

Satu Olkkola

Antimicrobial Resistance and Its Mechanisms among *Campylobacter coli* and *Campylobacter upsaliensis* with a Special Focus on Streptomycin

Campylobacter är en av de vanligaste orsakerna till bakteriell tarminfektion hos människan. *Campylobacterios* är en zoonos, det vill säga att den smittar mellan djur och människor. Hos människor är den vanligaste sjukdomsalstraren *C. jejuni* men också den hos svin allmänt förekommande *C. coli* och den hos hundar allmänna *C. upsaliensis* orsakar sjukdom. *Campylobacterios* behandlas i allmänhet inte med antibiotika men vid allvarliga infektioner behövs antibiotikabehandling, och då används i vanligen antibiotika från grupperna makrolider och fluorokinoloner. Vid fall av blodförgiftning är behandling med antibiotika från gruppen aminoglykosider indicerad. Under de senaste åren har dock motståndskraften dvs. resistensen mot fluorokinoloner hos bakterierna *C. jejuni* och *C. coli* blivit allmänna i många länder. I flera undersökningar har man dessutom upptäckt att resistens mot streptomycin (STR) som hör till aminoglykosiderna är relativt allmän hos bakterierna *C. coli* och *C. upsaliensis*. Resistensmekanismer mot aminoglykosider har dock bara delvis karaktäriserats hos bakterierna *C. jejuni* och *C. coli* och inte alls hos isolat av *C. upsaliensis*.

Det främsta syftet med min avhandling var att undersöka de genetiska mekanismerna för streptomycinresistens hos bakterierna *C. coli* isolerade ur svin och *C. upsaliensis* från hundar. I vår undersökning hittades ett samband mellan hög nivå STR-resisten hos bakterien *C. coli* och mutationer i den kromosomala *rpsL*-genen. Hos bakterien *C. upsaliensis* hittades mutationer i *rpsL*-genen i isolat som var både låg och hög nivå streptomycinresistent, och dessutom fann man mutationer i genen *rsmG* hos alla *C. upsaliensis*-bakterier som var hög nivå streptomycinresistent. Även om man känner till samband mellan mutationer i *rpsL*- och *rsmG*-gener och STR-resistens hos flera andra bakteriearter, beskrev vi det första gången hos *Campylobacter*. Dessutom fann vi i isolat av *C. coli* från svin en ny gen som orsakar STR-resistens. Den ifrågasättande genen påminner avlägset om tidigare funna STR-resistensgener, men till skillnad från dem verkar den inte härstamma från grampositiva bakterier. Utgående från fynden antar vi att ifrågasättande gen har utvecklats till en resistensgen hos *Campylobacter*. Resultaten fördjupar märkbart förståelsen av STR-resistensmekanismer hos *Campylobacter* och hjälper att förutspå fenotypisk resistens hos bakterierna utgående från genomsekvenseringsdata. Vi undersökte även fluorokinolonresistensmekanismer hos bakterierna *C. coli* från svin som behandlats med danofloxacin och *C. upsaliensis* från hundar.

Hos båda arterna hittades samma mutation i genen *gyrA* som kodar för DNA-gyras, men på grund av skillnaderna i gensekvenser ledde ifrågasättande mutation till olika aminosyraförändringar hos bakterierna *C. coli* och *C. upsaliensis*. Hos bakterien *C. coli* konstaterades en hög nivå resistens mot fluorokinoloner medan resistensen hos bakterien *C. upsaliensis* bara var på låg nivå. Den beskrivna mutationen är den vanligaste mutation som leder till fluorokinolonresistens hos *C. coli* och *C. jejuni* medan man knappast alls tidigare har studerat mekanismerna i isolat av *C. upsaliensis*.

Utgående från undersökningen orsakar danofloxacin inte nya mutationer i genen *gyrA* hos *C. coli*-bakterier, medan samma mutation inte är tillräcklig för att orsaka hög nivå fluorokinolonresistens hos *C. upsaliensis*-bakterier.