

POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Mgr. Gabriely Novotné
vypracované v Mikrobiologickém ústavu Akademie věd ČR v Praze
na téma
**„Rezistence k makrolidům, linkosamidům a streptograminům
u koaguláza negativních stafylokoků“**

Předložená disertační práce je složena z rámcového textu obsahujícího literární úvod a diskusi, vlastní výsledky jsou prezentovány ve dvou článcích otištěných, jedné přijaté a jedné připravované publikace.

Velice pečlivě je na 25 stranách zpracován ÚVOD, obecně charakterizující koagulázanegativní stafylokoky (KNS) i jejich význam v klinické mikrobiologii, sledované skupiny antibiotik (makrolidy, linkosamidy a streptograminy = MLS) včetně jejich mechanismů rezistence a konečné frekvenci rezistencí kmenů KNS k MLS. V textu jsou použity hezky provedené obrázky struktur, vždy s příslušnou citací zdroje. Celý seznam literatury má rozsáhlý počet 205 položek, jen samotný úvod obsahuje 187 citací, včetně recentních prací z loňského roku.

Byly vytyčeny 4 náročné CÍLE práce a těm jsou věnovány vždy jednotlivé publikace. METODY a VÝSLEDKY jsou stručně popsány v úvodní straně ke každé publikaci, podrobně pak v rámci textu článků. Toto velice oceňuji, pro oponenta byl tento postup velice užitečný.

1. Rozšíření mechanismů rezistence k makrolidům a linkosamidům u methicilin rezistentních KNS v ČR a výskyt neznámého mechanismu rezistence k linkosamidům. Práce byla otištěna v časopise *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005; 49(8): 3586 – 3589. Autoři: Novotná, Adámková, Janata, Melter, Spížek. Fenotypově i genotypově byla sledována rezistence u 98 klinických izolátů KNS a byla potvrzena jejich heterogenita. U 10 izolátů *Staphylococcus haemolyticus* byl nalezen zcela nový rezistenční fenotyp, nasvědčující přítomnosti nového mechanismu.

2. Nová varianta proteinu streptograminové rezistence, Vga(A)_{LC}, ze *Staphylococcus haemolyticus* se změnou substrátové specificity směrem k linkosamidům. Práce byla otištěna v *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006; 50(12):4070 – 4076. Autoři: Novotná, Janata. U kmenů *S. haemolyticus* byly otestovány mechanismy nové rezistence k linkosamidům a bylo prokázáno, že mechanismus této rezistence je identický s tím, který byl popsán u rezistenčního proteinu Msr(A).

3. In vitro účinnost telithromycinu (TEL) a quinupristinu/dalfopristinu (Q/D) proti methicilin rezistentním KNS s definovaným rezistenčním genotypem. Práce byla přijata k otištění ve *Folia Microbiologica*, 2007. Autoři: Novotná, Spížek, Janata. Na 88 kmenech KNS, rezistentních k makrolidům a/nebo linkosamidům, byla zjišťována účinnost nových antibiotik TEL a Q/D. Byly zjištěny zajímavé výsledky, které závisely na použité metodě testování (diskový x E test).

4. Sekvenční analýza okolí rezistenčního genu *msr(A)* u *S. haemolyticus*. Data jsou připravována k otištění. K nejzajímavějším výsledkům patří potvrzení hypotézy, že multirezistentní kmeny *S. haemolyticus* mohou sloužit jako zdroj rezistence pro kmeny *S. aureus*, které jsou pro svou obvykle vyšší virulenci mnohem nebezpečnějším patogenem.

Velice oceňuji, že kromě kapitol DISKUZE, které jsou samozřejmě v jednotlivých publikacích, je v dizertační práci ještě shrnující diskuze ke všem výsledkům.

Zjištěné výsledky jsou velkým přínosem nejen z hlediska základního mikrobiologického výzkumu, ale především z pohledu klinické mikrobiologie.

Celá práce je i po formální stránce velice pečlivě zpracovaná. Přehledné desetinné řazení a názvy kapitol na každé straně umožňují snadnou orientaci v textu. Kromě výborných převzatých obrázků ilustrují práci i vlastní, velice názorné fotografie diskových difuzních testů a výsledků elektroforéz. Zvláště pak perfektní jsou názorná schémata uspořádání genů.

Na autorku mám jednu otázku:

V první práci (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2005) je v souboru studovaných kmenů zmiňováno i 5 kmenů *S. hominis*. Zajímalo by mne, jestli nebyly tyto kmeny dourčeny na poddruh. Podle našich zkušeností je z hlediska účinnosti antibiotik mezi dvěma poddruhy velký rozdíl, kdy izoláty *S. hominis* subsp. *novobiosepticus* jsou mnohem rezistentnější, než kmeny *S. hominis* subsp. *hominis*.

Závěr: postgraduální studentka prokázala velké tvůrčí schopnosti, oponovaná práce jednoznačně splňuje požadavky na doktorskou disertaci a doporučuji ji k obhajobě a k udělení akademického titulu Ph.D. (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.).

V Praze, 5. října 2007



RNDr. Petr Petráš, CSc.
vedoucí NRL pro stafylokoky,
CEM - SZÚ, Praha

Národní referenční laboratoř CEM
pro stafylokoky
STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV PRAHA