

**BRENDA ANGÉLICA CARDOSO BARBOSA**

Análise de determinantes genéticos conferindo resistência às fluoroquinolonas em linhagens de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* isoladas na interface humana-ambiente-animal

Área de concentração: Microbiologia

Orientador: Prof Dr. Nilton Erbet Lincopan Huenuman

São Paulo

2022

**BRENDA ANGÉLICA CARDOSO BARBOSA**

Analysis of genetic determinants conferring resistance to fluoroquinolones in  
*Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* lineages isolated at the human-  
environment-animal interface

Thesis submitted to the Graduate Program in  
Microbiology of the Institute of Biomedical Sciences at  
the University of Sao Paulo, to obtain the Title of Doctor  
of Science.

Concentration area: Microbiology

Supervisor: Prof. Dr. Nilton Erbet Lincopan Huenuman

São Paulo

2022

## RESUMO

BARBOSA, B.A.C 2022; 155 p. **Análise de determinantes genéticos conferindo resistência às fluoroquinolonas em linhagens de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* isoladas na interface humana-ambiente-animal.** Tese (Doutorado em Microbiologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Bactérias de alto risco clonal como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* têm sido associadas com endemicidade e altos índices de morbimortalidade, tanto na medicina humana como veterinária. Antimicrobianos de amplo espectro como as fluoroquinolonas (FQs) têm sido tratamentos de escolha no caso de infecções produzidas por esses agentes. Entretanto, devido ao seu uso massificado e muitas vezes inadequado, muitos patógenos têm adquirido resistência. Dentre os mecanismos de resistência descritos destacam-se as mutações pontuais cromossômicas, e produção de proteínas que bloqueiam o sítio de ligação das FQs, e/ou alteram quimicamente as FQs [mediadas por genes plasmidiais (PMQR)]. Embora se conheçam os mecanismos de resistência, não existem dados conclusivos sobre a sua prevalência, gênese, e suas implicações. No presente estudo, são apresentados dados inéditos sobre a prevalência destes mecanismos e sua associação com fenótipos e genótipos de resistências às FQs de uso humano e animal, em enterobactérias de importância médica (humana e veterinária) recuperadas de diversas origens. Além disso, análises genômicas detalhadas de bactérias multirresistentes (MDR), incluindo resistência às FQs, recuperadas de ambientes aquáticos foram também conduzidas. Assim, neste trabalho foram abordados os seguintes tópicos: i) Uma Investigação em Saúde única da Resistência às Fluoroquinolonas em Linhagens de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* de Prioridade Crítica que circulam na América do Sul, ii) Análise Genômica de uma *Klebsiella pneumoniae* ST15 Fluoroquinolona-resistente (FQ-R) e CTX-M-15 recuperada de um rio urbano no Brasil, iii) Análise genômica de uma *Escherichia coli* ST162 FQ-R e NDM-1 infectando uma Baleia na América do Sul. De um lado, esses dados reforçam que estratégias para combater o fenômeno da resistência são urgentemente necessárias, assim como manter a eficácia das FQs e promover alternativas para seu uso. Por outro lado, a convergência da resistência e virulência contribuíram para a adaptação e disseminação bem-sucedida de clones prioritários/globais em diversos ecossistemas. Diante desse contexto, os dados deste trabalho podem contribuir para a vigilância epidemiológica e o estudo do surgimento de patógenos de prioridade crítica dentro de uma perspectiva de saúde única.

**Palavras-chave:** Região determinante de resistência às quinolonas. Enterobacterales. Patógenos prioritários. Saúde única. Vigilância genômica.

## ABSTRACT

BARBOSA, B.A.C 2022; 155 p. **Analysis of genetic determinants conferring resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* lineages isolated at the human-environment-animal interface.** Ph.D. Thesis in Microbiology – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

High-risk clones such as *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* have been associated with endemicity and high rates of morbidity and mortality, both in human and veterinary medicine. Broad-spectrum antimicrobials such as fluoroquinolones (FQs) have been the treatment of choice for infections caused by these agents. However, due to their widespread and often inappropriate use, many pathogens have acquired resistance. Among the described resistance mechanisms, stand out chromosomal point mutations and production of proteins that block the binding site of FQs, and/or chemically alter FQs [mediated by plasmid genes (PMQR)]. Although the mechanisms of resistance are known, there are no conclusive data on its prevalence and its implications. In the present study, unprecedented data are presented on the prevalence of these mechanisms and their association with phenotypes and genotypes of FQ resistance to human and animal use in enterobacteria of medical importance (human and veterinary) recovered from different sources from South America countries. In addition, detailed genomic analyzes of multidrug-resistant (MDR) bacteria, including resistance to FQs, recovered from aquatic environments were also conducted. Thus, the following topics were addressed in this work: i) One Health Investigation of Fluoroquinolone Resistance in Critical Priority *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Lineages Circulating in South America ii) Genomic Analysis of a Fluoroquinolone-resistant and CTX-M -15 *Klebsiella pneumoniae* ST15 Recovered from an Urban River in Brazil, iii) Genomic analysis of a Fluoroquinolone-resistant and NDM-1 *Escherichia coli* ST162 Infecting a Whale in South America. On the one hand, these data reinforce that strategies to limit the spread of resistance are urgently needed, as well as to maintain the effectiveness of FQs and promote alternatives to their use. On the other hand, the convergence of resistance and virulence contributed to the successful adaptation and dissemination of priority/global clones in diverse ecosystems. Given this context, the data from this work can contribute to epidemiological surveillance and the study of the emergence of critical priority pathogens within a One Health perspective.

**Keywords:** Quinolone resistance-determining region. Enterobacterales. Priority pathogens. One Health. Genomic surveillance