

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**BAROMFIBÓL IZOLÁLT *ESCHERICHIA COLI*
TÖRZSEK REZISZTENCIA KO-SZELEKCIÓJA A
KÖZEGÉSZSÉGÜGYBEN KRITIKUS FONTOSSÁGÚ
ANTIBIOTIKUMOKKAL SZEMBEN**

Dr. Kerek Ádám

Témavezetők: Dr. Jerzsele Ákos
Bányai Krisztián



ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM
Állatorvostudományi Doktori Iskola

Budapest, 2024.

Témavezetők

.....

Dr. Jerzsele Ákos

Egyetemi docens

Gyógyszertani és Méregtani Tanszék, Állatorvostudományi Egyetem

.....

Dr. Bányai Krisztián

Tudományos főmunkatárs

Gyógyszertani és Méregtani Tanszék, Állatorvostudományi Egyetem

Készült 8 példányban. Ez a(z).....sz. példány.

.....

Dr. Kerek Ádám

Tartalomjegyzék

1. A doktori értekezés előzményei és célkitűzései4
2. Az értekezés új tudományos eredményei7
3. A doktori értekezés témájában született publikációk ...9

1. A doktori értekezés előzményei és célkitűzései

Az antimikrobiális rezisztencia a 21. század egyik kiemelkedő jelentőségű globális problémája lett. Az állat- és a közegészségügy területén közös gondolkodásra, az Egy Egészség elv alkalmazására van szükség. Az antibiotikumok felelős használata közös érdekünk, a rezisztencia kialakulásának és az antibiotikumok használatának hatásait megalapozott kutatási eredményekre kell építeni. A különböző hatóanyagok stressz indukálta szelekciós nyomást gyakorolhatnak a baktériumokra, ami különböző mutációk kialakulásához vezethet. Célul tűztük ki, hogy az egyes hatóanyagok közötti keresztrezisztencia kapcsolatát vizsgáljuk evolúciós és koszelekciós *in vitro* módszerekkel. Ezen kívül felmértük a hazai nagylétszámú házityúk és pulyka állományokból izolált *Escherichia coli* törzsek állat- és közegészségügyi jelentőséggel bíró hatóanyagokkal szembeni érzékenységét, valamint vizsgáltuk β -laktamáz és kiterjedt spektrumú β -

laktamáz (ESBL) termelését és azok közegészségügyi jelentőségét.

A *Microbial Evolution and Growth Arena* (MEGA) plate egy olyan *in vitro* kísérleti evolúciós és szelekciós vizsgálatokra alkalmas rendszer, amelyben a hatóanyagok növekvő koncentrációjának kitett mikroorganizmusok hosszútávú vizsgálatára van lehetőség. A rendszer lehetővé teszi, hogy az evolúciós és szelekciós folyamatok a baktérium többszöri átoltása nélkül egy zárt rendszerben vizsgálhatóak legyenek. A rezisztens mutáns törzsek sztochasztikusan keletkeznek, ami kiegyensúlyozottabb populációdinamikát tesz lehetővé. A kialakult rezisztens vonalakból történt mintavételt követően azok fenotípusos és genotípusos változásai is nyomon követhetőek.

A fenotípusos rezisztencia kifejeződését a hatóanyag önmagára és azok más hatóanyagokra gyakorolt hatásának kontextusában minimális gátló koncentráció (MIC) érték meghatározással végeztük hatféle hatóanyagra. Kutatásunk során a

fenotípusos rezisztencia kifejeződését hat különböző hatóanyagra minimális gátló koncentráció (MIC) érték meghatározásával vizsgáltuk. Emellett genomikai vizsgálatokat is végeztünk, amelyek során az antimikrobiális rezisztenciáért felelős génekben bekövetkezett mutációkat azonosítottuk. Az országos szinten gyűjtött baromfi eredetű *E. coli* törzsek érzékenységi profilját is meghatároztuk, különös tekintettel a kritikusan fontos hatóanyagokra, mint például a ceftriaxon, az enrofloxacin és a kolisztin.

Eredményeink alátámasztják az evolúciós és koszelektív vizsgálatok fontosságát, mivel ezek segítségével mélyebb betekintést nyerhetünk a rezisztencia kialakulásának folyamataiba és összefüggéseibe. A fenotípusos és genotípusos vizsgálatok eredményei pedig kiemelik a rendszeres felmérések és monitoring vizsgálatok jelentőségét.

2. Az értekezés új tudományos eredményei

Elsőként valósítottuk meg Magyarországon az antimikrobiális rezisztencia evolúciós és koszelekciós vizsgálatára alkalmas MEGA-plate módszertant. Elsőként alkalmaztuk a rendszert hatféle, baromfifélékben engedélyezett és közegészségügyi szempontból fontos hatóanyag vizsgálatára, ATCC *Escherichia coli* törzs $\frac{1}{4}$ MIC-értékének 1x, 10x, 100x és 1000x koncentrációjában alkalmazva. Az új módszertan alkalmas az antimikrobiális rezisztencia kialakulásának, az egyes hatóanyagok közötti keresztrezisztencia összefüggéseinek vizsgálatára.

Elsőként végeztük el Magyarországon nagylétszámú háziyúk és pulyka állományok széleskörű antimikrobiális rezisztencia helyzetének felmérését, azt összehasonlítva közegészségügyi érzékenységi adatokkal, ezzel megteremtve az „Egy Egészség” elvet, majd ezt kiegészítettem fenotípusos és genotípusos ESBL termelésre irányuló vizsgálatokkal.

A főbb tudományos eredmények:

1. A MEGA-plate módszertan magyarországi adaptációja és a laboratóriumi rutinba való bevezetése.
2. Számos állat- és humán gyógyászatban használt hatóanyag mutációs szelekciós nyomásának genetikai feltérképezése, efflux-pumpák aktiválódásának és a SOS stressz-válaszok megfigyelése.
3. Az *Escherichia coli* törzsek állat- és közegészségügyi szempontból jelentős antibiotikumokkal szembeni érzékenységének felmérése Magyarországon 2022-2023 között
4. Az *Escherichia coli* törzsek β -laktamáz és ESBL termelésének fenotípusos vizsgálata és ezek genetikai hátterének feltérképezése, Magyarországon 2022-2023 között izolált törzseken.

3. A doktori értekezés témájában született publikációk

Lektorált folyóiratban megjelent közlemények

Barnác F., Kerek Á., Csirmaz B., Román I.L., Gál C., Hajduk E., Szabó Á., Jerzsele Á., Kovács L. (2024)

Antimikrobiális rezisztencia hazai nagylétszámú háziállományokban, hasznosítási irányok alapján 2022-2023 között. MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA 146:339–356.

<https://doi.org/10.56385/magyallov.2024.06.339-356>

Kerek, Á., Török, B., Laczkó, L., Somogyi, Z., Kardos, G., Bányai, K., Kaszab, E., Bali, K., Jerzsele, Á. (2024). ***In***

***Vitro* Microevolution and Co-selection Assessment of Amoxicillin and Cefotaxime Impact on *Escherichia coli* Resistance Development. ANTIBIOTICS, 13 (3), 247. <http://doi:10.3390/antibiotics13030247>**

Kerek, Á., Török, B., Laczkó, L., Kardos, G., Bányai, K., Somogyi, Z., Kaszab, E., Bali, K., Jerzsele, Á. (2023). ***In***

***Vitro* Microevolution and Co-Selection Assessment of Florfenicol Impact on *Escherichia coli* Resistance Development. ANTIBIOTICS, 12(12), 1728.**

<http://doi.org/10.3390/antibiotics12121728>

Kerek, Á., Török, B., & Jerzsele, Á. (2022). MEGA-plate – **Új evolúciós és koszelekciós mikrobiológiai vizsgálati módszer.** *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA*, 144(7), 429–439.

Konferencia prezentációk

Kerek Á., Török B., Bányai K., Jerzsele Á.: ***In vitro* evolúciós és koszelekciós antimikrobiális rezisztencia vizsgálatok MEGA-plate segítségével *Escherichia coli* baktériumon: florfenikol antibiotikum hatása.** In *XXVII. Tavaszi Szél Konferencia 2024 - Absztraktkötet P. Hajdú, ed.,* Budapest: Doktoranduszok Országos Szövetsége (DOSZ). (pp. 689).

Kerek Á., Szabó K., Mag P., Jerzsele Á.: **Nagylétszámú baromfiállományokból izolált *Escherichia coli* törzsek kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (ESBL) termelésének felmérése Magyarországon.** II. Magyar Agrártudományi Doktoranduszok Szimpóziuma, Doktoranduszok Országos Szövetsége (DOSZ), Budapest, Magyarország, 2024.

Kerek Á., Barnácz F., Csirmaz B., Somogyi Z., Jerzsele Á.: **Az antimikrobiális rezisztencia helyzetképe a nagylétszámú baromfiállományokban, kritikusan fontos antibiotikumok tükrében.** 39. Óvári Tudomány Nap Konferencia, Mosonmagyaróvár, Magyarország, 2023.

Kerek Á., Török B., Jerzsele Á.: **Microbial Evolution and Growth Arena (MEGA-plate), gyorsított evolúciós és koszelekciós vizsgálatok *Escherichia coli* törzzsel, kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (ESBL) termelésre.** I. Magyar Agrártudományi Doktoranduszok Szimpóziuma, Doktoranduszok Országos Szövetsége (DOSZ), Debrecen, Magyarország, 2023.

Kerek Á., Szabó K., Bányai K., Jerzsele Á.: **Nagylétszámú baromfiállományokból izolált *Escherichia coli* törzsek ESBL termelésének felmérése Magyarországon.** MTA Akadémiai Beszámoló, Budapest, Magyarország, 2023.

Jerzsele Á., Kerek Á., Török B.: **MEGA-plate lemezen történő, gyorsított evolúciós antimikrobiális rezisztencia-koszelekciós vizsgálat.** MTA Akadémiai Beszámoló, Budapest, Magyarország, 2022.