

Abstrakt

Rozvoj a šíření antibiotické rezistence představuje jeden z nejzávažnějších medicínských problémů současnosti. Pokračující vzestup incidence karbapenem-rezistentních gramnegativních izolátů, které často postihují vážně stonající pacienty, je reálným důvodem k obavám. Celosvětová diseminace karbapenemáz je významně spojena s přenosem genů rezistence prostřednictvím mobilních genetických elementů a klonálním šířením epidemiologicky úspěšných kmenů.

Zaměřením této disertační práce je molekulárně-epidemiologická analýza gramnegativních karbapenemáza-pozitivních kmenů zachycených v nemocnicích na území České republiky.

Od roku 2015 byl v České republice zaznamenán signifikantní nárůst incidence karbapenemáza-pozitivních *Enterobacteriaceae* (CPE), převážně způsobený rozšířením enzymů OXA-48 a NDM. Podařilo se nám zmapovat první velké epidemické epizody a sporadické izoláty detekované v ČR. Výsledky studie zaměřená na enzymy OXA-48-like prokázaly, že plasmidy nesoucí gen *bla*_{OXA-48}, které byly identifikovány jako deriváty archetypálního IncL plazmidu původně detekovaného v Turecku, hrají hlavní roli v šíření enzymu OXA-48 v českých nemocnicích. Toto zjištění je ve shodě s výsledky publikací z ostatních zemí světa. Studie zabývající se NDM-pozitivními izoláty prokázala, že IncX3 enzymy představují hlavní faktor přispívající k šíření NDM-like enzymů v České republice. Zvyšující se počet NDM-pozitivních izolátů v ČR odpovídá celosvětově úspěšné diseminaci genů *bla*_{NDM}. *In vivo* horizontální genový přenos byl prokázán v případě 4 pacientů infikovaných nebo kolonizovaných izoláty s produkcí enzymu OXA-48 a u 3 pacientů nesoucích NDM-pozitivní izoláty. Pomocí výsledků celogenomové sekvenace bylo identifikováno několik nových variant mobilních genetických elementů nesoucích geny *bla*_{OXA-48} a *bla*_{NDM}.

Izoláty exprimující karbapenemázy GES-5 a IMI-2 jsou dosud detekovány v klinických vzorcích sporadicky. Nicméně, jejich lokalizace na mobilních genetických elementech by měl být výstražným signálem možné hrozící diseminace. Byly popsány první detekované izoláty *Enterobacter asburiae* produkujícího enzym IMI-2 a *Enterobacter cloacae* exprimujícího enzym GES-5, které byly identifikovány v roce 2016 v českých nemocničních zařízeních. Oba izoláty byly získány od pacientů bez předchozí cestovatelské anamnézy. Vzhledem k nejasnému zdroji původu, lze uvažovat o možném dosud neidentifikovaném zdroji těchto izolátů, který může hrát významnou roli v jejich nerozpoznaném šíření.

Karbapenemáza-pozitivní izoláty *Pseudomonas aeruginosa* jsou v posledních letech frekventně detekovány z klinických vzorků českých nemocnic. Byla zrealizována první národní surveillace, zahrnující podrobnou molekulárně genetickou typizaci, izolátů *P. aeruginosa* s produkcí karbapenemáz, které byly detekovány v roce 2015 napříč nemocnicemi v ČR. Naprostá většina izolátů disponovala genem *bla*_{IMP-7} a majoritní část patřila k sekvenčnímu typu ST357. Fylogenetická analýza prokázala blízkou příbuznost IMP-7 pozitivních izolátů detekovaných v různých geografických částech České republiky. Tato studie poukazuje na obrovský význam klonálního šíření epidemiologicky úspěšných kmenů *P. aeruginosa* v České republice.

Terapeutické možnosti infekcí způsobených multirezistentními gramnegativními bakteriemi se současnou produkcí karbapenemáz, jsou velmi omezené. Stále častěji jsou detekovány izoláty rezistentní téměř ke všem dostupným antibiotikům, což významně komplikuje léčbu. Je nutná komplexní intervence této problematiky. Striktní dodržování epidemiologických opatření a aktivní přístup jednotlivých států, stejně tak jako nadnárodních organizací, se jeví jako klíčové. Epidemiologická surveillance a molekulárně genetická analýza izolátů v postižených státech může signifikantně přispět k hlubšímu porozumění rychlého šíření karbapenemáz, poukázat na možné zdroje diseminace a důsledně zmapovat evoluci karbapenemáza-positivních izolátů, která může hrát významnou roli v šíření genů karbapenemáz.

Výsledky předkládané disertační práce jsou shrnuty v 5 publikacích, které byly publikovány v impaktovaných časopisech, jedna z uvedených prací je prvoautorská.