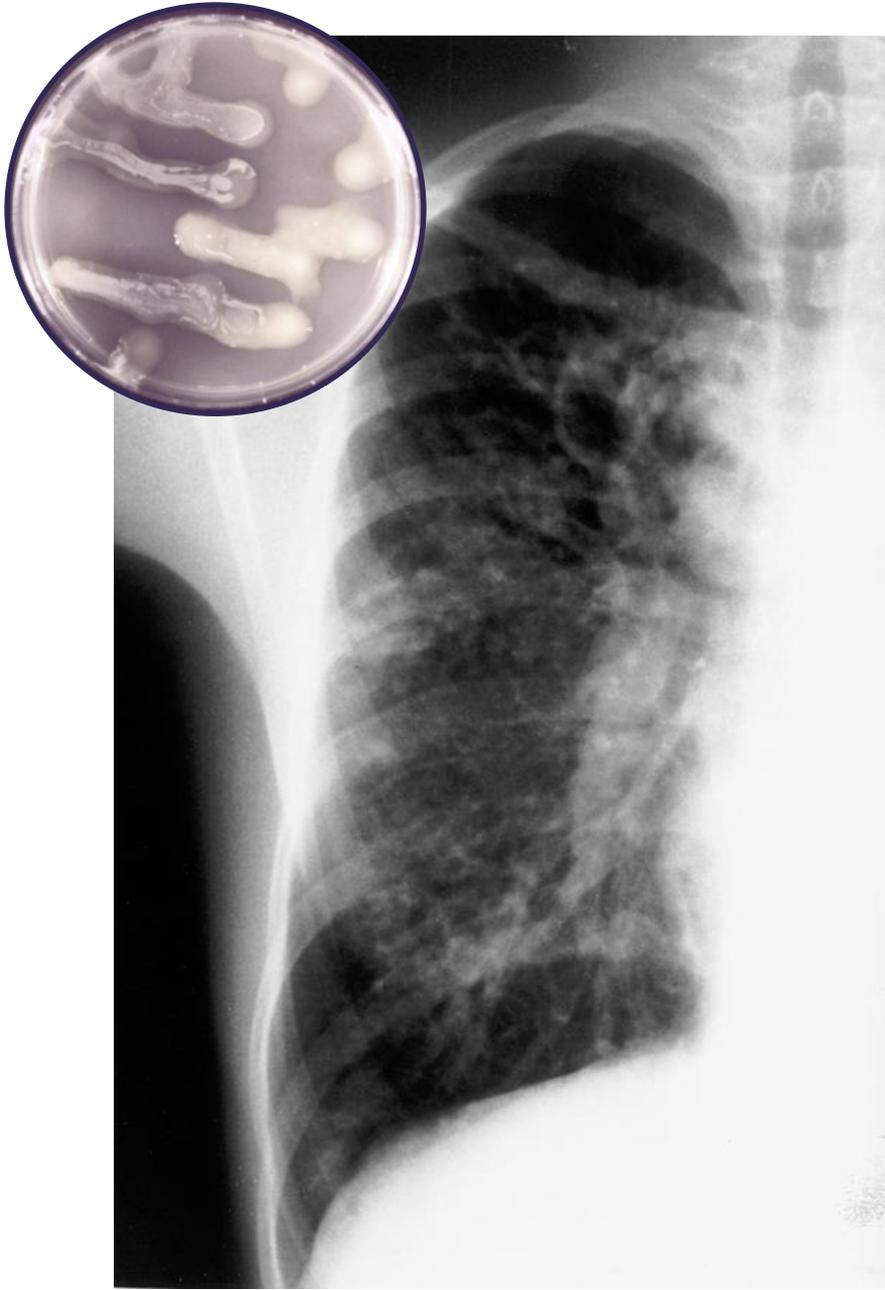
■ Core Genome
□ Pan Genome



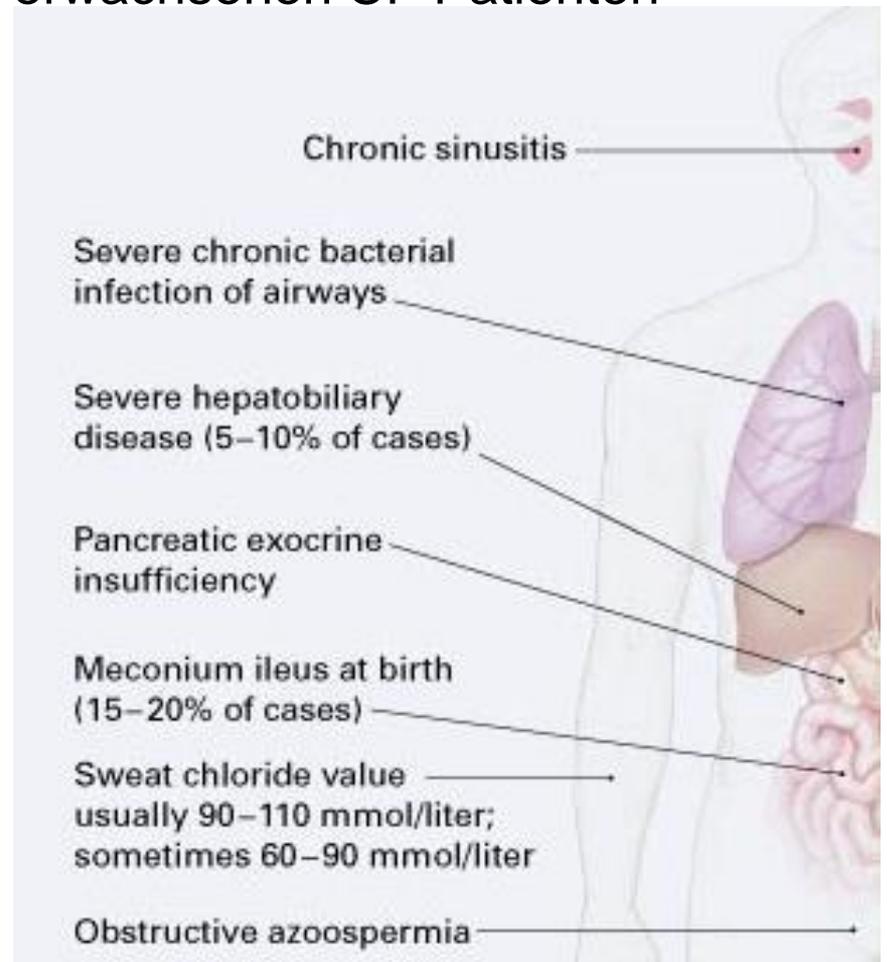
1: *P.aeruginosa* D421 (PA14-RN3)
 2: *P.aeruginosa* C40A
 3: *P.aeruginosa* F469
 4: *P.aeruginosa* B420



Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF)

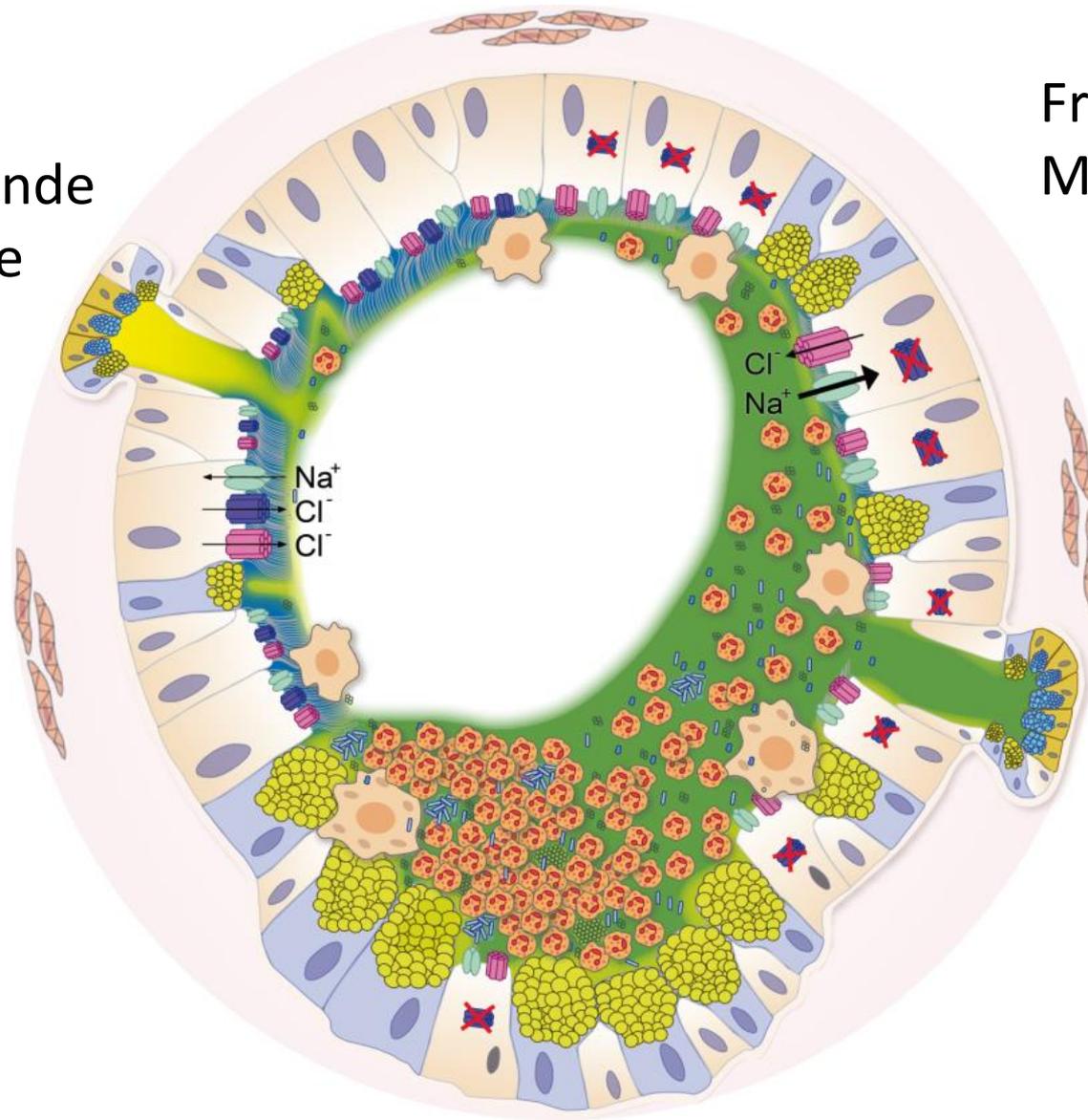


Chronische Atemwegsinfektionen mit *P. aeruginosa* bestimmen die Langzeitmorbidity der meisten erwachsenen CF Patienten



Frühstadium der Mukoviszidose

Gesunde Lunge

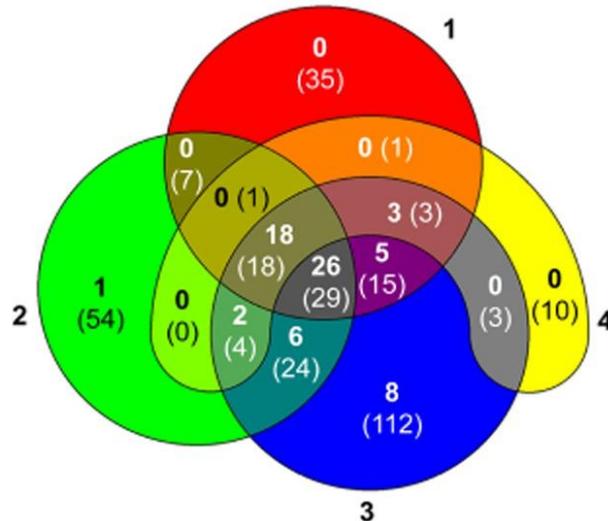
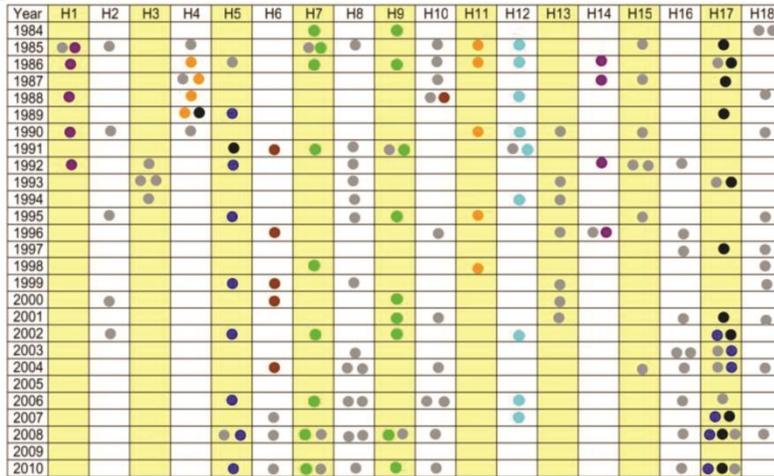


Spätstadium der Mukoviszidose:

Chronische Infektion der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa*

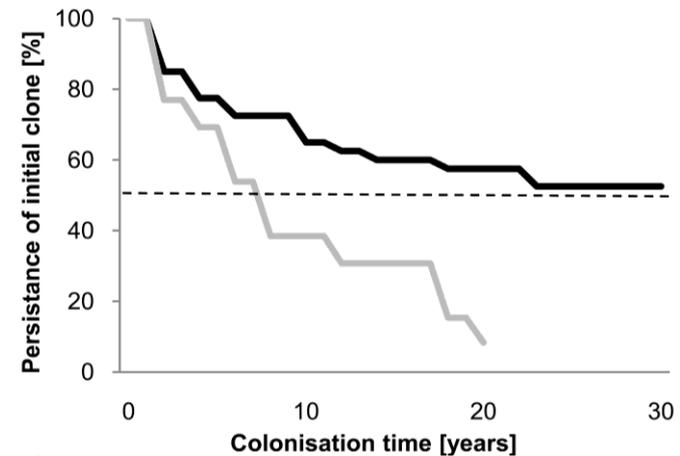


Molekulare Epidemiologie der chronischen Infektionen mit *P. aeruginosa* in der CF Lunge

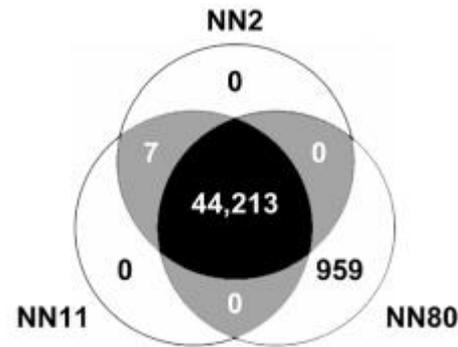
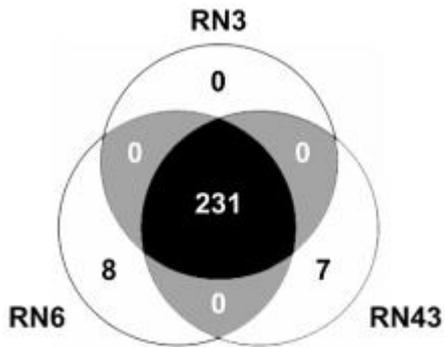
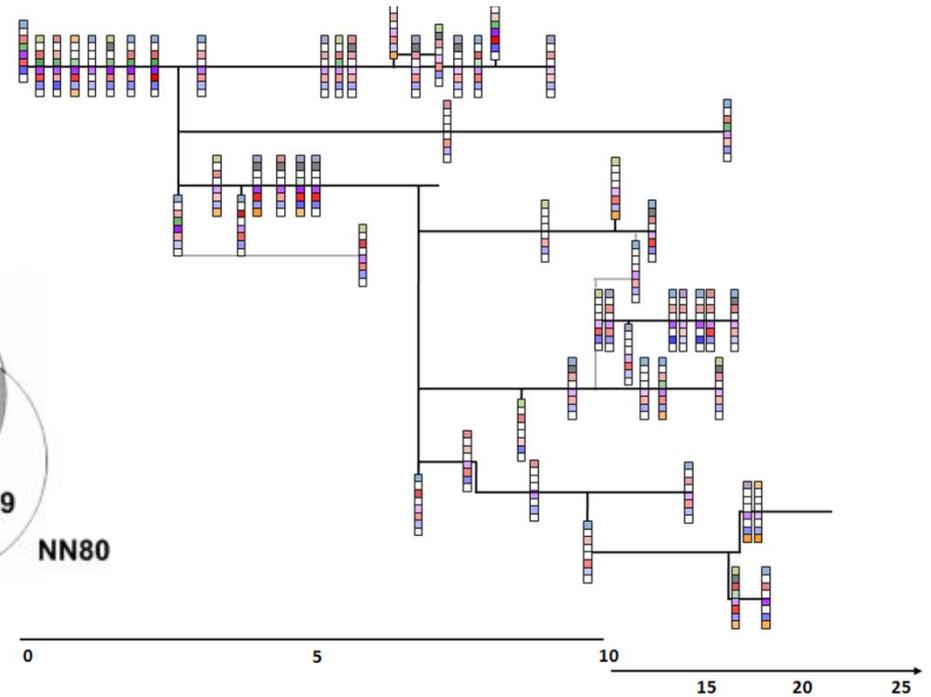
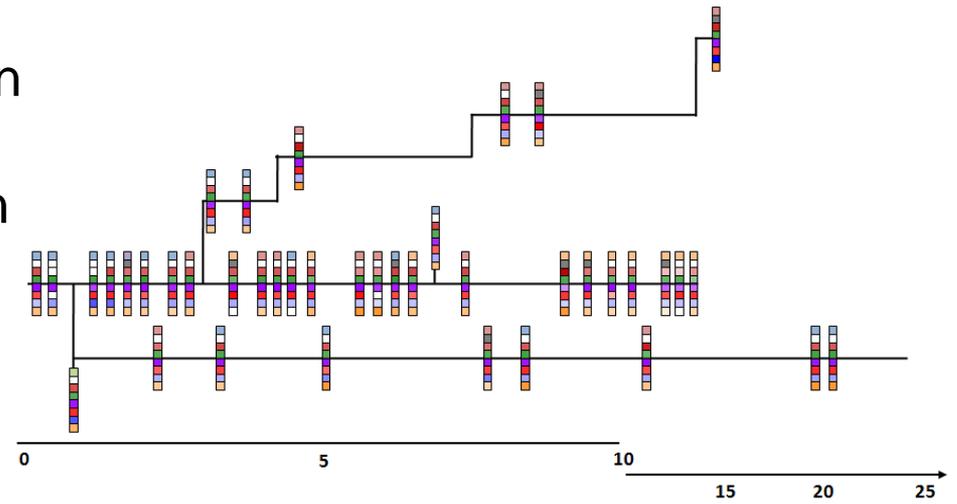


1: acute infection
2: environmental

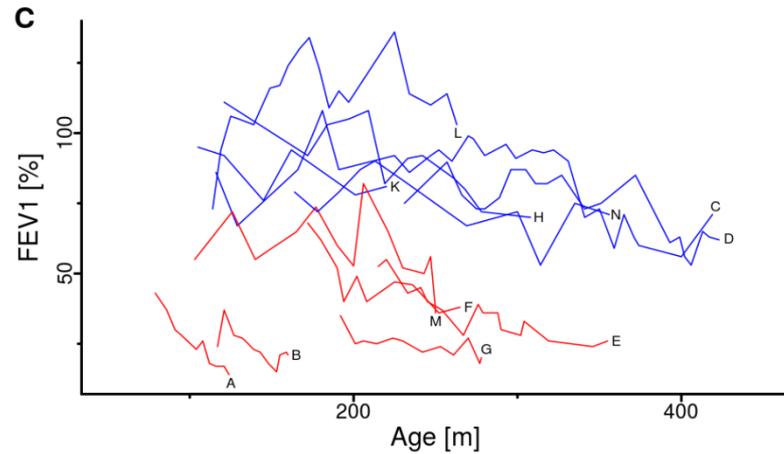
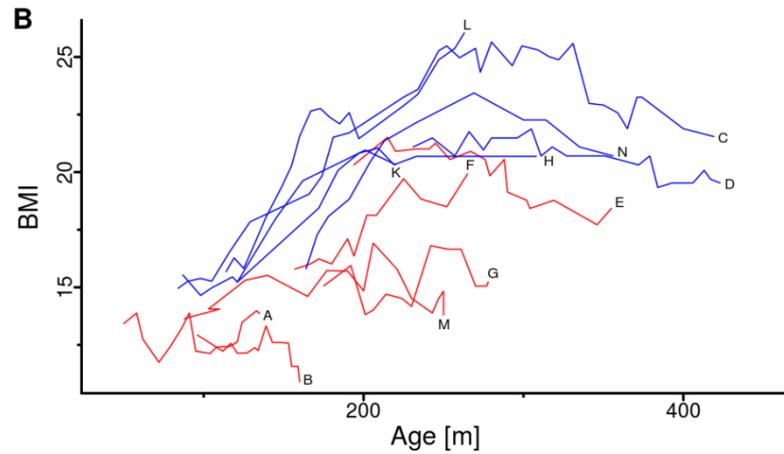
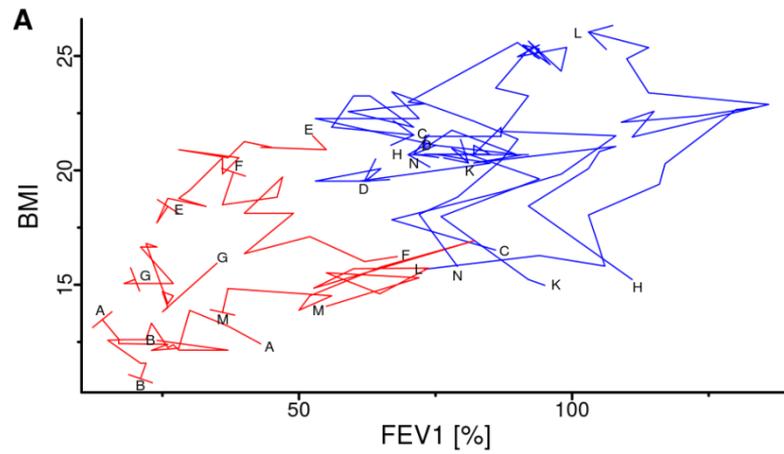
3: CF
4: COPD

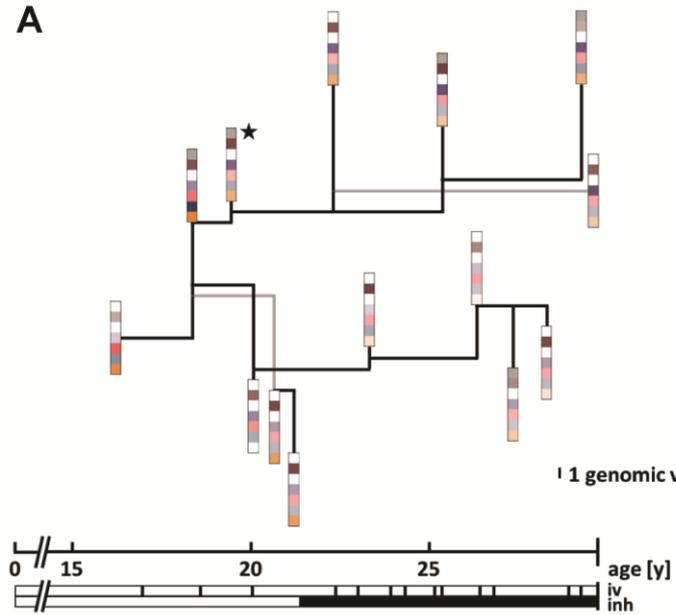
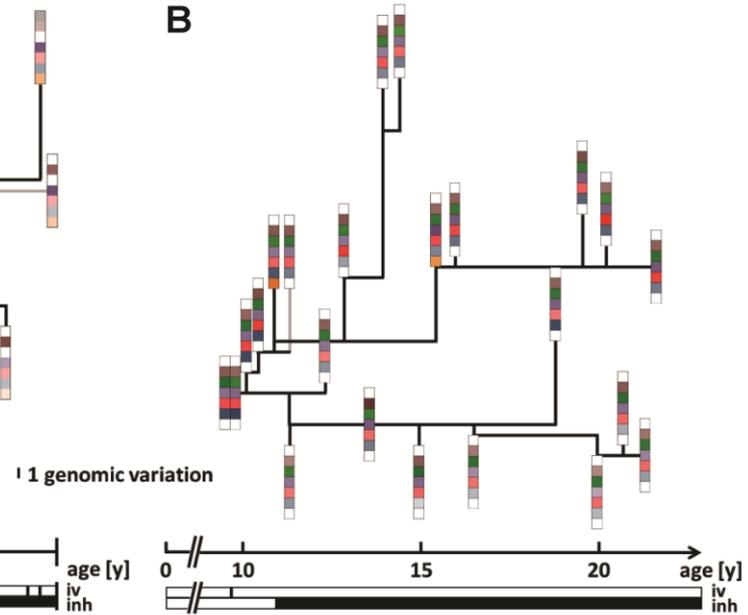
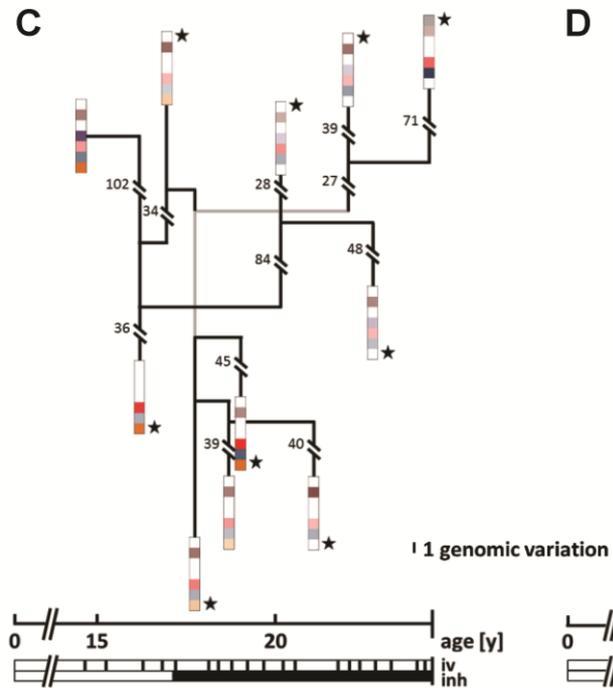
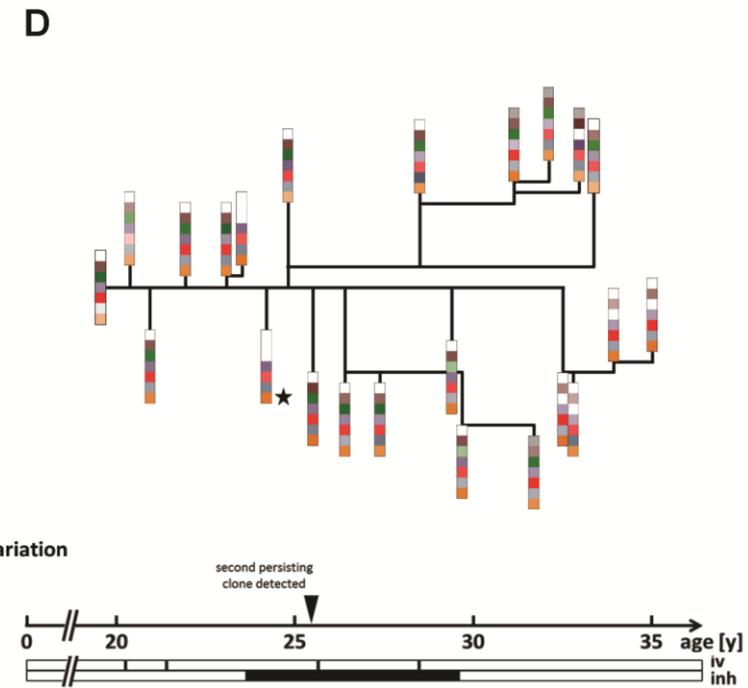


Langzeitverlauf der chronischen Infektion mit *P. aeruginosa* bei zwei Trägern der häufigsten Klone C und PA14

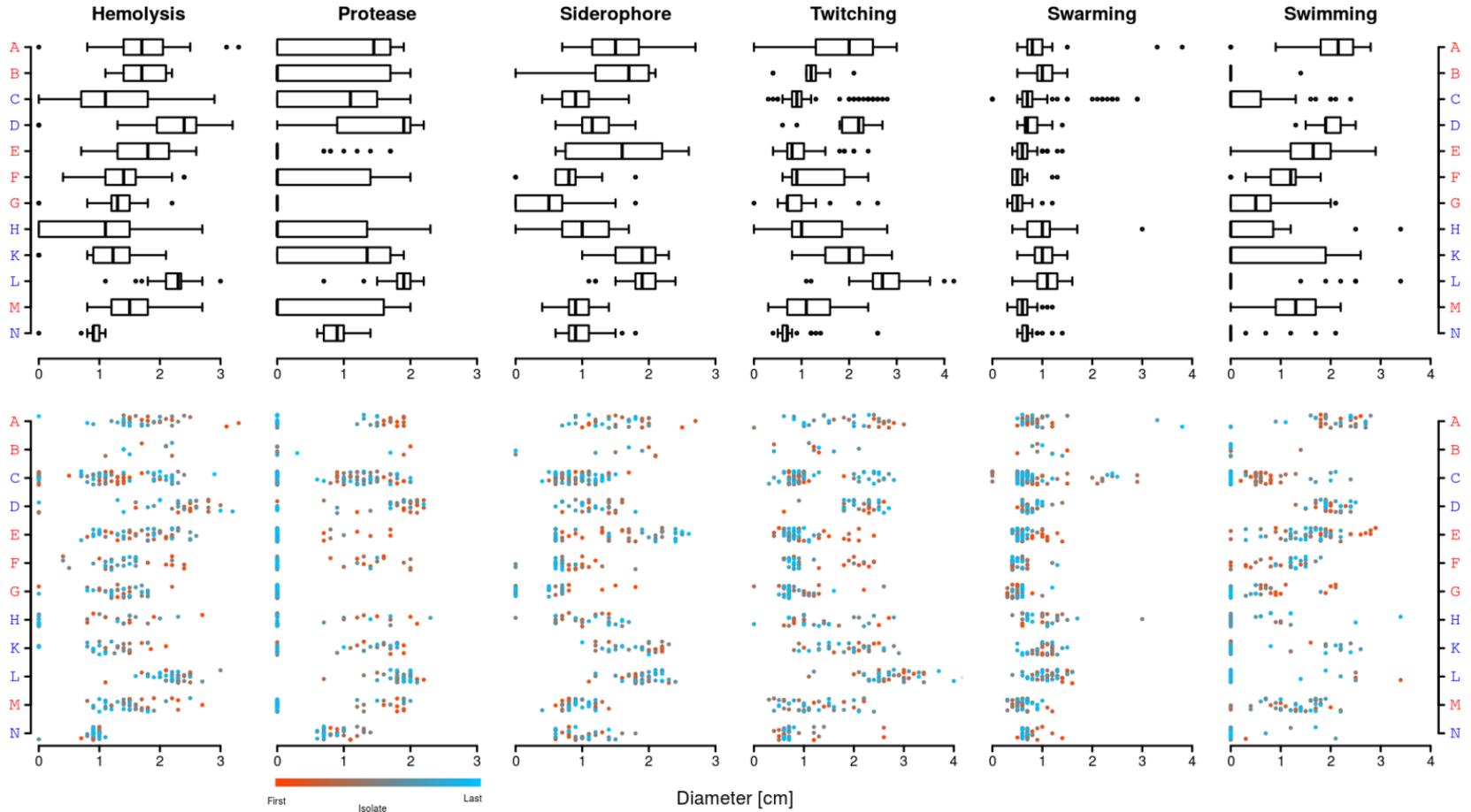


Langzeitverlauf von
Lungenfunktion und BMI
der chronischen Infektion
mit *P. aeruginosa*
bei den MHH Patienten
mit dem mildesten und dem
schwersten Verlauf



A**B****C****D**

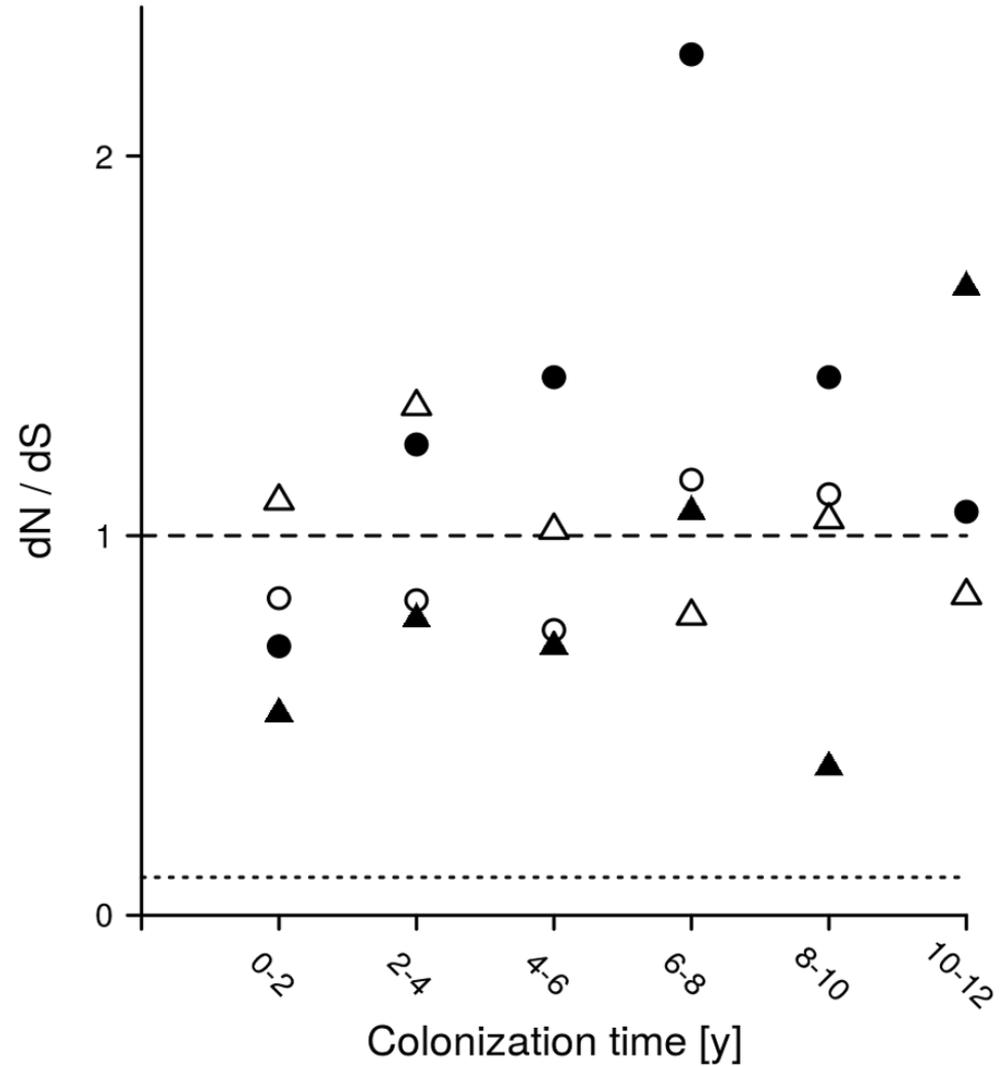
Keine gerichtete Mikroevolution im Virulenzphänotyp



De novo Mutationen im Kerngenom (Nukleotidsubstitutionen)

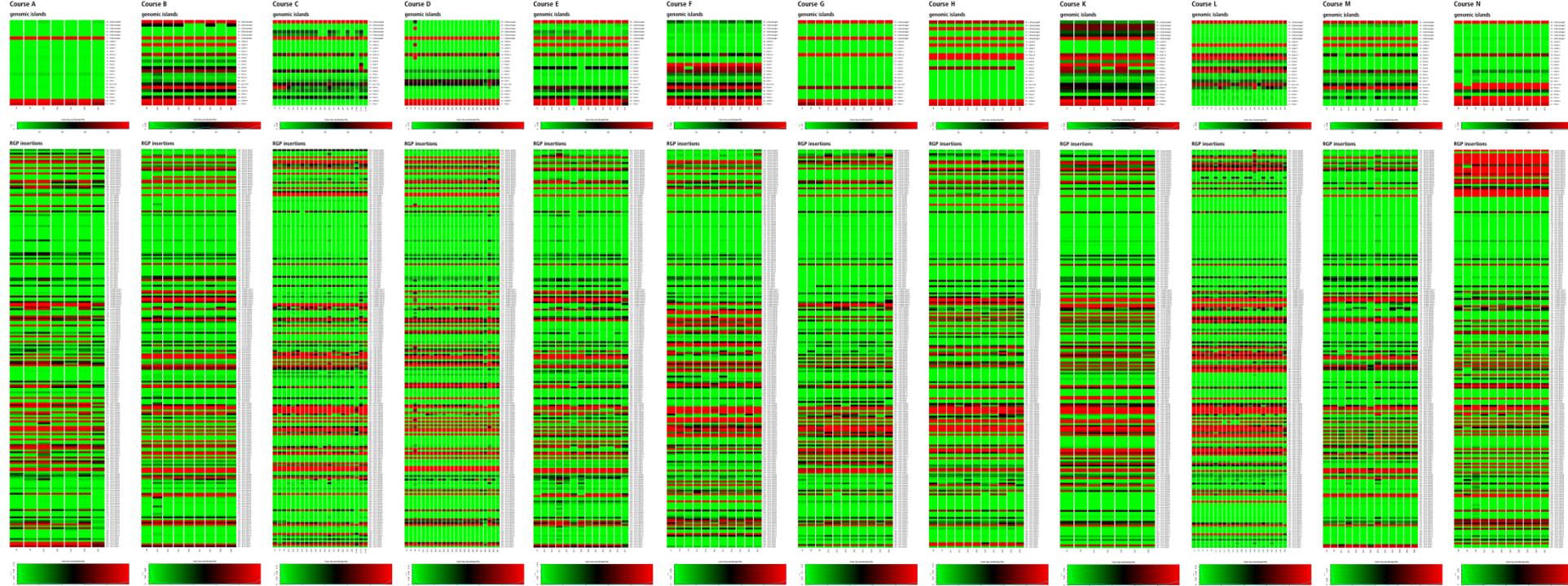
Dreieck: milder Verlauf
Kreis: schwerer Verlauf

Geschlossene Symbole:
Non-Hypermutator
Offene Symbole:
Hypermutatoren



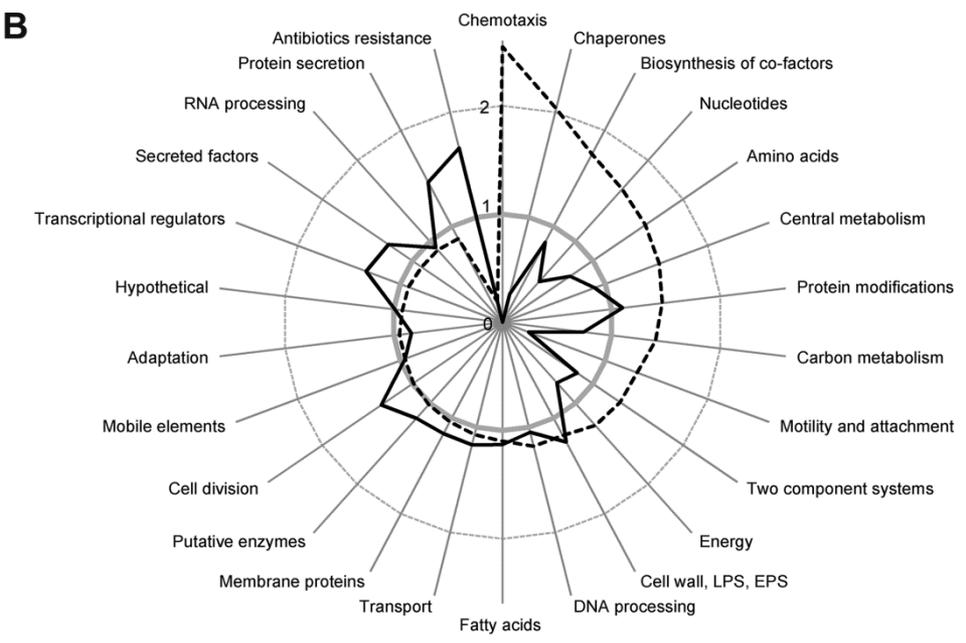
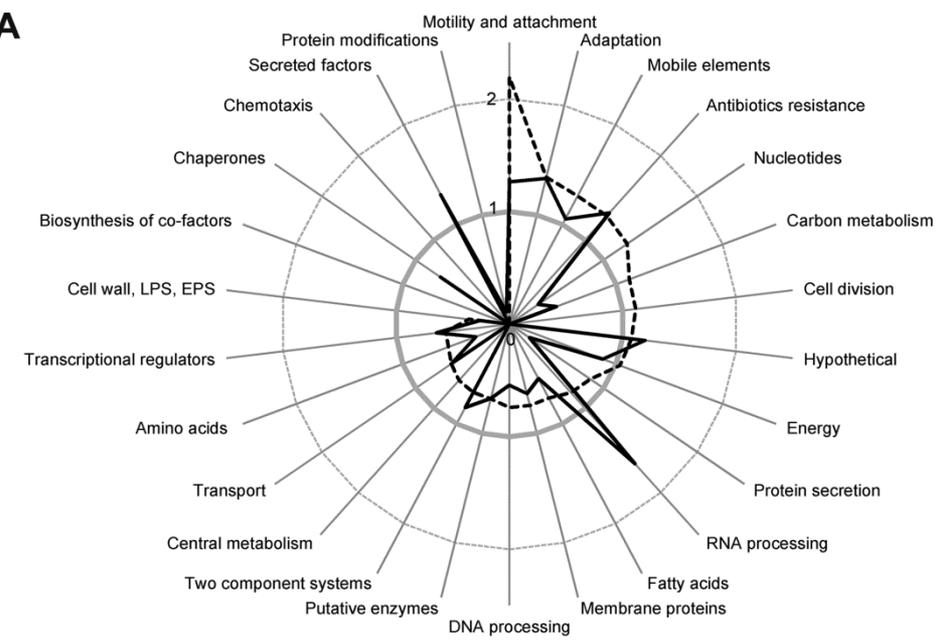
Mikroevolution des akzessorischen Genoms: Genominselfn und RGP

Figure S5 - coverage of known genomic islands and insertions in regions of genome plasticity



Mikroevolution des akzessorischen Genoms

Milder Verlauf: - - - - -; Schwerer Verlauf:-----

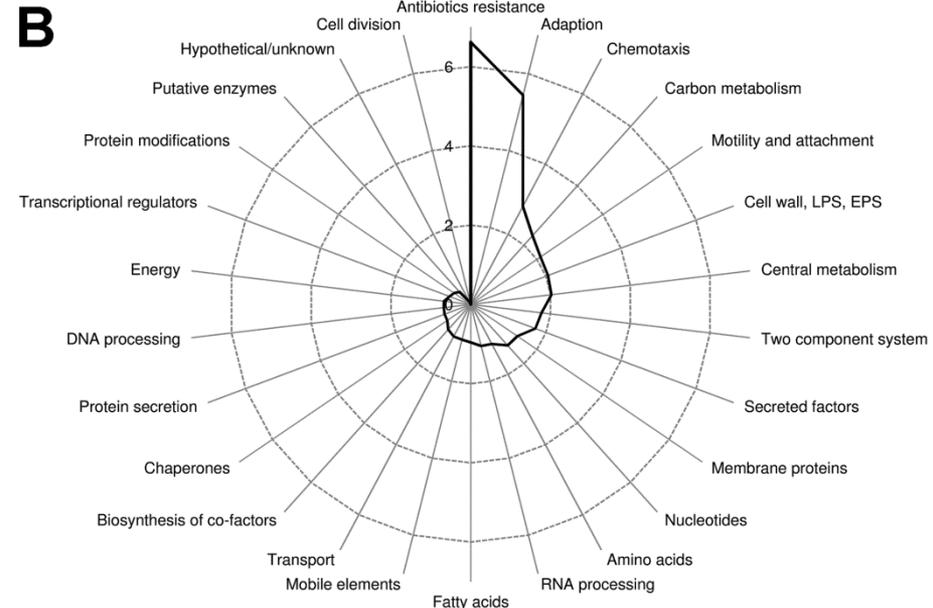
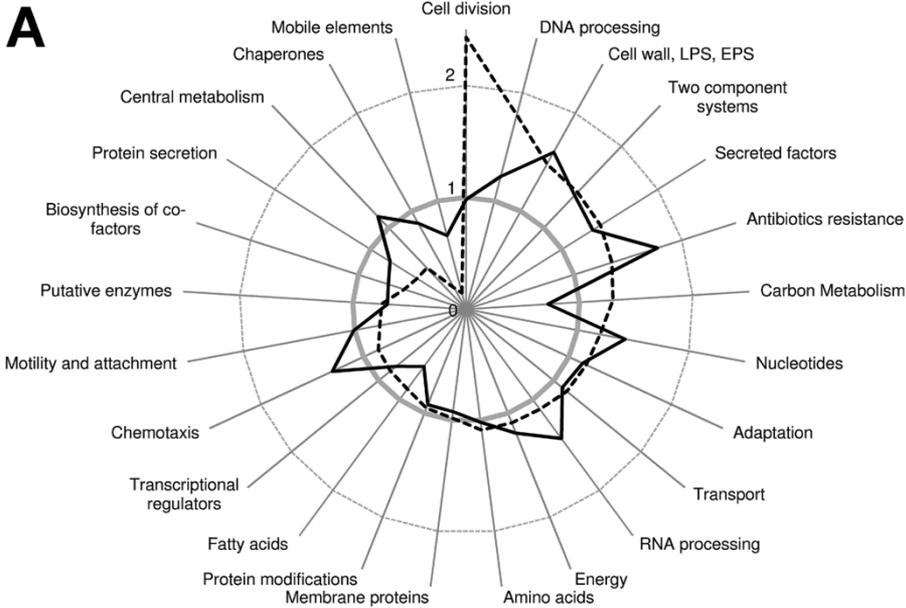


A: invariante Gene im Verlauf

B: variable Gene im Verlauf

Mikroevolution des Kerngenoms

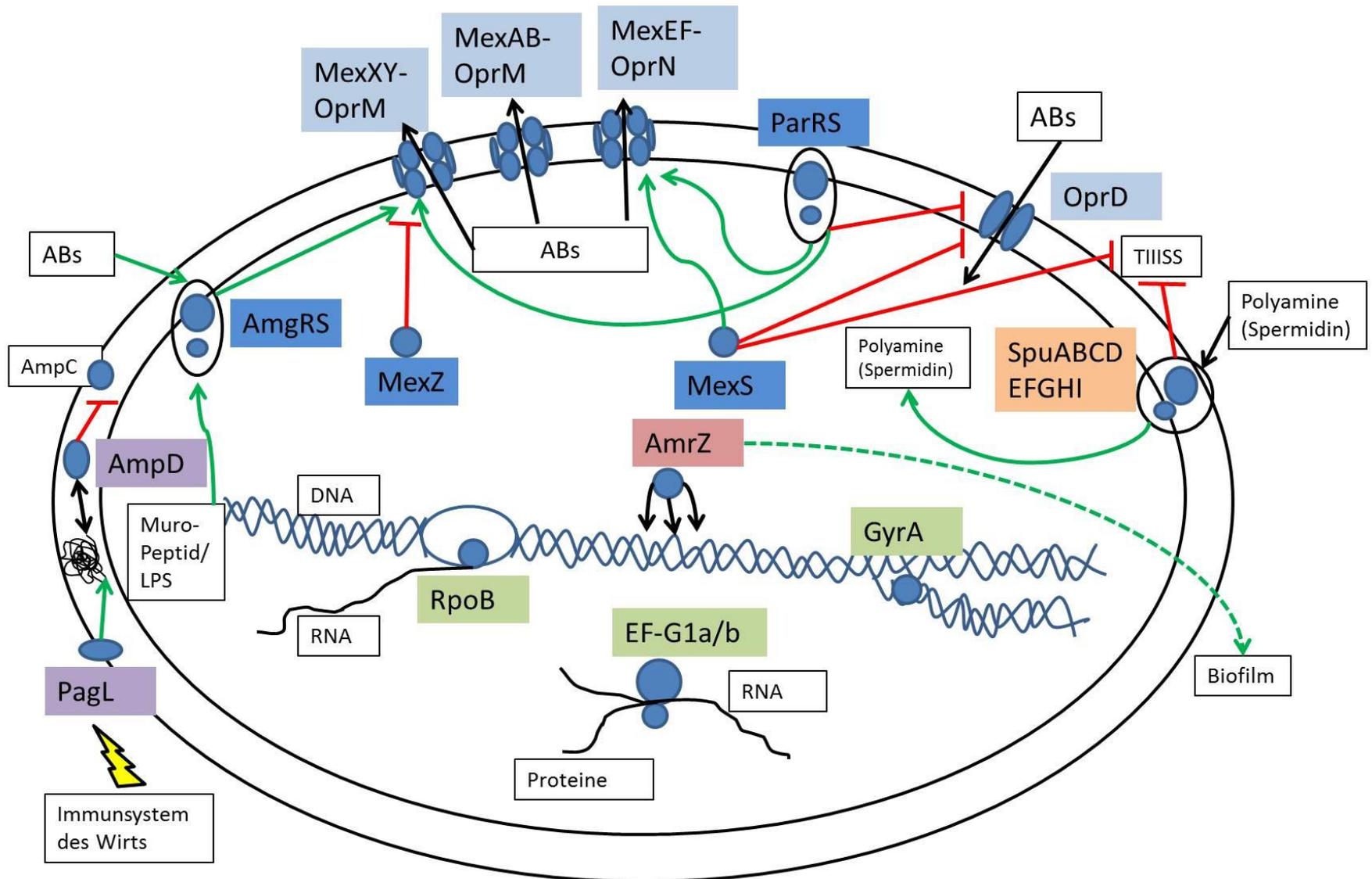
Mutationsspektrum, sortiert nach funktioneller Kategorie



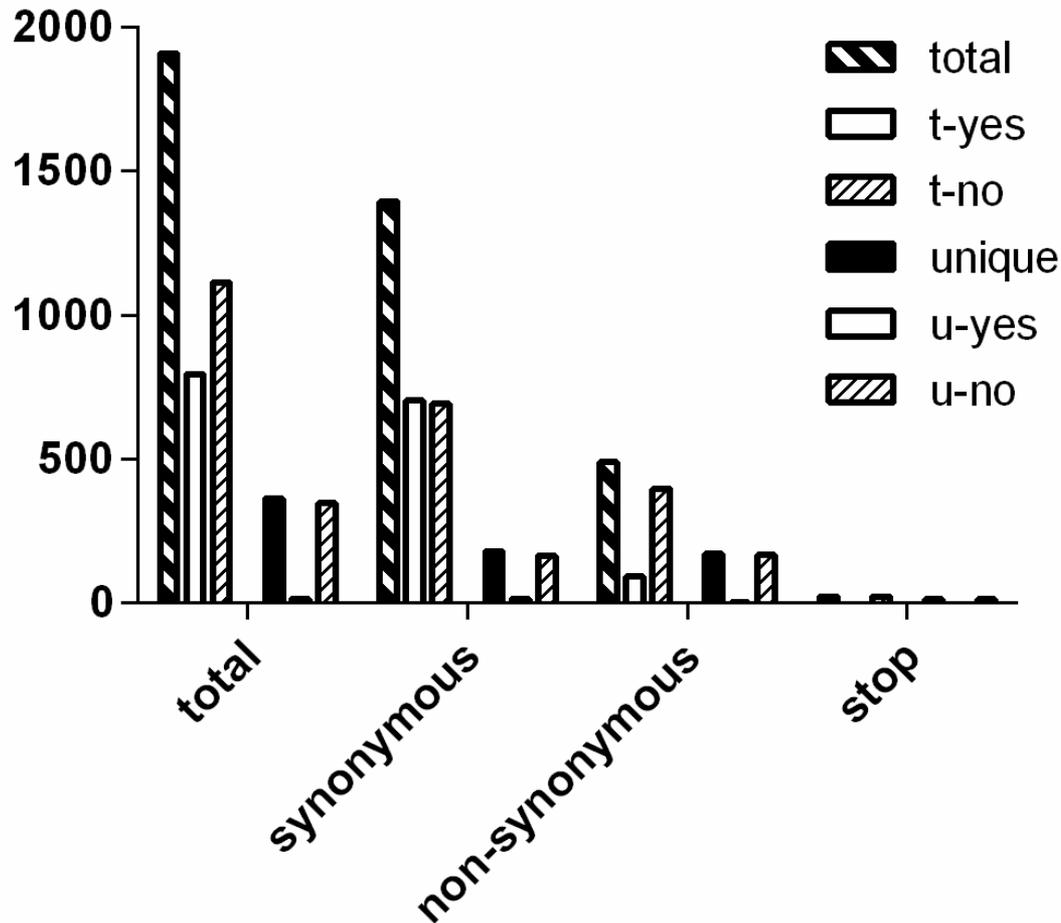
A. Alle Mutationen
milder Verlauf: - - - - -
schwerer Verlauf: - - - - -

B. Mutation hotspots
(Die 132 am häufigsten
mutierten Gene)

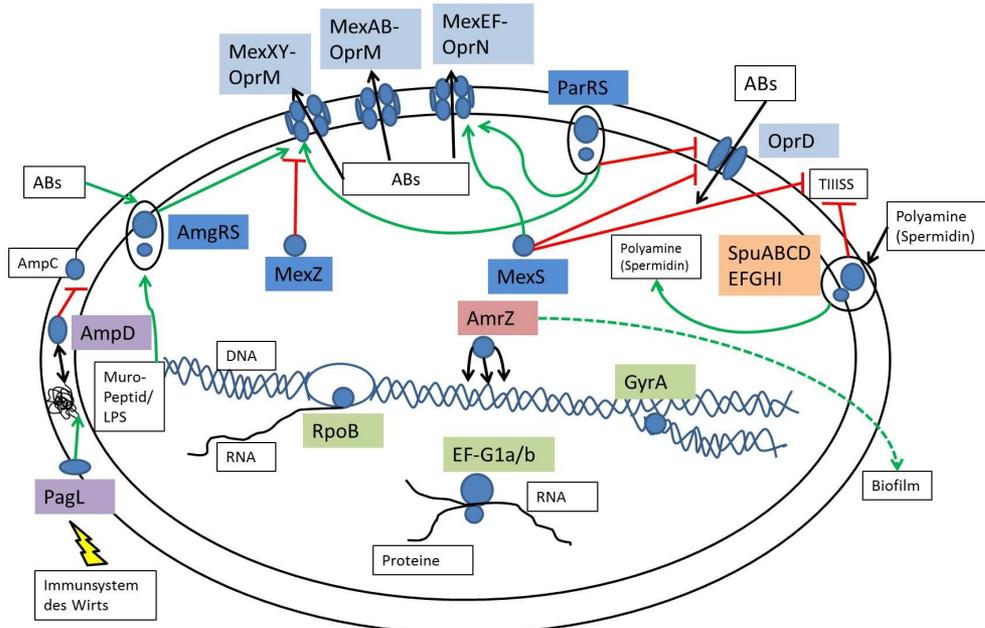
P. aeruginosa in der CF Lunge: Hot spots der Mutation in Antibiotikaresistenzgenen des Kerngenoms



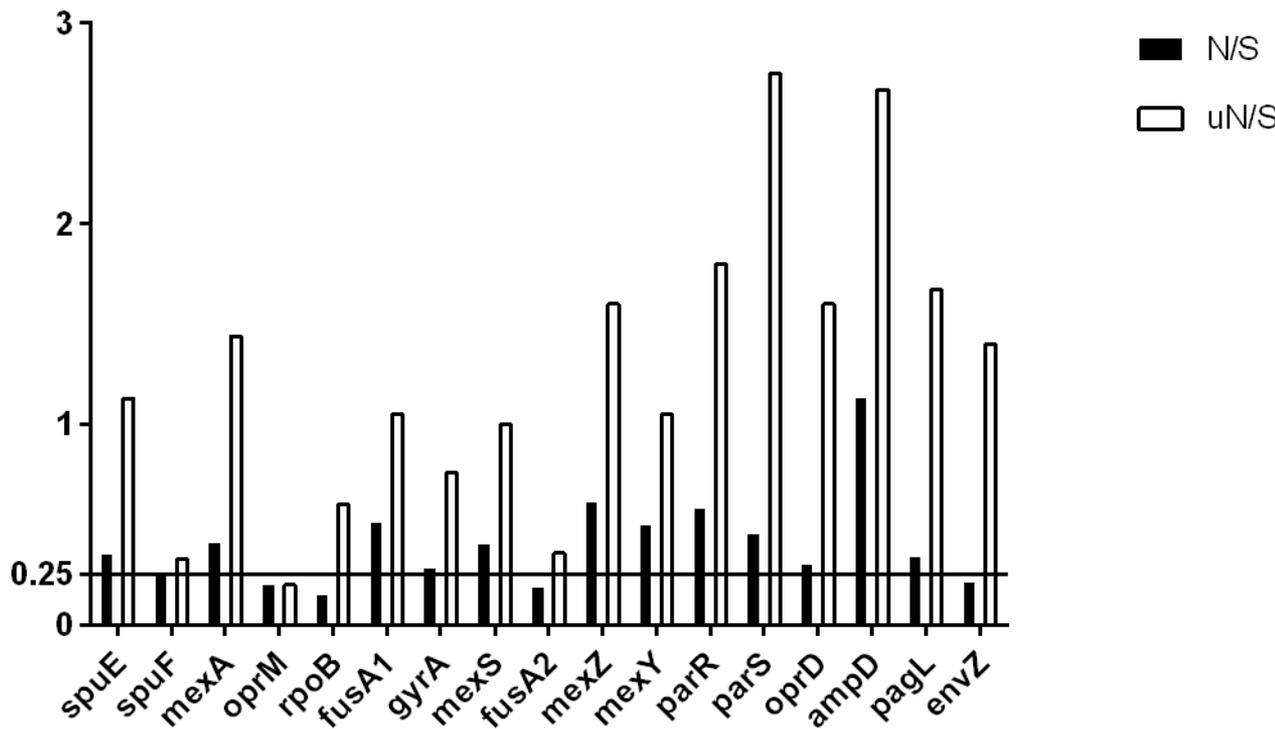
Sequenzanalyse in 17 Suszeptibilitätsloci von 361 *P. aeruginosa* CF Isolaten aus 30 CF Ambulanzen

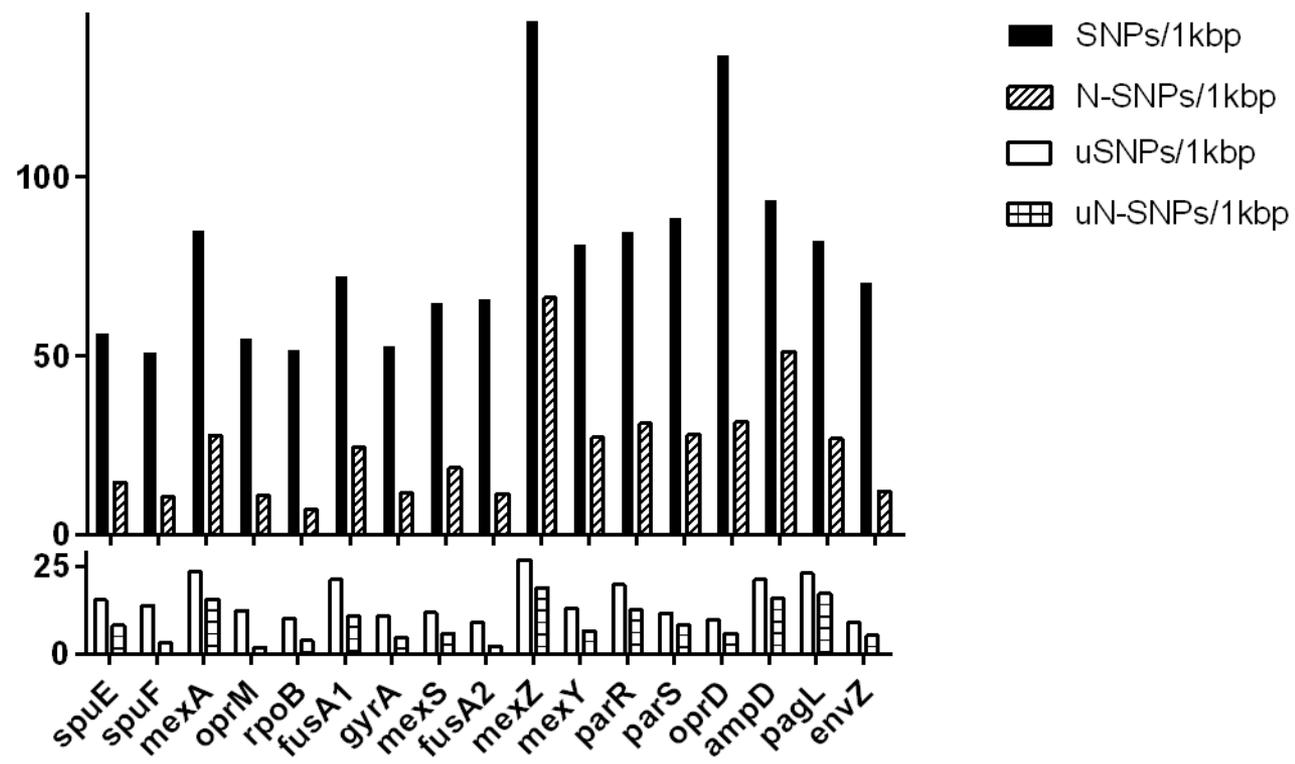
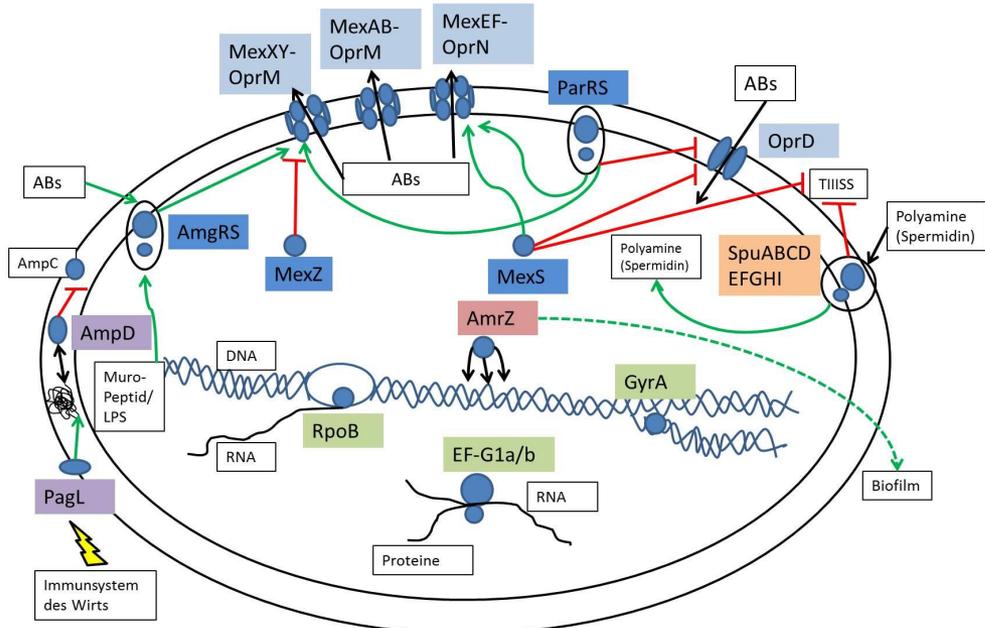


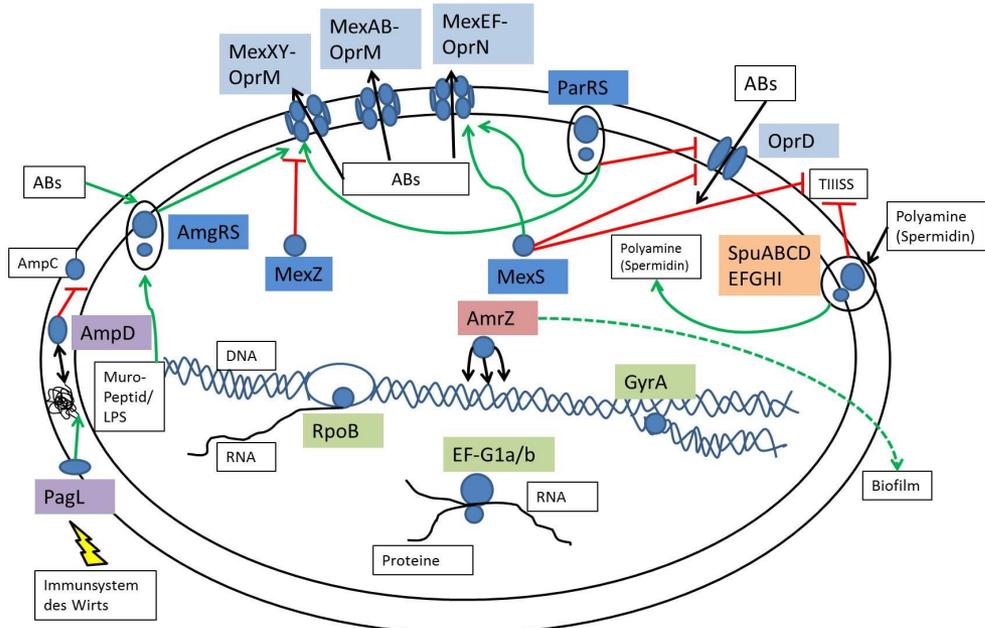
Yes: schon aus dem Pangenom der 20 häufigsten Klone bekannt
 No: nicht bekannt
 U, unique: nur in einem Isolat nachgewiesen



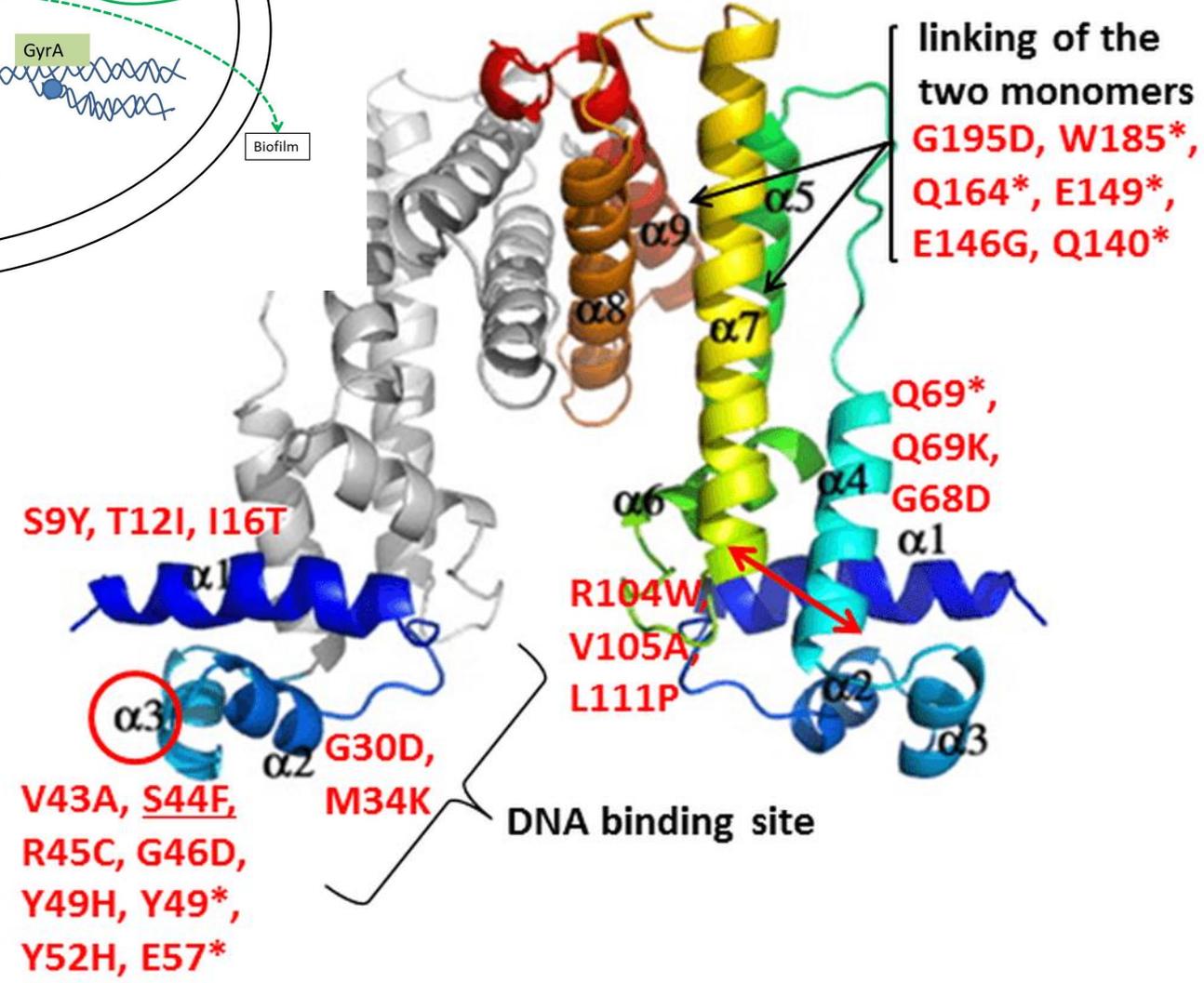
Aminosäurenaustausche dominieren unter den singulären Mutationen



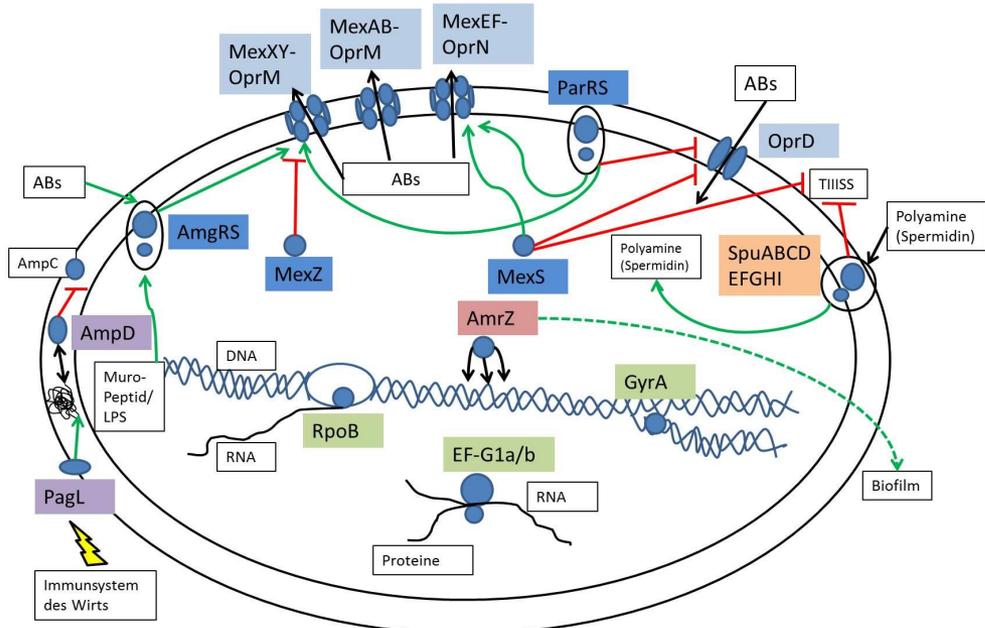




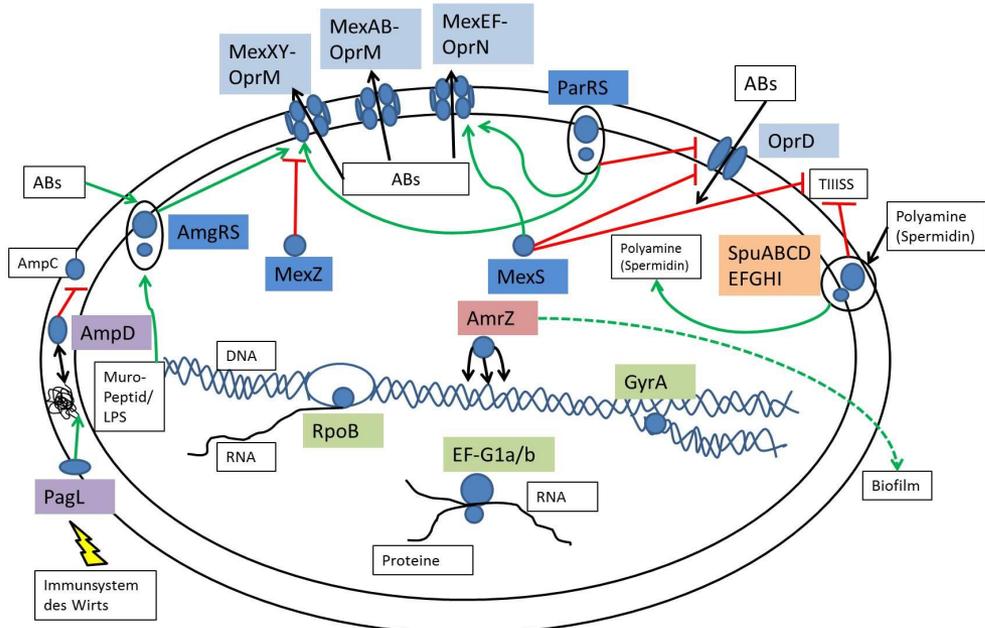
Suppressor MexZ



mexZ
 das am häufigsten
 in CF Isolaten
 mutierte Gen

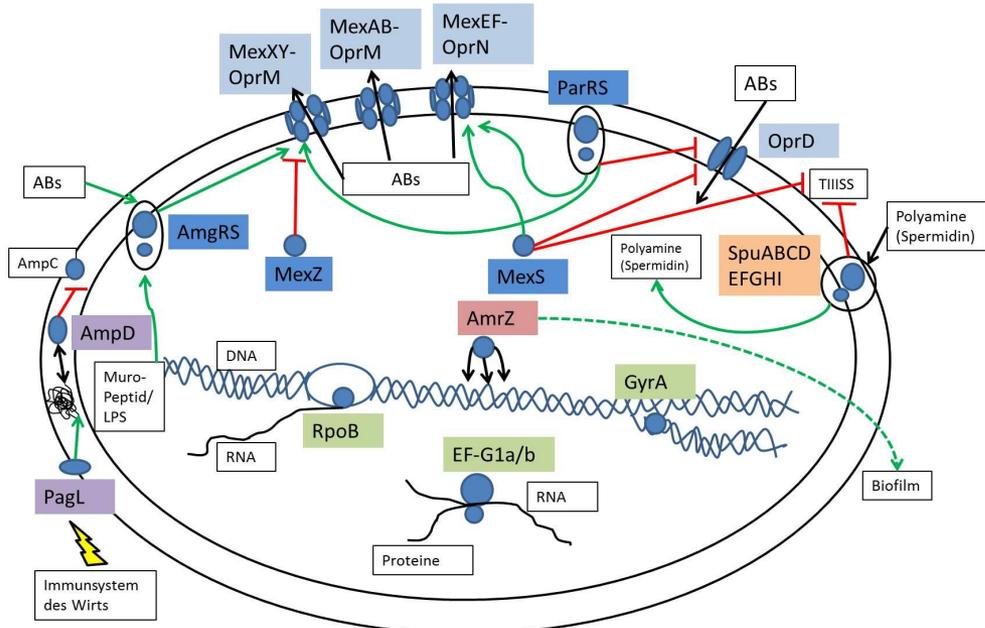


Transport:
 Regulation:
 2-Komponentensysteme
 AmgRS und ParRS
 Transkriptionsfaktoren:
 MexZ, MexS
 Pumpen:
 MexXY, MexAB, MexEF
 Porine: D, M, N



Transport:
 Regulation:
 2-Komponentensysteme
 AmgRS und ParRS
 Transkriptionsfaktoren:
 MexZ, MexS
 Pumpen:
 MexXY, MexAB, MexEF
 Porine: D, M, N

Zellwand:
 Muropeptid Zyklisierung: AmpD
 LPS Acylierung: PagL



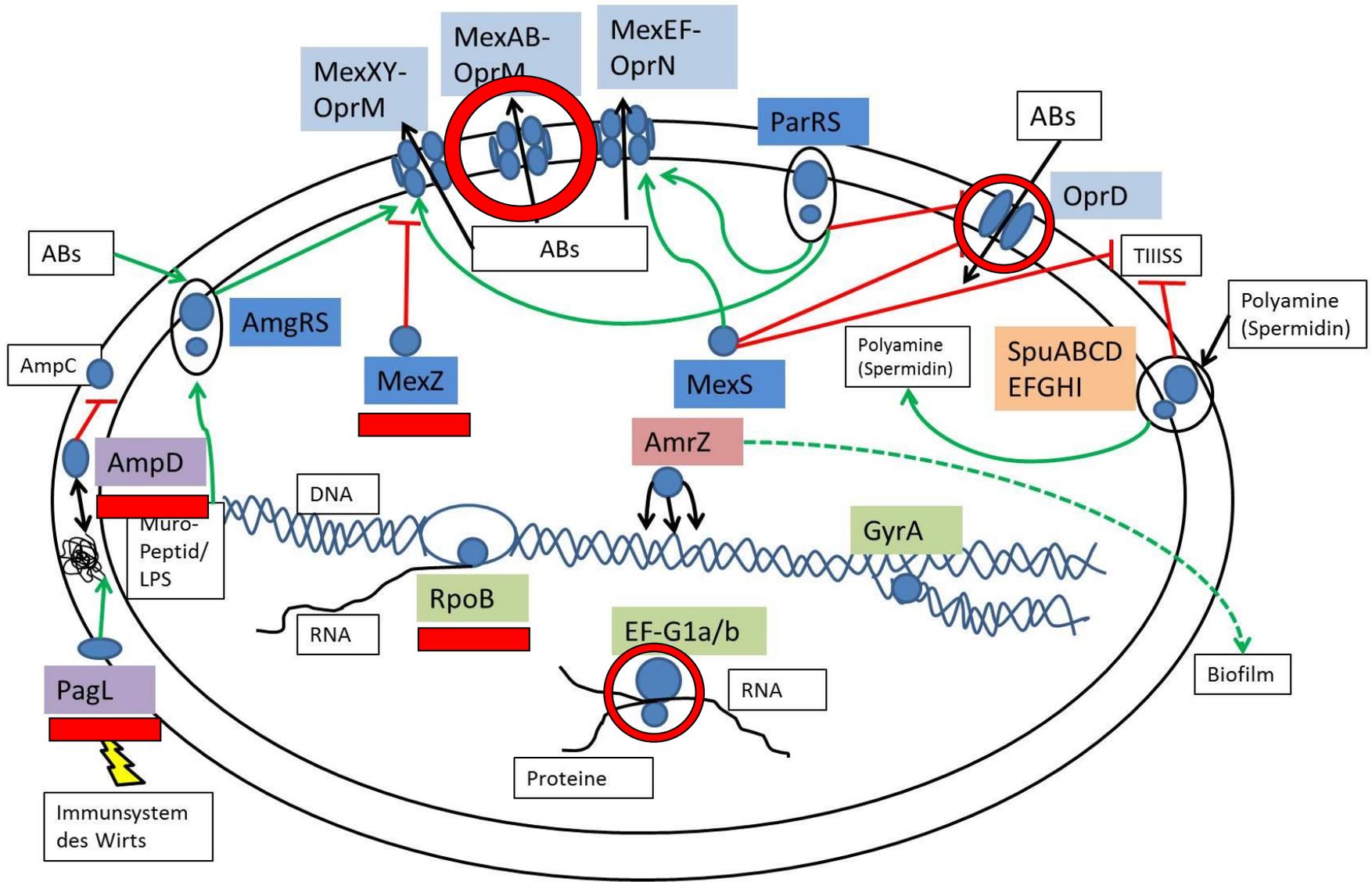
Transport:
 Regulation:
 2-Komponentensysteme
 AmgRS und ParRS
 Transkriptionsfaktoren:
 MexZ, MexS
 Pumpen:
 MexXY, MexAB, MexEF
 Porine: D, M, N

Zellwand:
 Muropeptid Zyklisierung: AmpD
 LPS Acylierung: PagL

Replikation, Transkription, Translation:
 Gyrase GyrA
 DNA-abhängige RNA Polymerase RpoB
 Ribosomaler mRNA Translokationsfaktor: EF-G1a/b

Stop - Mutationen

○ Hot spots





Das Projekt:
1983
2008 – 2018
Seit 2015

Beginn der
Stammsammlung
Projekt Mikroevolution
Projekt
Antibiotikaresistenz



Das Team



Das Projekt:
1983
2008 – 2018
Seit 2015

Beginn der
Stammsammlung
Projekt Mikroevolution
Projekt
Antibiotikaresistenz



SFB 900

Chronic infections:
Microbial Persistence
and its Control
TP A2

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft

Das Team