

A probiotikus baktériumok antibiotikum rezisztenciája

Antibiotic resistance of probiotic bacteria

SZULCZER-BALOG Viktoria egyetemi hallgató¹

Drd. SALAMON Pál egyetemi tanársegéd¹

Dr. BOTH Emese egyetemi adjunktus¹

¹Sapientia Erdélyi Magyar Tudományegyetem, Csíkszeredai Kar, Biomérnöki Tanszék, Csíkszereda, Szabadság Tér 1. sz., 530104, Tel.: +40-266-314-657, Fax: +40-266-372-099, E-mail: csikszereda@sapientia.ro, www.sapientia.ro

ABSTRACT

The modern form of life starting from stress, toxins and other environmental factors come with a negative impact on the general health of humanity. In addition, the frequent use of antibiotics lead to the forming of multidrug resistant strains, with the formation of these, is hard to threat microbiotic diseases. Considering this situation loads scientific researchers trying to find a solution to these virulent microbes. That is why probiotic bacteria which has been proven to have a beneficial effect on the human/animal immune system is now prioritized, these microbes interfere or in some situations completely destroy the pathogens located in the intestine, in addition the microbes contribute in the settling of the natural intestinal microbiome and preventing the infections. In the present study we aimed to evaluate the food safety aspects of antibiotic resistance in probiotic lactic acid bacteria.

Keywords: probiotics, lactic acid bacteria, antibiotics, antibiotic resistance, gene transfer

KIVONAT

A modern életforma, a stressz, toxinok és egyéb környezeti tényezők az emberi egészségre romboló hatást fejtenek ki, emellett az antibiotikumok gyakori használata ahhoz vezetett, hogy számos multidrog rezisztens törzs létrejötté által nehezen kezelhető mikrobiális eredetű betegségek terjedhetnek. Emiatt sok tudományos kutatás irányul arra, hogy egy fenntartható megoldást találjanak ezen virulens mikrobák ellen. Így kerültek előtérbe az emberi/állati szervezetre jótékony hatással rendelkező probiotikus baktériumok, ugyanis ezen mikroorganizmusok gátolják, esetleg elpusztíthatják a bélben lévő patogéneket, emellett antibiotikus kezelések után hozzájárulnak a természetes bélmikrobióta újratelepedéséhez és egy újabb fertőzés megelőzéséhez. Jelen tanulmányban a probiotikus tulajdonsággal bíró tejsavbaktériumok lehetséges antibiotikum rezisztenciájának élelmiszerbiztonsági kérdéseit szándékoztunk körvonalazni.

Kulcsszavak: probiotikumok, tejsavbaktérium, antibiotikum, antibiotikum rezisztencia, géntranszfer

1. BEVEZETŐ

A mikrobiális antibiotikum rezisztencia egyik legégetőbb probléma világszerte, az Egészségügyi Világszervezet (WHO), Élelmiszer- és Mezőgazdasági Szervezet (FAO), az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) és az Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) mind felhívták a figyelmet ezen téma fontosságára. Minden egyes alkalommal amikor antibiotikumot használunk embernél vagy állatoknál, az antibiotikum rezisztencia elterjedéséhez járulunk hozzá. Miképp a tejsavbaktériumok is felelősek lehetnek az antibiotikum rezisztencia gének terjedéséért, úgy a probiotikus tejsavbaktériumok használata az élelmiszerekben új élelmiszerbiztonsági kérdéseket vet fel.

2. A PROBIOTIKUS BAKTÉRIUMOK JELLEMZÉSE

A probiotikum elnevezést a 60-as években használták először olyan élő mikroorganizmusokra, amelyeknek fogyasztása jótékony hatással van az emésztőrendszerre, valamint a fogyasztó egészségére. A probiotikumot tartalmazó élelmiszerekben az a cél, hogy a probiotikus mikrobának minél több élő sejtje érje el a vastagbelet és ott képes legyen megtelepedni. Ez az állítás egyértelműen igaz a probiotikus joghurtokra, melyek a tejsavbaktériumokon kívül valamely humán eredetű *Bifidobacterium* faj törzsét tartalmazzák élő állapotban, 10^6 – 10^7 sejt/mL koncentrációban. A *Bifidobacterium* fajok az egészséges vastagbél mikrobiotájának aktív tagjai, amelyeknek immunrendszert stimuláló és a patogén baktériumokat gátló antibiotikus hatást tulajdonítanak. A patogén baktériumok gátlásában a tejsav termelésén kívül egyéb szerves savak, valamint a bakteriocinek termelésének is szerepe van [1].

Probiotikus tejsavbaktérium fajok a következők: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri* és *Lactobacillus reuteri*. A *Bifidobacterium* fajok közül ugyancsak probiotikus tulajdonságokkal rendelkeznek a *Bifidobacterium bifidum*, a *Bifidobacterium longum* és a *Bifidobacterium infantis* [2]. A tejsavbaktériumokon és bifidobaktériumokon kívül más baktériumoknál is kimutattak probiotikus hatást: néhány *Bacillus* faj (többnyire a *B. clausii*, *B. pumilus*, *B. cereus*) élő spórái is az immunrendszert stimuláló hatást fejtenek ki, ami azonban a vegetatív sejtekre nem jellemző [1].

A gasztrointesztinális (GI) traktuson áthaladó probiotikumok eljutását a vastagbélbe számos fiziológiai paraméter befolyásolhatja, például: alacsony pH, epesók, enzimek, perisztaltikus mozgás stb. A probiotikus termékek hatékonysága növelhető olyan élelmiszerekben használható vivőanyagokkal (kapszulázás) amelyek védelmet biztosítanak a sejtek számára, valamint erősítik a probiotikus hatást, tehát potenciális prebiotikumként funkcionálhatnak. Tudományos közleményekben olvashatunk arról, hogy kapszulázással próbálják javítani a probiotikus baktériumok (pl. *L. rhamnosus*) életképességét és stabilitását emésztőrendszert szimuláló (*in vitro*) körülmények között. Ezek a kapszulázó anyag- részecskék magukba zárják a probiotikus baktérium sejteket, biztosítják azok megmaradását az élelmiszerben, valamint a sejtek túlélését javítják az emésztőrendszerben. A potenciális probiotikus izolátumok hozzájárulnak az egészség megőrzéséhez és javításához, és alkalmasak funkcionális probiotikus termékek fejlesztésére [5].

2.1. Antibiotikum rezisztencia megjelenése probiotikumoknál

A starterkultúrákban vagy a tejtermékekben probiotikumként használt *Lactobacillus*ok nagy számban kerülnek be a béltraktusba, ahol kölcsönhatásba lépnek a bélmikrobiótával. Ennek következtében megvan a lehetőség arra, hogy gazdaszervezetként szolgáljanak az antibiotikum-rezisztencia gének számára és fennáll annak a veszélye, hogy a géneket számostejsavbaktériumnak és más patogén baktériumnak továbbítsák. A *Lactobacillus* fajok magasfokú természetes ellenállóképeséggel rendelkeznek a bacitracinnal, cefoxitinnel, ciprofloxacinnal, fuzidinsavval, kanamicinnel, gentamicinnel, metronidazollal, nitrofurantoinnal, norfloxacinnal, sztreptomocinnal, szulfadiazinnal, sztreptomocinnal, szulfadiazinnal, sztreptomocinnal, trimetoprim/vind-2, teikoprim/ szulfa, 3, 2,5 methoprim/vind-0, 2,0- és van-3-szulfacinnal szemben. Egy tanulmány szerint a *Lactobacillus*ok alacsony minimális gátlási koncentrációt (MIC) mutattak ki az imipenem, a piperacillin tazobaktám, az eritromicin és a klindamicin esetében, de a penicillinre és a cefalosporinokra eltérő érzékenységgel rendelkeztek (Bernardeau és mtsai. 2008).

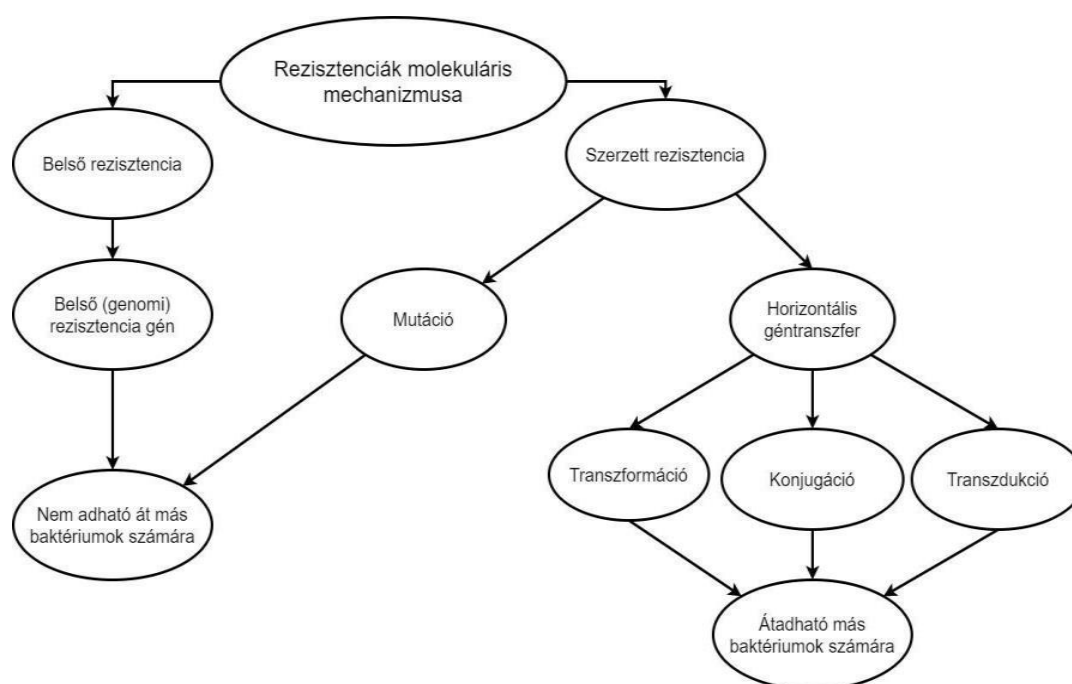
3. AZ ANTIBIOTIKUMHASZNÁLAT VESZÉLYEI

Világszerte évente több mint 50 millió kilogramm antibiotikumot használnak felélelmiszer-állattenyésztésben. Az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) jóváhagyta az antibiotikumok alkalmazását takarmány-kiegészítőként az élelmiszer-állat-tenyésztési iparágakban, például: az ampicillin, amoxicillin, cefadroxil, klórtetraciklin, doxiciklin, eritromicin, flumequin, gentamicin, veneomicin, oxitetraciklin, spiramicin, penicillinek, szulfadiazin, szulfadimetoxin és tetraciklinek széles körben használt antibiotikumok. Azonban az Egészségügyi Világszervezet (WHO) korlátozta ezen antibiotikumok felhasználását az élelmiszer-állat-tenyésztési iparban, mivel megnövekedett a rezisztens fajok kialakulásának veszélye a túlzott antibiotikumhasználat következtében (Harikrishnaraj és mtsai. 2021).

3.1. Antibiotikum rezisztencia megjelenése probiotikus baktériumoknál, természetes- és szerzett rezisztencia

A kórokozó baktériumokhoz hasonlóan a probiotikumok antibiotikum-rezisztenciája lehet „belső” vagy „szerzett” rezisztencia. Az előbbit más néven természetes rezisztenciának nevezzük, egy természetes bakteriális biológiából eredő tulajdonság; ez egyes probiotikus baktériumok természetes jellemzője. A természetes rezisztencia kromoszómáisan, főként a kromoszómák belső rezisztencia génjein kódolt; nem vihető át más baktériumokra. A szerzett rezisztencia akkor jön létre, amikor egy előzőleg antibiotikumra érzékeny baktérium rezisztenciát alakít ki: génmutáció vagy horizontális géntranszfer révén. A szelektív nyomás gyakran okozza a probiotikumok szerzett rezisztenciáját az adott antibiotikum ismételt- vagy hosszú távú alkalmazásának következményeként. Ilyenkor a baktériumok szerkezete és fiziológiai vagy biokémiaifunkciója megváltozik, beleértve a genetikai anyagok mutációját vagy az exogén genetikai anyagokat (rezisztencia gének), ami végső soron a más, de hasonló mechanizmussal ható antibiotikumokkal szembeni érzékenység csökkenéséhez vezet.

A probiotikus baktériumok esetén a szerzett rezisztencia átvihető egyik baktériumról a másikra, ami nagyobb és szélesebb körű kockázatot jelent, mint a belső rezisztencia [4].



1. ábra: Bakteriális rezisztencia-mechanizmus

A baktériumok horizontális génátvitelének három fő mechanizmusa van: a konjugáció, a természetes transzformáció és a transzdukció. A konjugáció a horizontális génátvitel leginkább tanulmányozott mechanizmusa az emberi bélben. Ez a mechanizmus sejt-sejt érintkezést igényel, általában egy píluson vagy póruson keresztül, amely egy csatornát képez, amely lehetővé teszi a plazmidok átjutását. A természetes transzformáció lehetővé teszi a plazmid DNS, valamint a kromoszómális DNS felvételét. Emiatt széles körben elfogadott, hogy a természetes transzformáció a mikrobák evolúciójának egyik fő mechanizmusa. E folyamat során a baktériumsejtek szabad DNS-t vesznek fel a környezetből és beépítik a genomba [3].

A transzdukció átalakította a bakteriális genom evolúcióját. A bakteriofágokon keresztül történő antibiotikum-rezisztencia géntranszferről szóló információ mennyiség korlátozott a természetes transzformációval és konjugációval összehasonlítva. A bakteriofágok szerepe azonban az antibiotikum-rezisztencia gének transzdukálásában egyre világosabbá válik. A bakteriofágok olyan vírusok, amelyek megfertőzik a baktériumokat. A temperált fágok profág állapotban épülnek be a gazda genomjába, amíg a környezeti feltételek ki nem váltják lítikus növekedésüket. Ez az állapot korlátlan ideig tarthat és rezisztenciát biztosíthat az azonos csoportba tartozó bakteriofágok fertőzéseivel szemben. A konjugáció, a természetes átalakulás és a transzdukció fontos mechanizmusként szolgál a baktériumok evolúciójában. Vannak azonban bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy ezek a mechanizmusok szerepet játszanak abban az evolúcióban, amely jelenleg a vastagbélben az antibiotikumok szelektív nyomása alatt zajlik. Úgy gondolják, hogy a horizontális génátvitel leggyakoribb mechanizmusa természetes környezetben a plazmidok konjugációja révén valósul meg. Ez az állítás a gyomor-bél traktusra is igaz [3].

3.2. Antibiotikum rezisztenciával rendelkező probiotikus baktériumok (tejsavbaktériumok) élelmiszeripari alkalmazhatósága

A tejsavbaktériumokat és a bifidobaktériumokat szándékosan juttatják be a táplálékláncba starter kultúrákként, és a gazdaszervezetre gyakorolt egészségügyi előnyeik miatt probiotikumként is, azonban csak azok a törzsek használhatóak probiotikumként, starterkultúrákként vagy takarmány-adalékanyagként, amelyekben nem található szerzett rezisztencia gén, amelyek klinikai jelentőségű antimikrobiális szereket kódolnak vagy hozzájárulnak azokkal szembeni rezisztenciához [6].

Tehát összegzésként elmondható, hogy csupán azon probiotikus tejsavbaktérium törzseket használhatjuk élelmiszerekben, amelyeknek az antibiotikum rezisztenciája természetes, azaz nem szerzett rezisztencia, az extrakromoszomális DNS-en kódolt rezisztencia horizontális géntranszferének veszélye miatt.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1.] Deák T. et al., *Élelmiszer-mikrobiológia*, Mezőgazda Kiadó, 2006
- [2.] Heller, K.J., Probiotic bacteria in fermented foods: product characteristics and starter organisms', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2001, 73(2), pp. 374s–379s. doi:10.1093/ajcn/73.2.374s.
- [3.] Huddleston, J.R., Horizontal gene transfer in the human gastrointestinal tract: potential spread of antibiotic resistance genes, 2014 pp. 167—176. doi:10.2147/IDR.S48820.
- [4.] Li, T. et al., A critical review of antibiotic resistance in probiotic bacteria', *Food Research International*, 136, 2020, pp. 109571. doi:10.1016/j.foodres.2020.109571.
- [5.] Roobab, U. et al., Sources, formulations, advanced delivery and health benefits of probiotics, *Current Opinion in Food Science*, 2020, 32, pp. 17–28. doi:10.1016/j.cofs.2020.01.003.
- [6.] Rozman, V. et al., Characterization of antimicrobial resistance in lactobacilli and bifidobacteria used as probiotics or starter cultures based on integration of phenotypic and in silico data', *International Journal of Food Microbiology*, 2020, 314, pp. 108388. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108388.