

Satu Olkkola

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

Kampylobakteereita löytyy runsaasti myös muilta kotieläimiltä kuin siipikarjalta. Erityisesti sikojen tiedetään kantavan *Campylobacter coli*-bakteereita ja koirilta eristetään usein *C. upsaliensis*-kantoja.

Ihmisten infektiosta eristetään yleisimmin *C. jejuni*-bakteereita mutta myös *C. coli*- ja *C. upsaliensis*-kantojen tiedetään aiheuttavan tautia ja *C. coli* eristetään noin 5 - 10% kampylobakterioositapauksia. Kampylobakterioosia ei yleensä hoideta antibiooteilla mutta tietyissä tapauksissa, kuten vakavissa infektioiden tai immuunivajavaisilla potilailla, antibioottihoito on tarpeen, ja tällöin käytetään ensisijaisesti makrolidi- ja toissijaisesti fluorokinoloniryhmän antibiootteja. Verenmyrkytystapauksissa hoito aminoglykosidiryhmän antibiooteilla voi olla tarpeen.

Viime vuosina *C. jejuni*- ja *C. coli*-bakteerien vastustuskyky eli resistenssi fluorokinoloniryhmän antibiooteille on yleistynyt monissa maissa. Useissa tutkimuksissa on lisäksi havaittu että resistenssi aminoglykosideihin kuuluvalla streptomysiinille on varsin tavallista *C. coli* ja *C. upsaliensis*-bakteereilla. Aminoglykosidiresistenssimekanismia on tunnistettu kuitenkin vain osittain *C. jejuni*- ja *C. coli*-bakteereilla eikä niitä ole juurikaan tutkittu *C. upsaliensis*-isolaateilla eli puhtasviljelmillä..

Olkkolan tutkimuksessa löytyi yhteys *C. coli*-bakteerin korkean tason streptomysiiniresistenssin ja kromosomaalisen rpsL-geenin mutaatioiden välillä. Kyseisen geenin mutaatioita löytyi myös sekä korkealla että matalalla tasolla streptomysiinille vastustuskykyisistä *C. upsaliensis*-bakteereista. Vaikka rpsL-geenin mutaatioiden yhteys streptomysiiniresistenssiin tunnetaan hyvin useilla muilla bakteerilajeilla, kuvasi Olkkola ne ensimmäistä kertaa kampylobakteereissa. Lisäksi kokogenomisekvenssoinnin ja geeni-inaktivaation avulla Olkkola tunnisti uuden streptomysiiniresistenssiä aiheuttavan geenin sikojen *C. coli*-isolaateilta. Olkkola osoittaa myös, että kyseinen geeni voi siirtyä *C. coli*-kantojen välillä. Tämä geeni muistuttaa etäisesti aiemmin löydettyjä streptomysiiniresistenssigeenejä, mutta, toisin kuin ne, se ei näytä olevan peräisin grampositiivisista bakteerilajeista. Olkkola esittää tutkimuslöydöstensä perusteella hypoteesin että kyseinen geeni on kehittynyt kampylobakteerisuvun sisällä, eikä siirtynyt toisesta bakteerilajista, kuten useimmat muut kampylobakteereissa aiemmin todetut aminoglykosidiresistenssiä aiheuttavat geenit.

Kaikista korkealla tasolla streptomysiinille resistenteistä *C. upsaliensis*-bakteereista löytyi lisäksi mutaatioita rsmG-geenissä, joka koodaa streptomysiinin ribosomaalista kiinnittymiskohtaa metyloivaa entsyymiä. Havaitut mutaatiot johtivat geenituotteen huomattavaan lyhenemiseen ja oletettavasti entsyymien toimimattomuuteen. Kyseiset mutaatiot on yhdistetty streptomysiiniresistenssiin useilla eri bakteerilajeilla mutta ei aiemmin kampylobakteereilla.

Olkkola tutki myös fluorokinoloniresistenssimekanismia danofloksasiinilla hoidettujen sikojen *C. coli*-bakteereilla sekä koirien *C. upsaliensis*-bakteereilla. Molemmilla lajeilla löytyi sama mutaatio DNA gyraasia koodaavasta geenistä gyrA, mutta johtuen geenisekvenssien eroista, kyseinen mutaatio johtaa eri aminohappomuutoksiin *C. coli*- ja *C. upsaliensis*-bakteerien gyraasi-proteiineissa. Kyseistä mutaatiota kantavat *C. coli*-bakteerit olivat korkealla tasolla resistenttejä fluorokinoloneille kun taas *C. upsaliensis*-bakteereilla resistenssi oli vain matalalla tasolla. Kuvattu C257T-mutaatio on yleisin fluorokinoloniresistenssiin johtava mutaatio *C. coli*- ja *C. jejuni*-bakteereilla kun taas *C. upsaliensis*-isolaateilla resistenssimekanismia ei ole aiemmin juuri tutkittu. Löydösten perusteella voidaan todeta että danofloksasiini ei vaikuta aiheuttavan uusia mutaatioita gyrA-geeniin *C. coli*-bakteereilla, mutta taas sama mutaatio *C. upsaliensis*-bakteerilla ei riitä korkean tason fluorokinoloniresistenssiin.