

UNIVERSITATEA “BABEȘ-BOLYAI” CLUJ-NAPOCA  
FACULTATEA DE BIOLOGIE ȘI GEOLOGIE  
ȘCOALA DOCTORALĂ DE BIOLOGIE INTEGRATIVĂ

Teză de doctorat

**Rezistența la carbapeneme în izolate și comunități bacteriene din ape uzate urbane**

Rezumat

**Conducător de doctorat:** Prof. Univ. Dr. Pârvu Marcel

**Student doctorand:** Teban (Teban-Man) Adela Monica

**Cuvinte cheie:** antibiotice, rezistența la antibiotice, gene de rezistență, carbapenemaze, carbapeneme, ape uzate, activitate antimicrobiană, comunitate bacteriană, stație de epurare

## Cuprins

<b>Introducere</b> .....	2
<b>Scopul și obiectivele cercetării</b> .....	2
<b>1. Date din literatură</b> .....	2
<b>2. Materiale și metode</b> .....	3
<b>2.1. Prelevarea probelor</b> .....	3
<b>2.2. Analiza epidemiologică a izolatelor de <i>Klebsiella pneumoniae</i></b> .....	4
<b>2.3. Analiza diversității microbiene și a abundenței genelor pentru rezistența la carbapeneme</b> .....	4
<b>3. Rezultate și discuții</b> .....	4
<b>3.1. Analiza epidemiologică a izolatelor de <i>Klebsiella pneumoniae</i></b> .....	4
<b>3.2. Analiza diversității microbiene și a abundenței genelor pentru rezistența la carbapeneme</b> .....	7
<b>4. Concluzii</b> .....	11
<b>Diseminare</b> .....	11
<b>Bibliografie</b> .....	12

## **Introducere**

Datele științifice prezentate în această teză de doctorat sunt rezultatul activităților de cercetare care au urmat metode interdisciplinare de monitorizare a rezistenței la carbapeneme în diferite tipuri de ape uzate urbane. Teza prezintă își propune să evidențieze importanța monitorizării gradului de contaminare cu bacterii rezistente la carbapeneme și gene de rezistență la nivel populațional utilizând apele municipale reziduale. Astfel, rezultatele obținute oferă informații atât despre structura și compoziția comunității bacteriene, abundența unor gene specifice rezistenței la carbapeneme, parametri fizico-chimici ai apelor uzate, cât și despre variațiile spațio-temporale ale microbiotei și genelor pentru rezistența la carbapeneme (CRG). De asemenea, sunt prezentați și câțiva posibili indicatori ai poluării apelor cu gene de rezistență la carbapeneme.

Structura tezei de doctorat este formată din patru capitole principale. Primul capitol conține date din literatură despre rezistența la antibiotice și răspândirea rezistenței la carbapeneme în mediul înconjurător. Al doilea capitol prezintă materialele și metodele utilizate pe parcursul activității de cercetare, iar capitolul al treilea cuprinde prezentarea rezultatelor obținute în urma experimentelor din cadrul tezei. În final, capitolul patru descrie concluziile generate pe baza rezultatelor obținute.

## **Scopul și obiectivele cercetării**

Scopul tezei de doctorat este evaluarea posibilității de utilizare a apelor uzate urbane pentru monitorizarea abundenței CRG și a unor bacterii patogene producătoare de carbapenemaze răspândite în comunitățile umane asociate stațiilor de epurare investigate. Principalele obiective din cadrul activităților de cercetare au urmărit investigarea din punct de vedere epidemiologic al izolatelor de *Klebsiella pneumoniae* și analiza diversității microbiene și a abundenței genelor pentru rezistența la carbapeneme din ape uzate urbane.

Activitățile de cercetare s-au desfășurat în colaborare cu: Laboratorul de Microbiologie Ambientală al Institutului de Cercetări Biologice Cluj-Napoca (ICB Cluj), Laboratorul de analize al Companiei de Apă Someș SA și Universitatea Tehnică din Dresda, Germania.

## **1. Date din literatură**

Una dintre problemele majore ale sănătății publice este reprezentată de multi-rezistența la antibiotice (AMR) în rândul bacteriilor Gram-negative, în special rezistența la carbapeneme. Aceste substanțe sunt considerate antibiotice de ultimă linie, fiind folosite pentru tratamentul infecțiilor critice (Codjoe și Donkor, 2017). Prezența bacteriilor rezistente la carbapeneme și a

genelor de rezistență în apele uzate urbane reprezintă o problemă sanitară importantă și din punctul de vedere al ecosistemelor naturale. Acești contaminanți sunt în permanență eliberați în mediul natural în special în apele reziduale (Mills și Lee, 2019; Alexander și colab., 2020), iar studiile recente evidențiază transmiterea bacteriilor rezistente din aceste ecosisteme în rândul populației, generând un impact important pentru sănătatea publică (Laurens și colab., 2018). Contrar acestor aspecte, nu se cunosc până la ora actuală studii care să exploreze adevăratul potențial al apelor uzate urbane pentru monitorizarea genelor de rezistență la carbapeneme în relație cu diversitatea microbiană dintr-un anumit ecosistem sau în comparație cu datele clinice despre acest tip de contaminare.

Există diverse metode de analiză a diversității microbiene sau de măsurare a abundenței genelor de rezistență dintr-un anumit habitat, iar acestea pot fi concepute dependent sau independent de cultivarea *in vitro* a bacteriilor investigate. Important de menționat este faptul că doar 1-10% dintre bacterii sunt cultivabile *in vitro*, iar acest aspect trebuie luat în considerare atunci când se creează un concept experimental (Rozen și Belkin, 2005; Vaz-Moreira și colab., 2014). Una dintre cele mai eficiente abordări pentru analiza bacteriilor rezistente la antibiotice și a genelor pentru rezistență este combinarea mai multor tipuri de metode. Spre exemplu, există trei tipuri principale de metode care se utilizează într-un studiu epidemiologic al apelor uzate: cultivarea *in vitro* a unor bacterii, analiza abundenței diverselor gene prin metoda qPCR și analiza metagenomică (Manai și colab., 2018). Aceste metode de investigare stau la baza conceptului experimental al cercetării prezente.

## **2. Materiale și metode**

### **2.1. Prelevarea probelor**

Pentru desfășurarea experimentelor din cadrul tezei de doctorat, au fost prelevate lunar, timp de un an (2019-2020), probe de apă compozită (24 h) uzată și epurată de la diferite stații de epurare din județul Cluj, România. Pentru analiza epidemiologică a izolatelor de *Klebsiella pneumoniae* au fost prelevate probe de apă uzată de la două stații de epurare: S1 - procesează aproximativ 115,000 m<sup>3</sup> de apă uzată/24 h, provenită de la 400,000 de locuitori și spitalele orașului și S2 care procesează 864 m<sup>3</sup> de apă uzată/24 h, provenită de la 10,000 de locuitori, fără a avea un aport de apă uzată de la spitale. În final, pentru analiza diversității microbiene și a abundenței genelor pentru rezistența la carbapeneme au fost prelevate probe de apă uzată de la trei stații de epurare diferite (S1, S2 și S3). Stația S1 este concepută să proceseze aproximativ 115,000 m<sup>3</sup> de apă uzată/24 h, provenită de la 400,000 de locuitori și spitalele orașului. Stația S2 procesează 3,456 m<sup>3</sup> de apă uzată/24 h provenită de la aproximativ 20,000 de locuitori și

spitale, iar stația S3 procesează 864 m<sup>3</sup> de apă uzată/24 h, provenită de la 10,000 de locuitori, fără a avea un aport de apă uzată de la spitale. După prelevare, o parte din probele de apă au fost procesate în laboratorul de analize chimice a Companiei de Apă Someș SA, restul probelor fiind procesate în Laboratorul de Microbiologie Ambientală al Institutului de Cercetări Biologice Cluj-Napoca.

## **2.2. Analiza epidemiologică a izolatelor de *Klebsiella pneumoniae***

- Testarea activității carbapenemazice prin metoda mCIM (modified carbapenem inactivation method)
- Identificarea taxonomică a izolatelor de *Enterobacteriaceae*
- Analiza filogenetică a izolatelor de *Klebsiella*
- Investigarea moleculară a diversității carbapenemazelor în izolatele de *Klebsiella pneumoniae*
- Testarea fenotipică și moleculară a hipervirulenței la izolatele de *Klebsiella pneumoniae*
- Analiza susceptibilității la antibiotice a izolatelor de *Klebsiella pneumoniae*
- Analiza MLST (Multilocus Sequence typing) a izolatelor de *Klebsiella pneumoniae*
- Analize statistice

## **2.3. Analiza diversității microbiene și a abundenței genelor pentru rezistența la carbapeneme**

- Cuantificarea genei pentru ARNr 16S, prin metoda Real-time PCR, pentru determinarea abundenței bacteriene totale și pentru normalizarea abundenței genelor pentru carbapenemaze
- Analiza abundenței genelor pentru carbapenemaze (*blaKPC*, *blaNDM*, *blaOXA-48*, *blaVIM* și *blaIMP*) prin metoda Real-time PCR
- Analiza diversității comunității microbiene (secvențiere NGS)
- Analize statistice

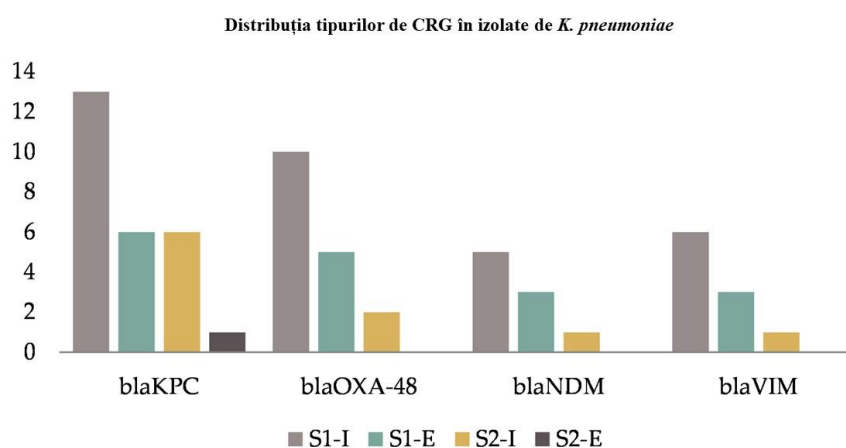
## **3. Rezultate și discuții**

### **3.1. Analiza epidemiologică a izolatelor de *Klebsiella pneumoniae***

În urma analizelor fenotipice ale tulpinilor de *Klebsiella pneumoniae* izolate din probele de apă uzată, s-au obținut 52 (70%) de tulpini cu activitate carbapenemazică, fiind distribuite astfel: 41 (79%) izolate din apa reziduală neepurată și 11 (21%) izolate din apa reziduală

epurată. Conform analizelor moleculare, cele 52 de tulpini cu activitate carbapenemazică au fost grupate într-un singur cluster aparținând grupului *Klebsiella pneumoniae sensu stricto* (Kp1), un grup de microorganisme comun în apele uzate (Muller și colab., 2018; Alexander și colab., 2020). Investigarea moleculară a genelor pentru carbapenemaze (CRG), precum *blaKPC*, *blaOXA-48*, *blaNDM* și *blaVIM*, a evidențiat că 33 (63%) din 52 de izolate prezintă cel puțin o genă, restul de 19 (37%) izolate cu activitate carbapenemazică având, cel mai probabil, un alt tip de mecanism de hidrolizare a carbapenemelor (Teban-Man și colab., 2021).

Comparând distribuția genelor pentru fiecare tip de apă uzată investigată, s-a constatat că probele provenite din S1, stația cu aport de apă uzată din spitale, conține toate tipurile de CRG investigate, atât în apa uzată, cât și în cea epurată, iar cele provenite din stația S2, fără aport de apă de la spitale, conține de asemenea toate genele în apa neepurată, cea epurată fiind predominantă de gena *blaKPC* (Fig. 1) (Teban-Man și colab., 2021).



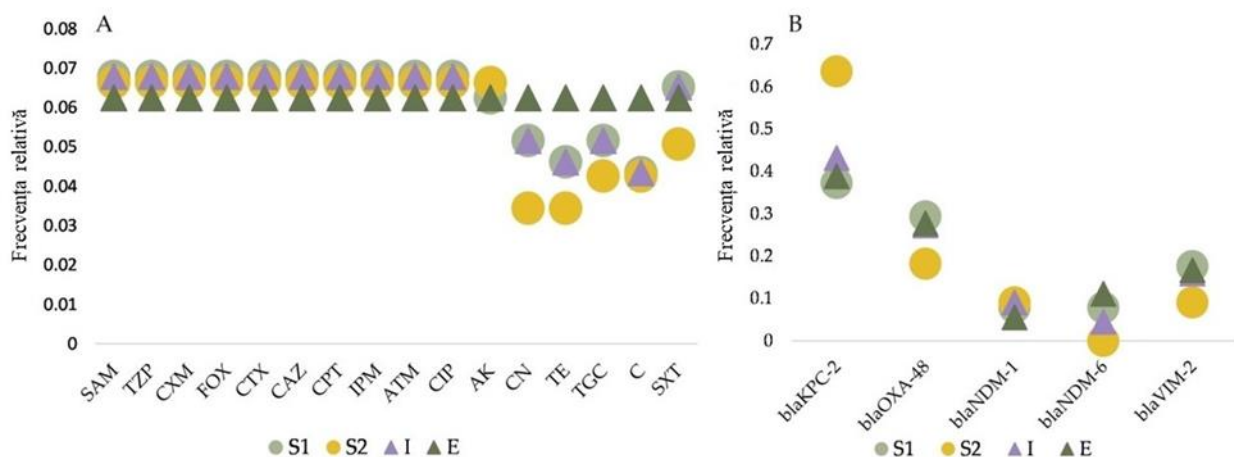
**Fig. 1.** Distribuția tipurilor de CRG în izolate de *K. pneumoniae* din apele uzate investigate. S1, S2 – stațiile de epurare, I-apă neepurată, E-apă epurată (Teban-Man și colab., 2021).

Analiza MLST a evidențiat șapte tipuri diferite de STs în cele 33 de izolate de *K. pneumoniae*. Cea mai frecventă clonă fiind ST101 (14 izolate), urmată de ST258 (opt izolate), ambele fiind observate atât în apa uzată neepurată, cât și în cea epurată. Cu o incidență mai scăzută (unu-două izolate), au fost identificate și: ST525, ST744, ST2505, ST147 și ST418 (Teban-Man și colab., 2021).

Conform analizei susceptibilității la antibiotice, toate izolatele de *K. pneumoniae* testate, atât cele din apele uzate de la intrare cât și cele de la evacuare, prezintă un profil MDR (rezistență la cel puțin trei antibiotice), conform Magiorakos și colab., 2012, datorită rezistenței

la următoarele clase de antibiotice:  $\beta$ -lactamice (ampicilină-sulbactam, piperacilină-tazobactam), cefalosporine (cefuroximă, cefoxitină, cefotaximă, ceftazidimă, ceftarolină), carbapeneme (imipenem), monobactam (aztreonam) și floroquinolone (ciprofloxacină). Un procent mai scăzut de rezistență a fost identificat în cazul aminoglicozidelor: 94% (31/33 izolate) amikacină și 67% (23/33 izolate) gentamicină; 94% (31/33 izolate) trimetoprim-sulfametoxazol; 73% (24/33 izolate) tigeciclină, 64% (21/33) cloramfenicol și 64% (21/33) tetraciclină. Important de menționat este faptul că toate tulpinile izolate din apa uzată epurată (E), indiferent de stația de epurare, sunt rezistente 100% la toate antibioticele testate. Aceste bacterii rezistente la antibiotice vor ajunge în cele din urmă în apele de suprafață punând astfel sănătatea populației în pericol (Teban-Man și colab., 2021).

În final au fost efectuate analize statistice comparative între frecvența relativă a rezistenței la antibiotice și frecvența relativă a CRG (Fig. 2). În ceea ce privește CRG, *blaKPC-2* și *blaOXA-48* au avut cea mai mare frecvență în izolatele de *K. pneumoniae* provenite din cele două stații de epurare, urmate de *blaNDM-1*, *blaNDM-6* și *blaVIM-2*, cu o frecvență mai scăzută. Comparativ cu frecvența rezistenței la antibiotice, referitor la CRG putem spune că nu a fost demonstrată nici o diferență semnificativă între grupurile S1 și S2. Așadar, s-a demonstrat că procesul de epurare al apei uzate contribuie la reducerea bacteriilor rezistente la antibioticele menționate, selectând tulpinile multi-rezistente fără a fi însă afectat profilul CRG. Astfel, conform testului Chi-square (testul exact Fischer) diferențele dintre grupuri nu sunt statistic semnificative pentru frecvența CRG, indiferent care este profilul de rezistență la antibiotice (Teban-Man și colab., 2021).

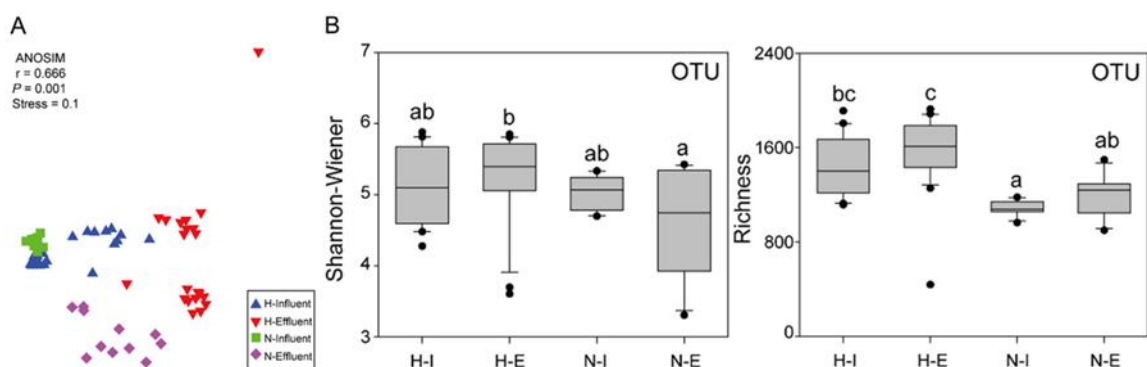


**Fig. 2.** Frecvența relativă a rezistenței la antibiotice (A) și a genelor pentru rezistența la carbapenem (B) în izolatele de *K. pneumoniae* Kp1 din apele uzate testate. S1 = ape uzate cu input de spital; S2 = ape uzate fără input de spital; I = Intrare (ape neepurate); E = Evacuare

(ape epurate); SAM = ampicilină-sulbactam; TZP = piperacilină-tazobactam; CXM = cefuroximă; FOX = cefoxitiă; CTX = cefotaximă; CAZ = ceftazidimă; CPT = ceftarolină; IPM = imipenem; ATM = aztreonam; CIP = ciprofloxacină; AK = ampicilină; CN = gentamicină; TE = tetraciclină; TGC = tigeciclină; C = cloramfenicol; SXT = trimetoprim-sulfametoxazol (Teban-Man și colab., 2021).

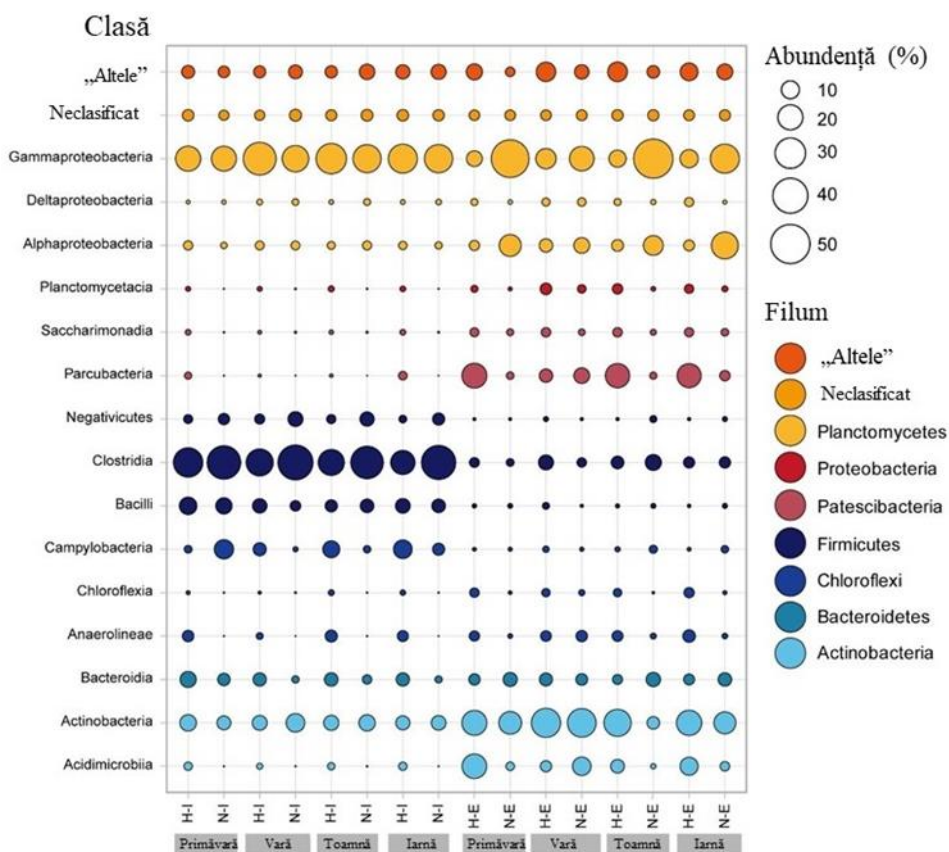
### 3.2. Analiza diversității microbiene și a abundenței genelor pentru rezistența la carbapeneme

Analiza diversității bacteriene a fost bazată pe gruparea taxonilor în diferite OTU (unități taxonomice operaționale), rezultând în final un număr total de 7138 OTU, acestea fiind clasate în categoriile H-I/H-E, probele care provin din ape uzate epurate și neepurate cu aport de apă de la spitale și categoriile N-I/N-E, probele prelevate din apele epurate și neepurate fără aport de apă de la spitale. Comparând aceste grupuri între ele s-a constatat că între H și N sau H-I și N-I nu există diferențe majore (Fig. 3), demonstrând astfel că apa uzată provenită de la spitale nu influențează semnificativ compoziția comunității microbiene, observație care a fost totodată confirmată și de alte studii (Sorgen și colab. 2021). De asemenea, în ceea ce privește abundența relativă și absolută a CRG asociată grupurilor testate prezintă o distribuție uniformă. Astfel, asemănător diversității microbiene, se poate concluziona că prezența apei uzate de la spitale nu influențează abundența genelor investigate (Teban-Man și colab., 2022).



**Fig. 3.** A. Ordonarea non-metrică multidimensională (NMDS) a comunității bacteriene bazată pe testul de similaritate Bray-Curtis; B. Compararea indicilor comunității bacteriene din diferite grupuri, H-I=intrare spital, H-E=evacuare spital, N-I=intrare non-spital, N-E=evacuare non-spital. A-indexul diversității Shannon-Wiener, B-indexul diversității speciilor. Literile a,b,c indică diferențele semnificative  $P < 0,05$  bazate pe testul non-parametric Kruskal-Wallis (Teban-Man și colab., 2022).

Rezultatele analizelor taxonomice atestă prezența a 37 filumuri, 78 clase, 201 ordine și 317 familii bacteriene. Principalele filumuri bacteriene (>1% din totalul bibliotecii de secvențiere) întâlnite au fost: *Proteobacteria* (29%), *Firmicutes* (21%), *Actinobacteria* (19%), *Patescibacteria* (9%), *Bacteroidetes* (5%). Acestea au fost identificate în toate tipurile de probe cu mici diferențe în ceea ce privește frecvența lor. Așadar, *Proteobacteria* și *Firmicutes* au fost mai abundente în probele de apă de tip N (40% și respectiv 27%), comparativ cu cele de tip H (24% și respectiv 17%), acestea din urmă fiind dominate de *Actinobacteria*, *Patescibacteria* și *Chloroflexi* (22%, 11% și respectiv 5%). În ceea ce privește variația sezonieră, a fost remarcat un impact minim al temperaturii asupra diversității microbiene, cu excepția filumurilor *Proteobacteria* și *Patescibacteria*, a căror abundență a crescut pe timpul iernii sau *Actinobacteria* în timpul verii (Fig. 4) (Teban-Man și colab., 2022).



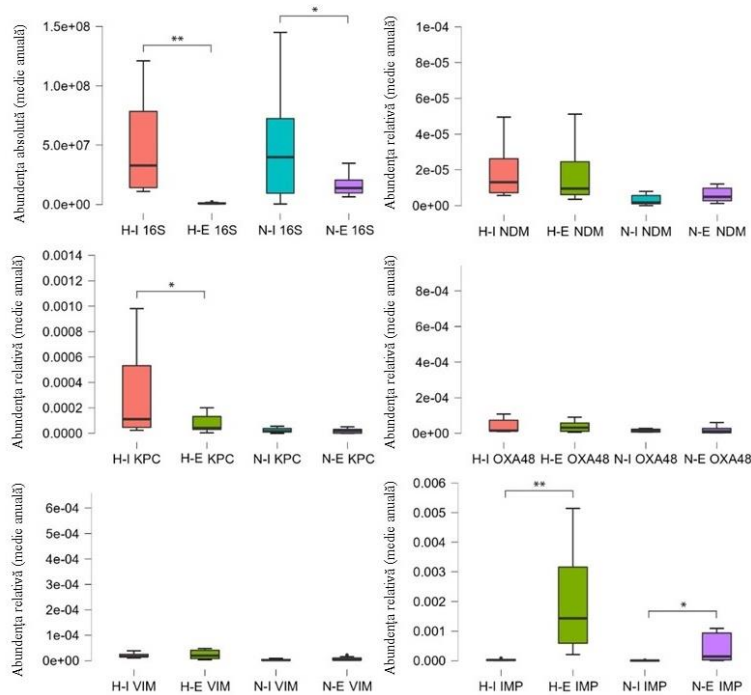
**Fig. 4.** Repartizarea sezonieră la nivel de clasă a abundențelor relative ale grupurilor taxonomice bacteriene. Clasele aparținând aceluiași filum sunt reprezentate de aceeași culoare. Dimensiunea bulei corespunde abundenței relative. Doar grupurile taxonomice majore (>1% abundență totală) au fost incluse în grafic. H-I: Intrare spital, H-E: Evacuare spital, N-I: Intrare



non-spital, N-E: Evacuare non-spital. Filumurile și clasele cu abundențe relative <1% sunt clasificate în categoria „Others” (altele) (Teban-Man și colab., 2022).

În urma analizelor detaliate ale taxonilor bacterieni a fost observată și prezența a câțiva potențiali indicatori ai poluării apelor. Spre exemplu, *Clostridium perfringens*, *Escherichia-Shigella*, *Enterococcus* spp. și *Streptococcus* spp. sunt considerate indicatori de poluare fecală (Grøndahl și colab., 2014; Hussain, 2019), *Aeromonas* și *Pseudomonas* sunt considerate bacterii susceptibile pentru dezvoltarea rezistenței la antibiotice (Numberger și colab., 2019), fiind incluse pe lista Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a celor mai importanți patogeni susceptibili la rezistența multiplă la antibiotice (Fouz și colab., 2020), iar speciile *Serratia marcescens* și *Bacillus* spp. pot fi utilizați ca indicatori ai contaminării cu cadmiu, plumb, pesticide și detergenți (Hussain, 2019).

În ceea ce privesc analizele comparative ale abundenței relative și absolute ale genelor investigate, a fost observat că abundența genei ARNr 16S a scăzut semnificativ după tratamentul de epurare al apelor uzate pentru ambele tipuri de apă (H și N), același efect având și abundența relativă a genei *blaKPC* care a scăzut după tratamentul apei, însă aceasta prezintă o diferență semnificativă între grupuri fiind mai abundentă în apele de tip H. Abundența relativă a genelor *blaVIM*, *blaNDM* și *blaOXA-48* rămâne constantă pe parcursul tratamentului apelor uzate, iar grupurile testate nu prezintă diferențe semnificative, excepție făcând gena *blaNDM* care este întâlnită cu precădere în probele de tip H. Gena *blaIMP* prezintă o abundență relativă semnificativ mai mare în apele epurate decât în cele neepurate atât pentru probele H, cât și pentru probele N (**Fig. 5**) (Teban-Man și colab., 2022).



**Fig. 5.** Analize comparative (media anuală) ale abundenței absolute (ARNr 16S) și relative (copii CRG /ARNr 16S) în toate tipurile de apă testate. H-I: Intrare spital, H-E: Evacuare spital, N-I: Influent non-spital, N-E: Evacuare non-spital, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  (Teban-Man și colab., 2022).

Au fost observate și câteva corelații pozitive între genele CRG și taxonii identificați. Astfel, gena *blaIMP* a fost asociată cu filumul *Actinobacteria*, în special genul *Mycobacterium*; gena *blaNDM* cu genurile *Flavobacterium*, *Moraxella*, *Streptococcus*, *Candidatus acumolibacter*; gena *blaKPC* cu *Aeromonas*; gena *blaOXA-48* cu *Arcobacter* și genul *Acinetobacter* cu toate genele investigate, exceptând gena *blaIMP*. De asemenea, unele CRG au fost asociate pozitiv și cu unii parametri fizico-chimici ai apelor uzate precum: gena ARNr 16S cu TSS, *blaOXA-48* cu CBO și HEM, *blaNDM* cu TSS, etc. (Teban-Man și colab., 2022).

În final s-a încercat, conform metodelor WBE, monitorizarea prezenței CRG în populația umană. Astfel, a fost observat că ambele tipuri de probe H și N au urmat același tipar temporal pe tot parcursul anului pentru genele *blaNDM*, *blaKPC* și *blaVIM*. Genele *blaKPC* și *blaNDM* sunt mai frecvente în lunile reci (de la începutul toamnei până la sfârșitul iernii), iar gena *blaVIM* a fost prezentă mai mult în lunile calde (primăvara și vara). Pentru gena *blaOXA-48* a fost identificat un număr scăzut de copii/1PE în lunile calde, abundența acestora crescând de la jumătatea toamnei spre iarnă, în special pentru probele de tip N. Gena *blaIMP* crește primăvara, toamna și iarna. Cel mai ridicat număr de copii/1 PE a fost observat în cazul genelor *blaKPC* și *blaOXA-48*, cu diferența că probele H-I sunt dominate de *blaKPC*, iar gena *blaOXA-48* este predominantă în probele N-I (Teban-Man și colab., 2022).

#### 4. Concluzii

Rezultatele activității de cercetare din cadrul acestei teze de doctorat au evidențiat importanța și potențialul utilizării apelor uzate urbane în vederea monitorizării rezistenței la carbapeneme din cadrul unei populații generale asociată stațiilor de epurare testate. De asemenea, au fost caracterizate bacterii producătoare de carbapenemaze, precum *Klebsiella pneumoniae* multi-rezistentă la antibiotice, a fost analizată structura și compoziția comunităților bacteriene din apele uzate investigate, au fost cuantificate gene specifice de rezistență la carbapeneme și s-au analizat posibilele corelații pozitive dintre acestea și parametri fizico-chimici ai apelor uzate. Astfel, rezultatele obținute sunt o sursă importantă de informații care pot servi ca punct de pornire al unor viitoare cercetări ce pot urmări reducerea răspândirii rezistenței la carbapeneme în populație sau în mediul înconjurător.

#### Diseminare

(cf. Anexa Ordin 6129\_2016 standarde minimale CNATDCU, Comisia de Biologie și Biochimie)

*Articole în reviste indexate ISI, ca autor principal (din subiectul tezei de doctorat):*

**Teban-Man, A.,** Szekeres, E., Fang, P., Klümper, U., Hegedus, A., Baricz, A., Berendonk, T.U., Pârvu, M., Coman, C., Municipal wastewaters carry important carbapenemase genes independent of hospital input and can mirror clinical resistance patterns, *Microbiology Spectrum*, 2022, 2, 10, <https://doi.org/10.1128/spectrum.02711-21>  
**IF** 7.171 (2020)

**Teban-Man, A.,** Farkas, A., Baricz, A., Hegedus, A., Szekeres, E., Pârvu, M., Coman, C, (2021), Wastewaters, with or without hospital contribution, harbour MDR, carbapenemase-producing, but not hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, *Antibiotics*, 2021, 10, 361, <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040361>  
**IF** 3.893 (2019)

*Articole publicate în reviste indexate ISI, în calitate de autor cu contribuție egală împreună cu primul autor:*

Baricz, A., **Teban, A.**, Chiriac, C.M., Szekeres, E., Farkas, A., Nica, M., Dascălu, A., Oprișan, C., Lavin, P., Coman, C., (2018). Investigating the potential use of an Antarctic variant of *Janthinobacterium lividum* for tackling antimicrobial resistance in a One Health approach, *Scientific Reports*, 8, 15272, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33691-6>, **IF** 4.011 (2018)

*Articole publicate în reviste indexate ISI, în calitate de co-autor:*

Farkas, A., Coman, C., Szekeres, E., **Teban-Man, A.**, Carpa, R., Butiuc-Keul, A, Molecular typing reveals environmental dispersion of antibiotic-resistant Enterococci under anthropogenic pressure, *Antibiotics*, 2022, 11, 1213, doi: 10.3390/antibiotics11091213, **IF** 4.639 (2022)

#### **Membri în proiect de cercetare:**

*Biodiversity as an ecological barrier for the spread of clinically relevant antibiotic resistance in the environment* (ANTIVERSA) contract 117/2020, 01/02/2020 - 31/12/2022, ERANET-BIODIVHEALT-ANTIVERSA PNCDI III, Institutul de Cercetări Biologice Cluj-Napoca, director de proiect Dr. Cristian Coman.

<https://tu-dresden.de/bu/umwelt/hydro/hydrobiologie/limnologie/forschung/projekte/antiversa>

#### **Comunicări științifice**

**Teban-Man, A.**, Farkas, A., Baricz, A., Hegedus, A., Szekeres, E., Pârvu, M., Coman, C., Molecular epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in wastewaters, Ediția VII-a a Simpozionului BIOTA: Biodiversitate, Tradiții și Actualitate, 2021, România

#### **Bibliografie**

Alexander, J., Hembach, N., Schwartz, T., Evaluation of antibiotic resistance dissemination by wastewater treatment plant effluents with different catchment areas in Germany, *Scientific Reports*, 2020, 10, 8952, doi: 10.1038/s41598-020-65635-4

Codjoe, F. S., Donkor, E.S., Carbapenem resistance: a review, *Journal of Medical Sciences*, 2017, 6, 1, doi: 10.3390/medsci6010001

- Fouz, N., Pangesti, K.N.A., Yasir, M., Al-Malki, A.L., Azhar, E.I., Hill-Cawthorne, G.A., Abd El Ghany, M., The contribution of wastewater to the transmission of antimicrobial resistance in the environment: implications of mass gathering settings, *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 2020, 5, 33, doi: 10.3390/tropicalmed5010033
- Grøndahl-Rosado, R.C., Tryland, I., Myrmel, M., Aanes, K.J., Lucy, J., Robertson detection of microbial pathogens and indicators in sewage effluent and river water during the temporary interruption of a wastewater treatment plant, *Water Qual Expo Health*, 2014, 6, 155–159, doi.org/10.1007/s12403-014-0121-y
- Hussain, Q.A., Bacteria: the natural indicator of environmental pollution, *Freshwater Microbiology*, 2019, 393-420, doi: org/10.1016/B978-0-12-817495-1.00010-4
- Laurens, C., Jean-Pierre, H., Licznar-Fajardo, P., Hantova, S., Godreuil, S., Martinez, O., Jumas-Bilak, E., Transmission of IMI-2 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from river water to human, *J Glob Antimicrob Resist*, 2018, 15, 88-92, doi: 10.1016/j.jgar.2018.06.022
- Manaia, C.M., Rocha, J., Scaccia, N., Marano, R., Radu, E., Biancullo, F., Cerqueira, F., Fortunato, G., Iakovides, I.C., Zammit, I., Kampouris, I., Vaz-Moreira, I., Nunes, O.C., Antibiotic resistance in wastewater treatment plants: Tackling the black box, *Environmental Internation*, 2018, 115, 312-324, doi: 10.1016/j.envint.2018.03.044
- Mills, M.C., Lee, J., The threat of carbapenem-resistant bacteria in the environment: Evidence of widespread contamination of reservoirs at a global scale, *Environmental Pollution*, 2019, 255, 113143, doi: 10.1016/j.envpol.2019.113143
- Müller, H., Sib, E., Gajdiss, M., Klanke, U., Lenz-Plet, F., Barabasch, V., Albert, C., Schallenberg A., Timm, C., Zacharias, N., Schmithausen, R.M., Engelhart, S., Exner, M., Parcina, M., Schreiber, C., Bierbaum, G., Dissemination of multi-resistant Gram-negative bacteria into German wastewater and surface waters, *FEMS Microbiology Ecology*, 2018, 94, doi: 10.1093/femsec/fiy057
- Numberger, D., Ganzert, L., Zoccarato, L., Mühldorfer, K., Sauer, S., Grossart, H.P., Greenwood, A.D., Characterization of bacterial communities in wastewater with enhanced taxonomic resolution by full-length 16S rRNA sequencing, *Scientific Reports*, 2019, 9, 9673, doi: 10.1038/s41598-019-46015-z
- Rozen, Y., Belkin, S., Survival of enteric bacteria in seawater: molecular aspects. In: *Oceans and Health: Pathogens in the Marine Environment*, 2015, 93–107, doi: 10.1007/0-387-23709-7\_4.

- Sorgen, A., Johnson, J., Lambirth, K., Clinton, S.M., Redmond, M., Fodor, A., Gibas, C., Characterization of environmental and cultivable antibiotic-resistant microbial communities associated with wastewater treatment, *Antibiotics*, 2021, 10, 352, doi: 10.3390/antibiotics10040352
- Teban-Man, A., Farkas, A., Baricz, A., Hegedus, A., Szekeres, E., Pârvu, M., Coman, C., Wastewaters, with or without hospital contribution, harbour MDR, carbapenemase-producing, but not hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, *Antibiotics*, 2021, 10, 361, doi:10.3390/antibiotics10040361
- Teban-Man, A., Szekeres, E., Fang, P., Klümper, U., Hegedus, A., Baricz, A., Berendonk, T.U., Pârvu, M., Coman, C., Municipal wastewaters carry important carbapenemase genes independent of hospital input and can mirror clinical resistance patterns, *Microbiology Spectrum*, 2022, 2, 10, doi: 10.1128/spectrum.02711-21
- Vaz-Moreira, I., Nunes, O.C., Manaia, C.M., Bacterial diversity and antibiotic resistance in water habitats: searching the links with the human microbiome, *FEMS Microbiol. Rev.*, 2014 38, 761–778, doi: 10.1111/1574-6976.12062.