Abstrakt

Objev antibiotik a jejich následné klinické použití mělo obrovský prospěšný dopad na lidské zdraví. β-laktamová antibotika jsou považována za nejpoužívanější terapeutickou třídu antibakteriálních přípravků předepisovaných v humánní a veterinární klinické praxi kvůli jejich vynikajícímu bezpečnostnímu profilu a širokému antimikrobiálnímu spektru. β-laktamy procházejí od svého objevení neustálým vývojem, ke zlepšení vlastností, jako je účinnost, spektrum aktivity, farmakokinetické a bezpečnostní profily, a k zabránění vzniku rezistence. K rezistenci může dojít prostřednictvím mnoha mechanismů, zejména produkcí β-laktamáz a modifikací β-laktamových receptorů - penicilinových vazebných proteinů.

Odolnost bakteriálních patogenů vůči běžným antimikrobiálním terapiím a vznik bakterií rezistentních vůči více lékům v Česku znepokojivě roste. Pochopení mechanismů rezistence v klinických izolátech je zásadní pro návrh nových antibiotik a pro zlepšení detekčních technik. Nahlédnutí do genetického základu rezistence může také odhalit možnosti navrhování léčiv pro omezení šíření rezistence a boji proti organismům odolným vůči více lékům.

Tato disertační práce se zabývá různými tematickými výzkumy, počínaje vývojem β-laktamových antibiotik až po biochemii rezistence β-laktamových antibiotik, následně pokračuje publikacemi zaměřených na a) vývoj a validaci testů pro rychlou detekci aktivity karbapenemázy, b) validaci komerčního automatického programu pro detekci kmenů MRSA a c) molekulárně-epidemiologickými charakterizacemi gramnegativních karbapenemáza-pozitvních izolátů detekovaných v nemocnicích v České republice.

První studie porovnává účinnost testu hydrolýzy imipenemu a meropenemu pro detekci *Enterobacterales* a *Pseudomonas aeruginosa* produkujících karbapenemázy pomocí hmotnostního spektrometru MALDI-TOF. Validace potvrdila vysokou senzitivitu a specificitu obou testů na oba kmeny. Studie však ukázala, že pro vyšší senzitivitu detekce karbapenemáz je nutné přidání speciálních sloučenin.

Druhá studie popisuje první případ *Enterobacter asburiae* produkující IMI-2 identifikovaný v České republice v roce 2016. Izolát byl získán od pacienta bez předchozí hospitalizace a cestovní historie. Kmen postrádal zdroj původu, což naznačuje tiché šíření rezistence neznámými cestami.

Třetí studie charakterizuje NDM karbapenemázy izolované z *Enterobacterales* během epidemické epizody v roce 2016. Do té doby byl výskyt karbapenemáz typu NDM vzácný. Výsledky analýzy plazmidů ukázaly, že geny bla_{NDM} byly lokalizovány na plasmidech IncX3. Tyto plasmidy jsou hlavními faktory přispívajícími k šíření NDM enzymů v České republice. Kromě toho byly u dvou různých pacientů nalezeny dva odlišné kmeny produkující NDM, což naznačuje výskyt horizontálního přenosu genů. Tato zjištění naznačují, že producenti NDM karbapenemázy představují významnou obecnou hrozbu, zejména kvůli rychlému horizontálnímu přenosu pomocí IncX3 plazmidů.

Následující studie uvádí případ izolátu *Enterobacter cloacae* produkujícího VIM-1 a popis nového plazmidu kódujícího VIM-1. Do té doby byla četnost *Enterobacterales* s VIM karbapenemázou vzácná. Dosud bylo v České republice zjištěno jen několik sporadických případů, zatímco v Evropě se tento typ karbapenemázy poměrně často vyskytuje. Plazmidová analýza naznačuje, že tento plasmid typu ColE1 by mohl být vyvinut získáním transpozonu podobného *Tn*1721 nesoucího integron *In*110 kódující VIM-1. Toto zjištění podtrhuje důležitou roli mobilních genetických prvků v šíření těchto determinantů rezistence.

Poslední studie se zaměřuje na validaci komerčního automatického programu pro identifikaci MRSA pomocí MALDI-TOF hmotnostního spektrometru. Test ukázal 90% citlivost a 100% specificitu; opakovatelnost a reprodukovatelnost však byly vyhodnoceny jako nedostatečné. Na základě našich zjištění není tato metoda vhodná pro běžné použití v rutinní praxi.