

„Small colony variants” – ukryta oporność?

D. Żabicka

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Krajowy Ośrodek Referencyjny
ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów, Narodowy Instytut Leków, Warszawa;

Adres do kontaktu: d.zabicka@nil.gov.pl

Termin „small colony variant” (SCV) używany jest do opisanego mikrokolonii, których wielkość wynosi około 1/10 rozmiaru kolonii bakterii danego gatunku, obserwowanej na bogatym podłożu wzrostowym. Tworzenie SCV uważane jest za naturalny i dość rozpowszechniony sposób przetrwania bakterii w niekorzystnych warunkach środowiska. SCV opisywano dla wielu gatunków bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, wywołujących zakażenia u człowieka i zwierząt, takich jak *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus* spp., a także *Salmonella* spp., *Escherichia coli* czy *Klebsiella pneumoniae*. Najwięcej badań poświęcono SCVs tworzonych przez *Staphylococcus aureus* (Sau-SCV). Sau-SCV są izolowane z częstością od 1% do 30% od pacjentów z nawracającymi i chronicznymi infekcjami, głównie od chorych na mukowiscydozę, ale także z zapaleniem kości lub stawów, zapaleniem wsierdza, zakażeniami protez lub cewników oraz z innymi zakażeniami przewlekłymi np. ran, wymagającymi długiej antybiotykoterapii. Hodowla i identyfikacja Sau-SCV w laboratorium jest trudna, ponieważ po 24 godz. kolonie są bardzo małe, bezbarwne i bez hemolizy. U tego gatunku występowanie SCVs związane jest z defektami w szlakach biochemicznych, takich jak biosynteza składowych łańcucha oddechowego (łańcuch transportu elektronów), produkcja ATP, synteza tymidyny czy biosynteza kwasów tłuszczowych. Wynikający z tych defektów auksotrofizm oznacza wymaganie do wzrostu obecności w podłożu substancji odżywczych takich jak hemina, nienasycone kwasy tłuszczowe, tymidyna, menadion (witaminy K₃) lub też zwiększeniem stężenia CO₂ w atmosferze. Szereg doświadczeń wykazało, że większość SCV izolowanych z przypadków zakażeń jest niestabilna, a częstość powrotu do normalnego wyglądu kolonii jest porównywalna z częstością spontanicznych mutacji w kierunku oporności na rifampicynę i wynosi 1-2 x 10⁻⁸ na komórkę i generację. Sau-SCV wykazują obniżoną wrażliwość lub oporność na aminoglikozydy, trimetoprim-sulfametoksazol, tetracyklinę, ciprofloksacyne, rifampicynę, oksacylinę, klindamycynę, daptomycynę i petydy kationowe. Długotrwała terapia antybiotykowa np. daptomycyną czy trimetoprim-sulfametoksazolem, może stymulować tworzenie *in vivo* SCV, wykazujących oporność na antybiotyki i środki dezynfekcyjne, związaną z obserwowanym u nich auksotrofizmem. Komórki z defektami łańcucha oddechowego charakteryzuje oporność na aminoglikozydy (kanamycyna) czy kwas fusydowy, z defektami syntezy tymidyny oporność na trimetoprim-sulfametoksazol, z defektami biosyntezy kwasów tłuszczowych oporność na daptomycynę i triklosan, a defektami łańcucha oddechowego na chinolony. Dodatkowo Sau-SCV charakteryzują się zdolnością wnikania i przetrwania w komórkach fagocytarnych gospodarza, co chroni je przed działaniem układu immunologicznego i zapewnia długotrwałe przetrwanie.

Badania prowadzone u pacjentów z mukowiscydozą wskazują silną korelację pomiędzy obecnością SCVs i słabą odpowiedzią pacjenta na leczenie. Z reguły u takich pacjentów oprócz Sau-SCVs występują również SCV tworzone przez *Pseudomonas aeruginosa* (Psa-SCV). Psa-SCV charakteryzuje zdolność tworzenia biofilmu w wyniku autoagregacji i silnego przylegania do powierzchni, a także zwiększona produkcja polisacharydów. Wydzielane przez komórki *P. aeruginosa* substancje regulatorowe typu quorum sensing stymulują tworzenie Sau-SCV. Jednym z efektów złożonej relacji pomiędzy tymi gatunkami jest tolerancję na antybiotyki, czyli zdolność przeżycia bakterii w letalnych stężeniach leków.