UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
„CAROL DAVILA", BUCUREŞTI
ŞCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

MEMORIU ŞTIINŢIFIC

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. POPA MIRCEA IOAN

Student doctorand:
CHELARU EDGAR-COSTIN

2026

Titlul tezei de doctorat

Evaluarea tulpinilor producătoare de carbapenemaze şi aplicabilitatea măsurilor de prevenţie şi control a răspândirii acestora într-un spital cu profil nefrologic

I. Motivaţia alegerii temei

Rezistenţa la antibiotice reprezintă o problemă de sănătate publică în curs de evoluţie la nivel mondial, cu implicaţii importante şi în România. Tratamentele cu antibiotice sunt frecvent necesare, β-lactaminele fiind printre cele mai utilizate. Expunerea la antibiotice a microorganismelor, îndeosebi atunci când aceasta are loc în mod inadecvat, favorizează apariţia tulpinilor bacteriene rezistente. Microorganismele rezistente se pot asocia atât cu infecţii severe, dificil de tratat, cât şi cu alte fenomene precum portajul. Pentru a aplica măsurile adecvate de igienă, decontaminare şi tratament, diagnosticul corect însoţit de raportare sunt esenţiale. Din aceste motive, eforturile orientate spre combaterea fenomenului de rezistenţă la antibiotice trebuie continuate, îmbunătăţite şi susţinute.

II. Scopul şi obiectivele cercetării

Scopul acestei teze de doctorat a fost reprezentat de evaluarea tulpinilor bacteriene rezistente la β-lactamine şi a mecanismelor de rezistenţă prezente, identificarea unor măsuri de prevenţie şi control a răspândirii acestora şi elaborarea unor teste fenotipice accesibile pentru identificarea microorganismelor rezistente la β-lactamine şi a mecanismelor de rezistenţă.

Obiectiv general:

- Caracterizarea tulpinilor bacteriene izolate într-un spital cu profil nefrologic şi a mecanismelor ce duc la diminuarea sensibilităţii faţă de beta-lactamine (îndeosebi carbapenemi), identificarea unor măsuri de prevenire şi control a răspândirii acestora, dezvoltarea unui test fenotipic util în identificarea prezenţei cefalosporinazelor (AmpC) şi distingerea hiper-producerii acestor enzime de producerea de carbapenemaze şi elaborarea unui mediu de cultură pentru izolarea enterobacteriilor producătoare de carbapenemaze, inclusiv prin evaluarea şi monitorizarea în vederea depistării colonizărilor şi contaminării.

Obiective specifice:

- Caracterizarea a 300-400 de tulpini de bacterii Gram-negative (BGN) izolate pe parcursul a cca. 2 ani în Sp. Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila" din București și definirea mecanismelor ce duc la diminuarea sensibilității la β-lactamine, cu accent pe carbapenemi, utilizând teste validate și standardizate;
- Demonstrarea potențialului de inhibitor de AmpC al oxacilinei și elaborarea mediului Mueller-Hinton suplimentat cu oxacilină, prin intermediul căruia se poate identifica producerea de AmpC, se poate diferenția hiper-producerea AmpC de producerea de carbapenemaze și se pot evidenția BLSE mascate, prin testarea a 100-150 tulpini de Enterobacterales bine caracterizate și compararea rezultatelor cu cele obținute pe agar Mueller-Hinton și agar Mueller-Hinton suplimentat cloxacilină;
- Elaborarea unei rețete pentru un mediu de cultură selectiv-diferențial ce favorizează izolarea microoganismelor rezistente la carbapenemi îndeosebi prin producere de carbapenemaze, inclusiv din probe recoltate în scopul depistării și monitorizării portajului și contaminării;
- Identificarea unor măsuri utile pentru prevenția și controlul răspândirii microorganismelor rezistente la β-lactamine;
- Redactarea și publicarea de lucrări științifice, incluzând cel puțin 3 articole, dintre care cel puțin 1 articol într-o revistă cotată ISI (Clarivate Analytics) cu Factor de Impact (FI) $\geq 0,5$ și 2 articole în reviste indexate cel puțin în PubMed.

III. Metodologia generală a cercetării

Avizul comisiei de etică a fost solicitat și obținut de la Comisia de Etică a Cercetării Științifice din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila" din București (32142 / 25.10.2022). Niciun studiu nu a implicat subiecți umani, produse patologice sau animale de experiență, ci numai tulpini bacteriene izolate. Datele au fost pseudonimizate. Tulpinile izolate au fost crioconservate la -80 °C.

Pentru studiile desfășurate au fost descrise, individual, tulpinile bacteriene izolate și caracterizate / colecțiile utilizate, protocoalele de lucru, metodele utilizate, moleculele utilizate și metodele de referință, testele statistice aplicate, programele utilizate pentru grafice și analiza statistică etc.

Referințele bibliografice au fost gestionate cu Zotero v.9.0.2.

VI. Rezultate obținute

Au fost evaluate 397 tulpini BGN și mecanismele lor de rezistență. Au fost identificate niveluri alarmante de rezistență la antibiotice, frecvent în asociere cu producere de carbapenemaze. A fost observată o variabilitate semnificativă a carbapenemazelor și au fost identificate tulpini ce produc simultan două tipuri de carbapenemaze. Citirea interpretativă a antibiogramei efectuată concomitent cu teste fenotipice pentru detectarea producerii de carbapenemaze reprezintă metode accesibile și valoroase pentru identificarea corectă a BGN rezistente la β-lactamine.

Potențialul de inhibitor de cefalosporinaze (AmpC) al oxacilinei, ca alternativă la cloxacilină, a fost demonstrat, prin evaluarea a 113 tulpini de Enterobacterales, cu elaborarea mediului Mueller-Hinton suplimentat cu 300 mg/L oxacilină (MHO300).

A fost elaborată o rețetă pentru un mediu de cultură selectiv și diferențial ce permite izolarea bacteriilor producătoare de carbapenemaze, inclusiv a celor nivel de rezistență scăzut, cu o sensibilitate bună (97,6%).

V. Concluzii și contribuții personale

Obiectivele propuse au fost îndeplinite prin:

- Evaluarea a 397 tulpini BGN și mecanismele lor de rezistență;
- Demonstrarea potențialului de inhibitor de AmpC al oxacilinei, prin evaluarea a 113 tulpini de Enterobacterales, cu elaborarea mediului MHO300;
- Elaborarea unui mediu de cultură selectiv-diferențial ce permite izolarea bacteriilor producătoare de carbapenemaze cu sensibilitate bună;
- Identificarea de metode pentru prevenția și controlul microorganismelor rezistente la β-lactamine, inclusiv prin elaborarea unor medii de cultură ce ar putea fi produse local, utile în acest scop;
- Publicarea a 3 articole într-o revistă cotată ISI (Clarivate Analytics) cu factor de impact (FI) 4,3 – 4,8 la datele publicării, precum și a altor articole în reviste cotate BDI.

Contribuții proprii:

- Am obținut un grant de cercetare în cadrul EURO-MEDEX, finanțat de Ministerul Cercetării și Digitalizării, pentru proiectul „Dezvoltarea, optimizarea și validarea unui mediu pentru izolarea enterobacteriilor producătoare de carbapenemaze", proiect finalizat cu succes;

- Rezultatele obținute, alături de echipa din cadrul Disciplinei Microbiologie II, au fost expuse sub formă de postere și prezentări științifice la conferințe și congrese, precum congresul UMF „Carol Davila" din București 2021, 2022; ECCMID, Lisabona, Portugalia 2022; ESCMID Global, Munich, Germania 2026 etc;
- Pe baza celor două medii de cultură elaborate au fost înregistrate la OSIM două cereri de brevete de invenție/inovație (A/00849/2023 și A/00850/2023), cu rezumatele publicate în BOPI nr. 6/2025. Suplimentar, încă o invenție elaborată de echipa noastră a fost înregistrată la OSIM în data de 19.06.2026 (A/00399/2026);
- Cele 3 articole științifice principale elaborate în cadrul studiului doctoral au fost publicate în revista Antibiotics (MDPI), Q1, FI 4,8 / 4,3 / 4,6 la datele publicării. Suplimentar, au fost publicate articole în reviste cotate BDI, iar rezultate obținute în urma studiilor și încă nepublicate vor fi concretizate în articole științifice.

Direcțiile de cercetare pentru studii ulterioare:

- Evaluarea mai extinsă a tulpinilor izolate (inclusiv evaluare moleculară);
- Continuarea colaborărilor cu spitale în vederea evaluării tulpinilor bacteriene rezistente;
- Colectarea de date demografice pentru a obține rezultate cu valoare epidemiologică;
- Stabilirea concentrației de oxacilină pentru mediul Mueller-Hinton suplimentat în vederea depistării AmpC la *Pseudomonas* spp. și *Acinetobacter* spp.;
- Utilizarea oxacilinei ca alternativă la cloxacilină în alte teste ce utilizează acest antibiotic ca inhibitor de AmpC;
- Utilizarea mediului selectiv și diferențial elaborat pentru depistarea portajului și contaminărilor cu enterobacterii producătoare de carbapenemaze, cât și ca bază pentru elaborarea unor noi rețete de medii utile în izolarea microorganismelor rezistente;
- Implicarea în proiecte și programe ce țintesc combaterea fenomenului de rezistență la antibiotice;
- Elaborarea și publicarea de noi articole științifice și brevete de invenție / inovație.