

Investigação de variantes gênicas *pmrA* e *pmrB* associadas à não suscetibilidade à polimixina B em *Escherichia coli* uropatogênicas (UPEC) isoladas do Hospital Universitário de Brasília (HUB)

Teixeira, G. M.; Firmino, C. A. P.; Moreira, R. C.; Campos, T. A.
Universidade de Brasília, Instituto de Biologia, Departamento de Biologia Celular.
E-mail: geovanateix@gmail.com

Resumo

O avanço da resistência bacteriana aos antimicrobianos representa uma ameaça crescente à saúde pública, especialmente entre bactérias Gram-negativas, cuja plasticidade genética e rápida disseminação limitam as opções terapêuticas. Entre elas, destacam-se as cepas uropatogênicas de *Escherichia coli* (UPEC), principais agentes etiológicos das infecções do trato urinário (ITUs), que frequentemente exibem multirresistência (MDR). Diante da escassez de novos antimicrobianos, as polimixinas de uso clínico (B e E – colistina) foram reintroduzidas como drogas de último recurso. A aquisição de resistência está muitas vezes associada à presença do plasmídeo *mcr*. Contudo, mutações em genes cromossômicos independentes do gene plasmidial *mcr-1*, como *pmrA* e *pmrB*, têm emergido como mecanismos críticos de não suscetibilidade. Neste estudo, 57 isolados clínicos de UPEC foram analisados em relação à sequência dos genes *pmrA* e *pmrB*. Na proteína PmrA, foi identificada a mutação S29G em todos os isolados, enquanto cinco outras substituições (T31S, A42G, A64T, I128N e G144S) foram detectadas em 42,1% das linhagens. A alteração A42G foi exclusiva de isolados resistentes, sugerindo associação com o fenótipo de não suscetibilidade. Em PmrB, foram observadas nove substituições detectadas em 96,5% dos isolados. Entre estas, V164G e Y318F ocorreram exclusivamente em linhagens resistentes (UPEC140 e UPEC205, respectivamente). A análise do dendrograma representativo de similaridade genética revelou dispersão dos isolados resistentes em diferentes clados, indicando múltiplos eventos independentes de mutação, embora pares geneticamente próximos sugerissem possível origem clonal. Esses achados evidenciam a alta variabilidade genética nos genes *pmrA* e *pmrB* e destacam três mutações (A42G, V164G e Y318F) potencialmente associadas à resistência às polimixinas em UPECs, reforçando a necessidade de investigações funcionais para confirmar seu papel no fenótipo observado.

Palavras-chave: Resistência bacteriana; Antibióticos polipeptídicos; Infecções do Trato Urinário.

Referências

CHEN, H. D.; GROISMAN, E. A. The biology of the *PmrA/PmrB* two-component system: the major regulator of lipopolysaccharide modifications. *Annual Review of Microbiology*, v. 67, p. 83-112, 2013.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE – CLSI. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. 30. ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI, 2020.

GARG, S. K. et al. Resurgence of Polymyxin B for MDR/XDR Gram-negative infections: an overview of current evidence. *Critical Care Research and Practice*, v. 2017, p. 1-10, 2017.

LIU, Y. Y. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 16, p. 161-168, 2016.

LUO, Q. et al. Molecular epidemiology and colistin resistant mechanism of mcr-positive and mcr-negative clinical isolated *Escherichia coli*. *Frontiers in Microbiology*, v. 8, p. 2262, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02262>.

MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 18, n. 3, p. 268-281, 2012.

SAITOU, N.; NEI, M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Molecular Biology and Evolution*, v. 4, p. 406-425, 1987.

TIBA, M. R.; NOGUEIRA, G. P.; LEITE, D. S. Estudo dos fatores de virulência associados à formação de biofilme e agrupamento filogenético em *Escherichia coli* isoladas de pacientes com cistite. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 42, n. 1, p. 58-62, 2009.

TISSIANI, A. C.; MAYER, M. S.; DIAS, M. G. et al. *Escherichia coli* uropatogênica: uma breve revisão sobre fatores de virulência e resistência aos antimicrobianos. *NewsLab*, n. 147, 2018.

TRIMBLE, J. et al. Polymyxin: alternative mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 6, n. 10, 2016.

WANG, C. H. et al. A resistance mechanism in non-mcr colistin resistant *Escherichia coli* in Taiwan: R81H substitution in *PmrA* as an independent factor contributing to colistin resistance. *Clinical Microbiology*, v. 9, p. 1, 2021.

WILES, T. J. et al. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Experimental and Molecular Pathology*, v. 85, p. 11-19, 2008.

ZHOU, Y. et al. Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli*: mechanisms of infection and treatment options. *Peer-Reviewed Medical and Clinical (PMC)*, 2023.

