

Salmonella – niewidzialny rezerwuuar genów antybiotykooporności

Czy kontrola Salmonella może wspierać ograniczanie antybiotykooporności w stadach świń?

Dr Robert Burek

DPI Global Partners



Antybiotykooporność zaczyna się wcześniej niż podanie pierwszego antybiotyku

Antybiotykooporność (AMR, *Antimicrobial Resistance*) jest obecnie jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny i weterynarii. Według szacunków World Health Organization (WHO) narastająca oporność bakterii na środki przeciwdrobnoustrojowe może w najbliższych dekadach stać się jedną z głównych przyczyn zgonów ludzi i zwierząt (WHO, 2023, Murray

i wsp. 2022). Z tego względu ograniczanie stosowania antybiotyków stało się jednym z podstawowych celów strategii One Health, łączącej zdrowie ludzi, zwierząt i środowiska (WHO 2023, EFSA & ECDC 2024, EMA 2023).

W praktyce produkcji trzody chlewnej dyskusja na temat antybiotykooporności najczęściej koncentruje się na racjonalnym stosowaniu leków. Jest to oczywiście konieczne, jednak nie wyczerpuje problemu. Antybiotyk nie tworzy genów oporności – jedynie wywiera presję selekcyjną, sprzyjając namnażaniu bakterii, które już posiadają geny oporności lub nabyły je wcześniej w wyniku poziomego transferu genów (Andersson i Hughes 2010, Davies i Davies 2010). Oznacza to, że walka z AMR powinna rozpoczynać się znacznie wcześniej, poprzez ograniczanie liczby bakterii stanowiących rezerwuuar genów oporności oraz ograniczanie

Rys. 1. Droga genów oporności

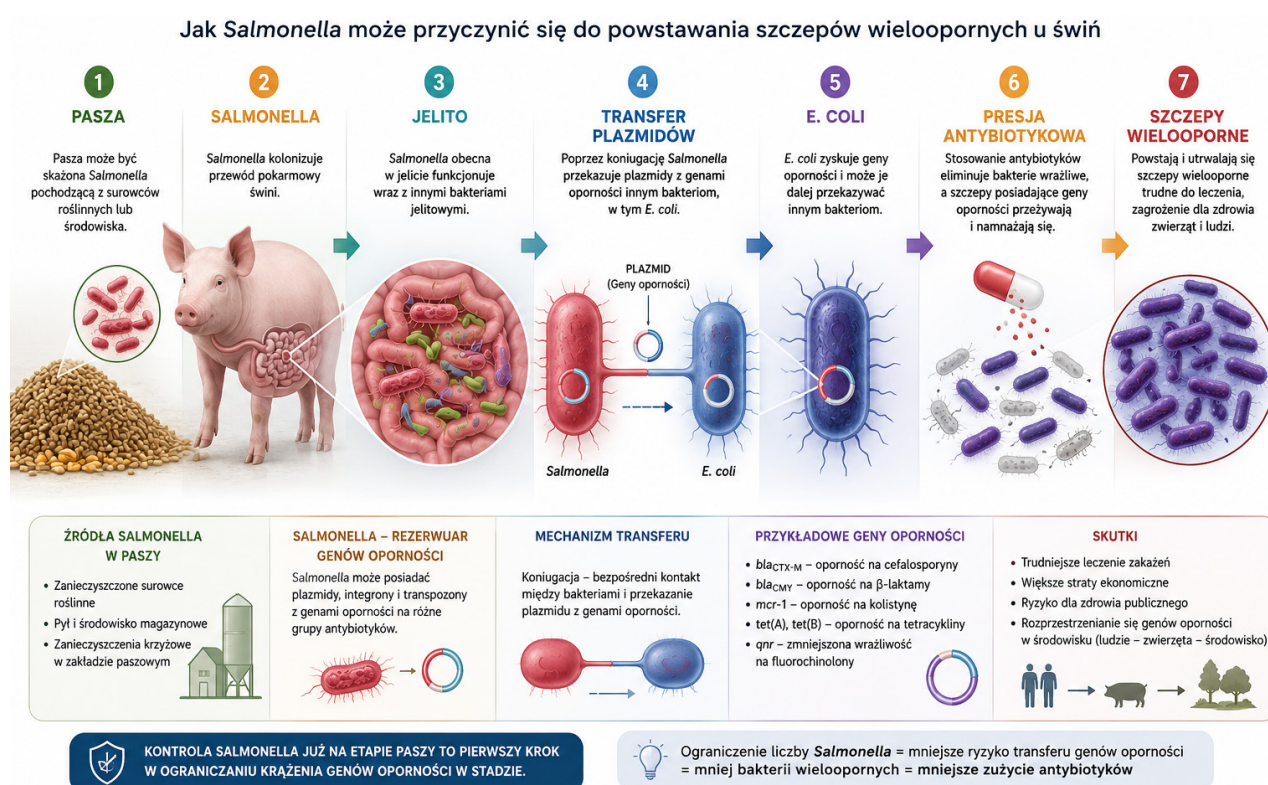


Tabela 1. Geny antybiotykooporności wykryte u *Salmonella enterica* i *Escherichia coli* wyizolowane u świń

Gen oporności	Kodowany mechanizm	Antybiotyki, których dotyczy	Występowanie u świń	Znaczenie praktyczne
blaCTX-M	β-laktamazy ESBL	Cefalosporyny III i IV generacji (cefotaksym, ceftiofur)	<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i>	Jeden z najczęściej wykrywanych genów ESBL; przenoszony głównie na plazmidach IncI1 i IncF.
blaCMY-2	β-laktamaza AmpC	Cefalosporyny szerokiego spektrum	<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i>	Powoduje oporność na wiele β-laktamów; często związany z produkcją trzody chlewnej.
mcr-1	Modyfikacja lipidu A (fosfoetanolaminotransferaza)	Kolistyna	<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i>	Pierwszy opisany plazmidowy gen oporności na kolistynę; istotny z punktu widzenia medycyny ludzkiej.
qnrA, qnrB, qnrS	Ochrona gyrazy DNA	Fluorochinolony	<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i>	Zmniejsza wrażliwość na fluorochinolony i ułatwia rozwój oporności wysokiego stopnia.
tet(A)	Pompa wypływu (efflux pump)	Tetracykliny	<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i>	Jeden z najczęstszych genów oporności na tetracykliny u bakterii jelitowych świń.
tet(B)	Pompa wypływu (efflux pump)	Tetracykliny	<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i>	Występuje często razem z tet(A); przenoszony przez plazmidy i transpozony.
sul1/sul2	Zmieniona syntetaza dihydropteroatu	Sulfonamidy	<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i>	Często obecne w integronach klasy 1 wraz z innymi genami oporności.
aadA	Enzym modyfikujący aminoglikozydy	Streptomycyna, spektinomycyna	<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i>	Typowy element integronów odpowiedzialnych za wielolekooporność.
aac(3), aph(3')	Enzymy modyfikujące aminoglikozydy	Gentamycyna, neomycyna, kanamycyna	<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i>	Odpowiadają za oporność na aminoglikozydy stosowane w medycynie weterynaryjnej.
floR	Pompa wypływu	Florfenikol, chloramfenikol	<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i>	Często współwystępuje z genami ESBL na tych samych plazmidach

możliwości ich przekazywania pomiędzy drobnoustrojami (Smillie i wsp. 2011, Carattoli 2013). Coraz więcej badań wskazuje, że jednym z takich rezerwuarów może być *Salmonella enterica*. Dotychczas bakterię tę kojarzono głównie z zagrożeniem dla bezpieczeństwa żywności i stratami ekonomicznymi wynikającymi z ograniczeń handlowych. Obecnie wiadomo jednak, że wiele szczepów *Salmonella* izolowanych od świń zawiera mobilne elementy genetyczne – przede wszystkim plazmidy – przenoszące geny oporności na antybiotyki, które mogą być przekazywane innym bakteriom jelitowym, w tym *Escherichia coli* (Carattoli 2013, Rozwandowicz i wsp. 2018, EFSA & ECDC 2024).

Nie oznacza to, że każda pojedyncza bakteria *Salmonella* przenosi geny oporności, ani że jej eliminacja automatycznie ograniczy oporność *Escherichia coli*. Jednak zmniejszenie liczby bakterii zdolnych do przenoszenia mobilnych elementów genetycznych może ograniczać częstość transferu genów oporności w mikrobiomie jelitowym oraz zmniejszać ryzyko ich dalszego rozprzestrzeniania się w stadzie (Smillie i wsp. 2011, Partridge i wsp. 2018, EFSA & ECDC 2024).

Mikrobiom świń – miejsce intensywnej wymiany informacji genetycznej

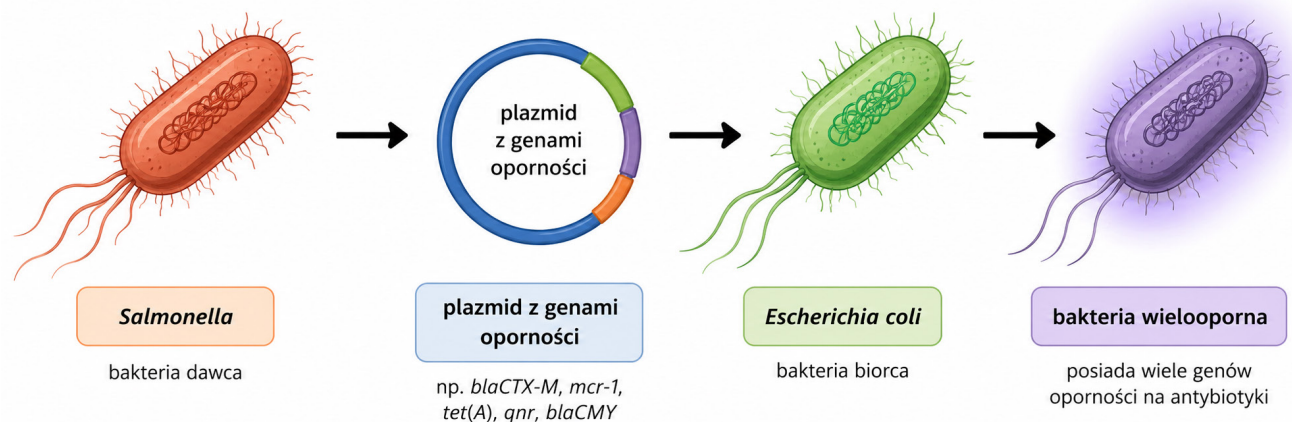
Przewód pokarmowy świni jest jednym z najbardziej złożonych ekosystemów biologicznych. W jednym gramie treści jelitowej

znajduje się od 10⁹ do nawet 10¹¹ komórek bakteryjnych reprezentujących setki gatunków drobnoustrojów (Gresse i wsp. 2017, Kim i Isaacson 2015). Większość z nich pełni korzystne funkcje, uczestnicząc w trawieniu składników pokarmowych, produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), syntezie witamin oraz rozwoju i regulacji układu odpornościowego gospodarza (Kim i Isaacson 2015, Bergamaschi i wsp. 2020). Jednocześnie mikrobiom stanowi środowisko intensywnej wymiany materiału genetycznego pomiędzy bakteriami (Smillie i wsp. 2011).

W takich warunkach bakterie nie tylko konkurują o składniki pokarmowe, ale również przekazują sobie geny odpowiedzialne za przeżycie. Szczególne znaczenie mają geny kodujące oporność na antybiotyki, ponieważ zwiększają szanse przetrwania bakterii w środowisku poddanym presji selekcyjnej wywieranej przez środki przeciwdrobnoustrojowe (Davies i Davies 2010, Andersson i Hughes 2010).

W ostatnich latach wykazano, że zarówno *Salmonella enterica*, jak i *Escherichia coli* izolowane od świń często zawierają identyczne plazmidy przenoszące geny oporności, co wskazuje na możliwość ich poziomego transferu pomiędzy bakteriami jelitowymi (Carattoli, 2013, Rozwandowicz i wsp. 2018, Tyson i wsp. 2021, EFSA & ECDC 2024). Dotyczy to między wielu genów (tab. 1).

Oznacza to, że bakterie obecne w jelicie mogą tworzyć wspólny „bank” genów oporności (ang. *resistome*), z którego – dzięki poziomemu transferowi genów – korzystają różne

Rysunek 2. Mechanizm koniugacji między *Salmonella* i *E. coli*

gatunki drobnoustrojów należące do rodziny Enterobacteriaceae (Smillie i wsp. 2011, Partridge i wsp. 2018).

Z punktu widzenia hodowcy ma to bardzo praktyczne znaczenie. Im większa liczba bakterii potencjalnie przenoszących mobilne geny oporności znajduje się w środowisku fermy, tym większe prawdopodobieństwo ich utrwalenia i rozprzestrzeniania w mikrobiomie stada, zwłaszcza w warunkach stosowania antybiotyków oraz wysokiej presji zakaźnej (EFSA & ECDC 2024, EMA 2023).

Jak *Salmonella* przekazuje geny *E. coli*?

Najważniejszym mechanizmem wymiany materiału genetycznego pomiędzy bakteriami Gram-ujemnymi jest koniugacja. W jej trakcie komórka dawcy i biorcy nawiązują bezpośredni kontakt za pośrednictwem pilusa koniugacyjnego (pilusa płciowego), a następnie dochodzi do przekazania plazmidu zawierającego określone geny, w tym geny antybiotykooporności (Frost i wsp. 2005, Smillie i wsp. 2011, Carattoli 2013). Mechanizm ten w uproszczeniu pokazany jest na rysunku 2.

Proces ten może zachodzić wielokrotnie i obejmować różne gatunki bakterii obecne w przewodzie pokarmowym. Szczególnie sprzyjają mu wysoka liczebność drobnoustrojów, bliski kontakt komórek bakteryjnych, obecność biofilmu oraz presja selekcyjna wywołana stosowaniem antybiotyków (Smillie i wsp. 2011, Partridge i wsp. 2018, Hall i wsp. 2017).

Nie oznacza to jednak, że sam transfer plazmidów jest wystarczający do powstania problemu klinicznego. Aby doszło do utrwalenia oporności w populacji bakterii, konieczna jest również selekcja szczepów posiadających nowo nabyte geny pod wpływem ekspozycji na środki przeciwdrobnoustrojowe. Właśnie dlatego racjonalne stosowanie antybiotyków pozostaje jednym z najważniejszych elementów

ograniczania antybiotykooporności (Anderson i Hughes 2010, Davies i Davies 2010, WHO 2023).

Coraz częściej zwraca się jednak uwagę, że równie istotne jest ograniczanie liczby bakterii stanowiących rezerwuuar mobilnych genów oporności. W tym kontekście skuteczna kontrola *Salmonella* może przynosić korzyści wykraczające poza zmniejszenie ryzyka salmonellozy. Ograniczenie liczebności szczepów zdolnych do przenoszenia plazmidów oporności może zmniejszać potencjał poziomego transferu genów w mikrobiomie jelitowym

Informator trzodowy

2026|2027

Oferta wiodących firm sektora

www.trzoda.net

i wspierać działania mające na celu ograniczenie rozprzestrzeniania się antybiotykooporności w stadach świń (Carattoli 2013, Rozwandowicz i wsp. 2018, EFSA & ECDC 2024). Należy jednak zaznaczyć, że obecnie brakuje dowodów potwierdzających, iż sama eliminacja *Salmonella* prowadzi do bezpośredniego zmniejszenia częstości występowania opornych szczepów *E. coli*. Dostępne dane wskazują raczej na ograniczenie potencjalnego rezerwuaru mobilnych elementów genetycznych niż na prosty związek przyczynowo-skutkowy (EFSA & ECDC 2024, Tyson i wsp. 2021).

Higiena paszy – pierwszy etap ograniczania presji zakaźnej

W nowoczesnej produkcji świń bioasekuracja nie rozpoczyna się przy wejściu do chlewni, lecz już na etapie produkcji paszy. Każda partia surowców paszowych może stanowić potencjalne źródło bakterii chorobotwórczych, w tym *Salmonella enterica*, która od wielu lat uznawana jest za jeden z najważniejszych patogenów przenoszonych z paszą do stad świń (Davies i Wales 2019, Jones 2011, EFSA 2023).

Dlatego działania poprawiające higienę mikrobiologiczną pasz powinny być traktowane jako element kompleksowej strategii ograniczania presji zakaźnej. Ich celem nie jest wyłącznie redukcja liczby bakterii obecnych w paszy, lecz również zmniejszenie ryzyka kolonizacji przewodu pokarmowego świń oraz ograniczenie krążenia mobilnych genów oporności w środowisku fermy poprzez zmniejszenie liczby potencjalnych rezerwuarów bakterii opornych (WHO 2023, EFSA & ECDC 2024, EMA 2023).

Obecny stan wiedzy nie pozwala stwierdzić, iż konkretny produkt lub dodatek paszowy ograniczający *Salmonella* bezpośrednio zmniejsza antybiotykooporność *Escherichia coli*. Brakuje badań wykazujących taki bezpośredni związek przyczynowo-skutkowy. Można natomiast uznać, że skuteczna kontrola *Salmonella* stanowi jeden z elementów programu ograniczania rozprzestrzeniania bakterii zdolnych do przenoszenia mobilnych genów oporności oraz wspiera działania zmniejszające potrzebę stosowania antybiotyków poprzez ograniczanie presji zakaźnej w stadzie (Carattoli 2013, EFSA & ECDC 2024, EMA 2023).

Na tle tradycyjnych preparatów opartych wyłącznie na kwasie mrówkowym i propionowym, Keitex™ 121 (L/C) opracowany przez firmę Eastman, a oferowany na rynku polskim przez firmę DPI Global Partners wyróżnia się składem opartym na synergistycznej kombinacji krótko- i średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych,

monoglicerydów kwasów tłuszczowych oraz dodatkiem związków bioaktywnych. Takie połączenie ma zapewniać nie tylko wysoką skuteczność wobec *Salmonella*, ale również bardziej równomierne rozmieszczenie substancji aktywnych na powierzchni paszy oraz dłuższe utrzymywanie efektu ochronnego.

Istotną cechą preparatu jest również bardzo niskie napięcie powierzchniowe, dzięki któremu produkt łatwiej rozprowadza się po cząstkach paszy, zapewniając ich bardziej jednorodne pokrycie. Producent wskazuje ponadto na znacznie niższą korozyjność wobec elementów stalowych w porównaniu z klasycznymi mieszaninami kwasów organicznych, mimo wysokiej zawartości substancji aktywnych.

W badaniach przedstawionych przez producenta preparat wykazywał skuteczne ograniczanie liczby *Salmonella* już przy stosunkowo niskich dawkach oraz pomagał chronić paszę przed wtórnym skażeniem podczas magazynowania i transportu. Zgodnie z tymi danymi Keitex™ 121 (L/C) może być stosowany zarówno w paszach sypkich, granulowanych, jak i kruszonych, stanowiąc element programu higieny pasz i bioasekuracji fermy. Chociaż skuteczność preparatu w ograniczaniu *Salmonella* została udokumentowana, obecnie nie ma dowodów naukowych pozwalających stwierdzić, że stosowanie Keitex™ 121 (L/C) bezpośrednio zmniejsza częstość występowania antybiotykoopornych szczepów *Escherichia coli*. Jego wpływ na ograniczanie antybiotykooporności należy rozpatrywać pośrednio – poprzez zmniejszenie presji zakaźnej i ograniczenie liczby bakterii mogących stanowić rezerwuar mobilnych genów oporności, a w konsekwencji stabilizację poprawionych wyników produkcyjnych i ekonomicznych w stadzie.

Wnioski

Narastająca antybiotykooporność wymaga spojrzenia na zdrowie stada w sposób kompleksowy. Racjonalne stosowanie antybiotyków pozostaje fundamentem, ale nie jest jedynym narzędziem ograniczania AMR. Coraz więcej danych wskazuje, że znaczenie mają również bioasekuracja, higiena paszy i kontrola patogenów obecnych w przewodzie pokarmowym.

Salmonella nie jest jedynie czynnikiem ryzyka salmonellozy. Może również stanowić rezerwuar mobilnych genów oporności przekazywanych innym bakteriom, w tym *E. coli*. Ograniczanie jej obecności w paszy i środowisku fermy może więc wspierać szerszą strategię zdrowotną, której celem jest zmniejszenie presji zakaźnej, ograniczenie stosowania antybiotyków oraz poprawa bezpieczeństwa produkcji trzody chlewnej. ●