

**Universidad CEU Cardenal Herrera  
CEINDO – CEU Escuela Internacional  
de Doctorado**

**PROGRAMA EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE LA SALUD**



**CEU**

*Escuela Internacional  
de Doctorado*

**Study about two challenges of rabbit  
production: characterization of recent  
*Staphylococcus aureus* outbreaks and  
assessment of the health of rabbit does  
(*Oryctolagus cuniculus*) in five different  
housing systems**

TESIS DOCTORAL

Presentada por: Dña. Sara Pérez Fuentes

Dirigida por: Dr. D. Juan Manuel Corpa Arenas

Dra. Dña. Laura Selva Martínez

VALENCIA  
2019







**Facultad de Veterinaria**

**Departamento de Producción y Sanidad Animal, Salud Pública Veterinaria y  
Ciencia y Tecnología de los Alimentos**

**AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN**

Los Dres. D. JUAN MANUEL CORPA ARENAS y DRA. DÑA. LAURA SELVA MARTÍNEZ, como Directores de la Tesis Doctoral realizada por la Doctoranda Dña. SARA PÉREZ FUENTES, titulada “**Study about two challenges of rabbit production: characterization of recent *Staphylococcus aureus* outbreaks and assessment of the health of rabbit does (*Oryctolagus cuniculus*) in five different housing systems**”, autorizamos la presentación de la citada Tesis Doctoral, puesto que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Alfara del Patriarca, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Los Directores de la Tesis.

Fdo. Dr. D. Juan Manuel Corpa Arenas

Fdo. Dra. Dña. Laura Selva Martínez



This study has been supported by the INIA-INTERCUN Project (CUN2014-00001-00-00) and by the Universidad CEU-Cardenal Herrera (INDI16/07, INDI17/07, INDI18/08). Universidad CEU-Cardenal Herrera are also gratefully acknowledged for the predoctoral grants for Sara Pérez Fuentes, Asunción Muñoz Silvestre and Elena Moreno Grua. Generalitat Valenciana, FSE and Ministerio de Educación, Cultura y Deporte are also acknowledged for the predoctoral grants for Sara Pérez Fuentes (ACIF/2016/085) and for Elena Moreno Grua (FPU17/02708).





**A mi familia y amigos**



## **ACKNOWLEDGEMENTS (AGRADECIMIENTOS)**

Muy poca gente se da cuenta de que para poder agradecer algo, antes te lo has tenido que ganar. Y para ello, ha tenido que haber esfuerzo y sacrificio, que también son palabras, pero no se demuestran tan fácilmente como un agradecimiento. El esfuerzo y el sacrificio se hacen evidentes al no tener el tiempo que me hubiera gustado disponer para los demás, y los demás seguían ahí, mostrándome su cariño, aprecio y amor incondicional. Aun estando ausente en numerosas ocasiones, tanto física como emocionalmente, seguíais contando conmigo siempre, invitándome a salir a dar una vuelta o a tomar algo. Esto también era un esfuerzo, ya que cuando estás colapsada, es muy difícil salir al mundo real y desconectar para después poder continuar. Pero era necesario y lo sabíais. Muchas veces no he sabido apreciar todo lo que habéis hecho por mí, lo que habéis dado por mí, vuestros sacrificios para que yo pueda estar aquí. El doctorado no ha sido un camino de rosas, ha sido una experiencia bastante compleja y agri dulce, pero no me arrepiento de haber pasado por esta etapa. Vosotros siempre habéis estado ahí, pero yo no. Ningún título ni todo el dinero del mundo pueden pagar el tiempo que no he podido pasar con vosotros. Y parece que hoy en día esto se está olvidando.

En primer lugar, quiero agradecer a la Universidad Cardenal Herrera CEU y al Vicerrector de Investigación, Ignacio Pérez, haberme concedido la ayuda predoctoral al principio y, posteriormente, renovármela un año más cuando se me acabó la ayuda de la GVA. De la misma forma, agradezco a la GVA y al Fondo Social Europeo la ayuda predoctoral de tres años, que estoy segura de que me abrirá puertas en un futuro. Y por supuesto, a Carmen Sánchez por su amabilidad, paciencia y eficiencia con todas las dudas sobre los trámites del doctorado.

En segundo lugar, quiero dar las gracias a mis padres, por haberme enseñado a esforzarme y conseguir todo lo que me proponga con paciencia y determinación. También por haberme apoyado siempre en mi decisión de estudiar Veterinaria, por animarme a aprender y exigirme lo máximo

siempre. Y por empujarme a hacer el doctorado, pensando en que tuviera el mejor futuro posible. Gracias de corazón.

En tercer lugar, y no menos importante, quiero dar las gracias a mi hermano, Aunque más joven que yo, vino pisando tan fuerte que me obligó a seguir esforzándome al máximo para no quedarme atrás. Muchas gracias Carlos por ser mi competidor número 1.

También quiero agradecer a toda mi familia, que, con su apoyo, interés, alegría y compañía, me han hecho este camino mucho más fácil. También por ser mi mejor ejemplo a seguir. Con a toda mi familia me refiero también a mi familia política, que desde el principio me acogisteis como otra hija, hermana, nieta o sobrina. Me admirasteis por mis logros, aunque a mí no me parecía para tanto. Os interesabais siempre por cómo me iba y soñabais conmigo sobre hasta dónde podía llegar.

Y, por supuesto, de igual manera, gracias a mis amigas y amigos, tanto del instituto como de la universidad. Sinceramente, sin vosotras y vosotros, estos años hubieran sido largos y aburridos, pero siempre habéis sabido darle sentido a esto.

Tampoco me olvido de toda la comunidad educativa que, desde la guardería hasta hoy en día, me han reforzado valores como el compañerismo, esfuerzo, responsabilidad, organización, inconformismo... Valores sin los cuales no hubiese sido posible que hoy esté defendiendo mi tesis doctoral, orgullosa de lo que soy y por lo que he hecho e intrigada por lo que me deparará el futuro. Gracias a vosotros seguiré cuestionando y contrastando todo aquello que me digan. Aprovecho para agradecer a toda la comunidad científica el gran trabajo que hacen, necesario para avanzar en un mundo con más retos cada día.

Quiero mencionar a Juanma también, quien me ofreció realizar la tesis doctoral con su grupo de investigación. Junto a él he tenido la oportunidad de asistir a diferentes congresos y participar en numerosos proyectos, que me han enriquecido muchísimo, tanto profesional como personalmente. Si

bien cumplir con todos los objetivos ha conllevado un enorme esfuerzo, las recompensas por ello también son y serán enormes. Sin embargo, esto no habría sido posible sin la ayuda de David y de Laura, quienes desde el principio me enseñaron algunas técnicas de microbiología y biología molecular. Además, os agradezco la confianza que habéis depositado en mí, sobre todo a la hora de redactar mis propios artículos.

Gracias también al resto de integrantes del grupo de AP, Joaquín, Agustín, Jorge y Fanny, por ayudarme con el Photoshop, con el microscopio y en la sala de necropsias. Siempre que tenía alguna duda, levantaba la vista y estabais ahí. Y gracias también a las anteriores doctorandas, Ana y Mariola, quienes al principio me enseñaron diferentes técnicas de laboratorio, a usar el citómetro y los “secretos” de Seminari.

Como no podría ser de otra forma, también quiero agradecer a todo el equipo de la UPV, que dieron el máximo para sacar adelante los diferentes proyectos que realizamos con ellos. A pesar de que no era nada fácil trabajar con la línea R... En especial, quiero agradecerles a Eugenio, Juanjo, Concha, Enrique, Pablo, Luis y M<sup>a</sup>Carmen el cariño y el buen humor que transmitían siempre, me hacíais sentir como en casa cada vez que iba a sacar sangre a las conejas. Mil gracias.

A todos los doctorandos y doctorandas que habéis compartido conmigo este periodo en la CEUDAD, mil gracias por el apoyo, la ayuda, los buenos momentos, las comidas, las quedadas... Cristina, Josep, Pili, Roberto, Ángel, Anto, Adrián, Iris, María, Pedro, Quique, Bea y Fanny, gracias de corazón.

Agradezco también al resto de grupos de investigación en su conjunto, Provagin, Microbiología, Parasitología, Bioquímica, Fisiología, Farmacología y Química, la ayuda, el interés y la cooperación por conseguir equipamiento nuevo (congeladores, incubadores, microscopio, citómetro...) y mejoras para los que investigamos en el CEU. Y por supuesto, gracias a todo el personal CEU, tanto de Seminari, Salud,

Veterinaria, el Hospital y la Granja, por la simpatía y la ayuda cuando lo necesitaba.

Gracias a todo el grupo de Glasgow, que me tratasteis como una más y no me hicisteis echar de menos (solo un poquito) a los míos, la comida y el clima de España. En especial, muchas gracias a José Penadés por toda la ayuda y las ideas y, sobre todo, por acogerme no una, sino dos veces en su grupo.

Ya casi para acabar, quiero dar las gracias a mis dos compañeras de laboratorio, Elena y Susi, compañeras de alegrías, penas y broncas y compañeras de casa, porque el laboratorio era nuestra primera casa a temporadas. Hemos trabajado codo con codo para sacar adelante numerosos proyectos, sin importar si iba para nuestra tesis o para otra. Anteponíamos acabar todo a llegar antes a casa, aunque teníamos personas y animales esperándonos allí. Me gustaba estar en el laboratorio, no solo porque me gusta la ciencia y la investigación, sino también porque estabais vosotras, con vuestras risas, canciones y cotilleos, vuestras soluciones a algunos de mis problemas, vuestro gabinete psicopedagógico, vuestra ayuda para poder hacer algunos protocolos, vuestra compañía en el coche de camino a la granja o al poli, vuestra opinión cuando preparaba las presentaciones para los congresos, vuestra ayuda para temas burocráticos... Voy a parar ya porque no quiero aburrir más. En fin, muchísimas gracias por estar ahí, por ser mis compañeras en el viaje tésico, que habéis hecho que se me pase volando.

Dejo para el final dar las gracias a la persona más importante de mi vida, con la que he compartido los 5 años de carrera y luego los 4 años de doctorado, que me ha aguantado y apoyado en los malos momentos, ha sido paciente y comprensivo, ha sabido hacer que me olvidara de las cosas malas y que disfrutara de la vida, me ha escuchado siempre cuando quería hablar de lo que me había pasado en clase o en el laboratorio, me ha hecho ver las cosas realmente importantes en la vida, me ha esperado siempre con los brazos abiertos aunque llegara a casa a las 12 de la noche del

laboratorio, me ha hecho reír cuando solo me apetecía llorar. Has sido mi mundo y mi banda sonora en estos 9 años, pero no hay palabras suficientes para agradecértelo, los hechos me gustan más.

Te quiero Vicent Rapatango.

Me he repetido mucho agradeciendo la ayuda, pero es que es así, sin la ayuda, casi siempre desinteresada, acabar el doctorado hubiera sido mucho más difícil. Gracias de corazón a todos y todas.

“Yo soy optimista por naturaleza,  
Creo que la vida vale la pena,  
Que las cosas saldrán adelante.

[...]

Pero me interesa mucho también el concepto de "fracaso",  
Porque tiene que ver con intentar algo,  
Con haber probado, con aproximarse a algo.  
La ciencia no progresaría sin la noción de fracaso.  
Sin dudas, vuelvo a repetir:  
Entre hacer o no hacer, haz siempre”.

Falsalarma. “Oro y arena”. 2019.





## ABSTRACT

Rabbit production faces a wide variety of challenges today, being staphylococcal infections and welfare of rabbit does two of the most important ones. In rabbits, *Staphylococcus aureus* is a bacterium that mainly produces mastitis, pododermatitis, abscesses and pyoderma, generating numerous economic losses in the affected farms. But the population of *S. aureus* is very heterogeneous, and it is necessary to perform a typing to characterize the strains present in each farm and to help its prevention and treatment. The most frequent clones in rabbitries were ST121 (high virulent strains) and ST96 (low virulent strains). However, in recent years, veterinarians and farmers have expressed their concern about the emergence of more virulent and persistent outbreaks. Considering that *S. aureus* has a great adaptation capacity, it was suggested that the clones could have changed or acquired new virulence factors or even new clones could have appeared, causing this increase in the number and virulence of the outbreaks in rabbit farms. Therefore, the objectives of the first part of this thesis were to characterize genetically the isolated strains from rabbit farms, to study their geographical distribution and to test *in vivo* some of these strains to verify whether the observed genetic changes correlated with a greater infective capacity. A new clone was detected, the ST3764, reaching the 19% of all isolates. This clone is a variant of the ST121, which was detected for the first time in 2014 in the northwest of the Iberian Peninsula and later it spread to the east. Similarly, ST2855 strains, a variant of ST96 clone, were isolated from staphylococcal infections throughout the whole Iberian Peninsula. Therefore, the percentage of strains belonging to clone ST121 suffered a decrease as a result of a high number of ST3764 and ST2855 strains. In addition, new clones not described previously in rabbits in Spain have also isolated, such as ST1, ST146 and ST398. The complete sequencing of these new clones has evidenced the acquisition of mobile genetic elements, with the exception of ST2855 strains. Most of them had lost the phage with type 3 integrase, which not also carried the human IEC with the genes *sak*, *chp* and *scn*, but also truncated the sequence of  $\beta$ -

haemolysin, causing these strains to express it. Finally, mutations in the *dltb* gene were found between strains ST96 and ST2855. All these changes could suggest an increase in virulence of ST2855 strains compared to ST96, but ST2855 strains were not able to infect either. In contrast, ST3764 strains infected a greater number of animals than their predecessor ST121, although it was not a significant increase. Therefore, the dissemination of ST2855 strains could be due to genetic changes not detected here or due to other factors extrinsic to the strains.

The presence of *S. aureus* in the farms is closely related to the second challenge studied in this thesis, since the lesions produced by this bacterium greatly reduce animal welfare. In recent decades, concern about rabbit welfare and sustainability has increased. The housing system is a very important factor for animal welfare. However, information about how different available housing types for female rabbits affect their health status is scarce, but this is an important factor for their welfare. Hence the objective of this study was to evaluate the health status of female rabbits in five common housing systems: three different single-housing systems with distinct available surfaces and heights, a single-housing system with a platform and a collective system. The female rabbits in the collective and platform cages had higher cortisol concentrations in hair than those in the single-housing systems with no platform. The haptoglobin concentrations and kit mortality rates during lactation were higher for the collective-cage female rabbits. The collective group had more culled females and more lesions than the females in the other groups. The main reasons for culling in all the groups were reproductive problems and presence of abscesses, and the collective group of females was the most affected. In conclusion, keeping females in these collective systems negatively affected their health status and, therefore, their welfare. In contrast, individual housings caused lower concentrations of haptoglobin and hair cortisol (except for the cage with platform), less kit mortality rates and fewer culled females. This means a better sanitary status and greater welfare in individual housings, and therefore, they would be more indicated for female rabbits.





## RESUMEN

La cunicultura afronta diferentes retos hoy en día, siendo las estafilococias y la mejora del bienestar de las conejas dos de los más importantes. *Staphylococcus aureus* es una bacteria que en conejos produce principalmente mastitis, pododermatitis, abscesos y piodermas, generando numerosas pérdidas económicas en las granjas afectadas. Pero la población de *S. aureus* es muy heterogénea y es necesario realizar un tipado para caracterizar las cepas presentes en cada granja y ayudar a su prevención y tratamiento. Los clones más frecuentes en cunicultura eran el ST121 y el ST96, el primero considerado de alta virulencia y el segundo, de baja virulencia. Sin embargo, en los últimos años, veterinarios y ganaderos han mostrado su preocupación por la aparición de brotes más virulentos y persistentes. Considerando que *S. aureus* tiene una gran capacidad de adaptación, se planteó la posibilidad de que los clones hubieran cambiado o adquirido nuevos factores de virulencia o incluso hubieran aparecido clones nuevos que estuvieran provocando este aumento del número y virulencia de los brotes en granjas cunícolas. Por tanto, los objetivos de la primera parte de esta tesis fueron la caracterización genética de las cepas aisladas de granjas de conejos y su distribución geográfica y testar *in vivo* algunas de estas cepas para comprobar si los cambios genéticos observados se correlacionaban con una mayor capacidad infectiva. Se detectó un nuevo clon, el ST3764, llegando a suponer el 19% de todos los aislados. Este clon es una variante del ST121, que se detectó por primera vez en el 2014 en el noroeste de la Península Ibérica y que posteriormente se diseminó hacia el este. Del mismo modo, también se detectaron casos de estafilococia por cepas ST2855, una variante del clon ST96, en toda la Península. Por tanto, el porcentaje de cepas pertenecientes al clon ST121 ha sufrido una disminución como consecuencia de un elevado número de cepas ST3764 y ST2855. Además, también se han detectado nuevos clones no descritos hasta el momento en conejos en España, como el ST1, ST146 y ST398. La secuenciación completa de estos nuevos clones ha evidenciado la

adquisición de elementos genéticos móviles, a excepción de las cepas ST2855. La mayoría habían perdido el profago con integrasa tipo 3, que además de portar el IEC humano con los genes *sak*, *chp* y *scn*, trunca la secuencia de la  $\beta$ -hemolisina, haciendo que estas cepas la expresen. Finalmente, se encontraron mutaciones en el gen *dltb* entre las cepas ST96 y ST2855. Todos estos cambios podrían sugerir un aumento de la virulencia de las cepas ST2855 respecto a las ST96, pero las cepas ST2855 no tampoco fueron capaces de infectar. Por el contrario, las cepas ST3764 infectaron a un mayor número de animales que su antecesora ST121, aunque no fue un aumento significativo. Por tanto, la diseminación de las cepas ST2855 podría deberse a cambios genéticos no detectados aquí o a otros factores extrínsecos a las cepas.

La presencia de *S. aureus* en las granjas está muy relacionada con el segundo reto estudiado en esta tesis, ya que las lesiones producidas por esta bacteria merman enormemente el bienestar de los animales. En las últimas décadas, la preocupación por el bienestar de las conejas ha aumentado y el sistema de alojamiento es un factor directamente relacionado con el bienestar. Sin embargo, la información científica sobre cómo los diferentes tipos de alojamiento afectan al bienestar desde el punto de vista de la salud es escasa. Por tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar el estado de salud de las conejas en cinco sistemas de alojamiento: tres sistemas diferentes de alojamiento individual con distintas superficies y alturas disponibles; un sistema de vivienda individual con plataforma y un sistema de alojamiento para 6 conejas. Se observó que las conejas alojadas en grupo y en la jaula con plataforma tenían concentraciones de cortisol en el pelo más altas que las de los otros 3 sistemas de alojamiento individual. Las concentraciones de haptoglobina y las tasas de mortalidad de los gazapos antes del destete fueron más altas en el alojamiento colectivo. Además, este alojamiento ocasionó la eliminación de más conejas que el resto. Las principales causas de eliminación fueron los problemas reproductivos y la presencia de abscesos, siendo el alojamiento colectivo el que presentó un mayor número. En conclusión, mantener a las

hembras en estos sistemas colectivos afecta negativamente su estado de salud y, por tanto, a su bienestar. Por el contrario, los alojamientos individuales provocaron concentraciones más bajas de haptoglobina y cortisol (a excepción de la jaula con plataforma), menos mortalidad en gazapos y menor número de conejas eliminadas. Esto supone un mejor estado sanitario y mayor bienestar, con lo que estos alojamientos serían más indicados para las conejas reproductoras.





**ABBREVIATIONS**

1AI	first artificial insemination
5P	fifth parturition
aa	amino acid
APP	acute phase protein
<i>attB</i>	attachment site of bacteriophage
CC	clonal complex
CFH	complement factor H
CFU	colony-forming unit
cm	centimetre
COL	collective
CRISPR	clustered regularly interspaced short palindromic repeats
CV	coefficient of variability
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindol
DLV	double locus variant
DM	dry matter
DNA	deoxyribonucleic acid
DPBS	dulbecco's phosphate-buffered saline solution
dpp	days post-partum
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
<i>egc</i>	enterotoxin gene cluster
FITC	fluorescein isothiocyanate
g	gram
h	hour
H/L	heterophil/lymphocyte ratio
HD	higher and deeper
HPA	hypothalamic–pituitary–adrenal
HV	high virulence strains
IEC	immune evasion cluster
kb	kilo base
L	litre
LV	low virulence strains
MGE	Mobile genetic element
min	minute
mL	millilitre
MLST	multilocus sequence typing
mM	millimolar
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

## Abbreviations

MSCRAMM	Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules
MSSA	Methicillin-sensible <i>Staphylococcus aureus</i>
NETs	neutrophil extracellular traps
ng	nanogram
nM	nanomolar
o/n	over night
°C	degrees Celsius
OD <sub>(nm)</sub>	optical density at a given wavelength (nm)
ORF	open reading frame
<i>P</i>	<i>P-value</i>
pb	pairs of bases
PCR	polymerase chain reaction
PF	platform
PFGE	Pulsed Field Gel Electrophoresis
PMN	polymorphonuclear leukocytes
PSM	Phenol Soluble Modulin
PV	polyvalent
PVL	Panton-Valentine Leucocidin
RAPD	Randomly Amplified Polymorphic DNA
RFLP	restriction fragment length polymorphism
RNB	rabbit neutrophil buffer
rpm	revolutions per minute
s	second
Saint	<i>Staphylococcus aureus</i> bacteriophage
SaPIs	<i>Staphylococcus aureus</i> Pathogenicity Islands
SCC <sub>mec</sub>	chromosomal cassette <i>mec</i>
SLV	single locus variant
ST	sequence type
TNFR	tumour necrosis factor receptor 1
TR	traditional
TSA	tryptic soy agar
TSB	tryptic soy broth
U	international units
UV	ultra violet
µg	microgram
µL	microliter
µm	micrometre
µM	micromolar





## CONTENTS

I- INTRODUCTION .....	3
1.1. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	3
1.1.1. General information .....	3
1.1.2. Clinical and livestock relevance .....	4
1.1.3. Characterization of <i>S. aureus</i> strains .....	5
1.1.4. Pathogenesis of <i>S. aureus</i> .....	7
1.1.5. Virulence factors .....	9
1.1.6. <i>Staphylococcus aureus</i> bacteriophages .....	13
1.1.7. <i>Staphylococcus aureus</i> Pathogenicity Islands .....	15
1.1.8. MGE and evolution .....	16
1.2. Welfare and housing in rabbit production .....	18
1.2.1. History and current situation of livestock welfare .....	18
1.2.2. Factors affecting the welfare in rabbit production .....	20
1.2.3. Proposals to improve welfare .....	21
1.2.4. Welfare indicators in rabbits .....	24
II- OBJECTIVES .....	31
III- MATERIAL AND METHODS .....	37
3.1. Characterization of <i>S. aureus</i> isolates from rabbit farms .....	37
3.1.1. Sampling .....	37
3.1.2. Molecular typing .....	39
3.1.3. Multilocus Sequence Typing (MLST) .....	40
3.1.4. Complete genome sequencing .....	41
3.1.5. Prophage induction and titre .....	42
3.1.6. Detection of prophages by PCR .....	44
3.1.7. <i>In vitro</i> tests .....	44
3.1.8. <i>In vivo</i> characterization .....	46
3.1.9. Statistical analysis .....	48
3.2. Effect of different housing systems on health and welfare traits of commercial female rabbits .....	49
3.2.1. Animals and housings .....	49
3.2.2. Blood and Immune system assessments .....	54
3.2.3. Pathological studies .....	57

3.2.4. Microbiological studies .....	57
3.2.5. Statistical analysis .....	58
IV- RESULTS.....	63
4.1. Characterization of <i>S. aureus</i> isolates from rabbit farms.....	63
4.1.1. Genotypic characterization .....	63
4.1.2. Geographical distribution .....	69
4.1.3. Complete genome sequencing .....	71
4.1.4. Prophages in other isolates .....	79
4.1.5. Prophage activity.....	80
4.1.6. Haemolysis, coagulation and regulator genes .....	82
4.1.7. Analysis <i>in vivo</i> of the virulence.....	86
4.2. Effect of different housing systems on health and welfare traits of commercial female rabbits.....	88
4.2.1. Haematological parameters and hair cortisol results .....	88
4.2.2. Pathological studies .....	90
4.2.3. Microbiological analysis .....	98
V- DISCUSSION.....	103
5.1. Characterization of <i>S. aureus</i> isolates from rabbit farms.....	103
5.1.1. Genotypic characterization .....	103
5.1.2. Genome sequencing.....	107
5.1.3. Mobile genetic elements and adaptation to rabbit host.....	109
5.1.4. Virulence of the strains .....	112
5.2. Effect of different housing systems on health and welfare traits of commercial female rabbits.....	116
5.2.1. Haematological parameters and hair cortisol concentration between 1AI and 5P .....	116
5.2.2. Haematological parameters and hair cortisol concentration at 5P ...	117
5.2.3. Pathological results .....	119
5.2.4. Microbiological results.....	121
5.2.5. Group-housing and wild rabbits .....	123
5.2.6. Choosing the best housing .....	124
VI- CONCLUSIONS.....	129
VII- CONCLUSIONES .....	133
VIII- REFERENCES .....	139