

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Plzni

AUTOREFERÁT DISERTAČNÍ PRÁCE

Molekulárně-epidemiologická analýza kmenů *Mycobacterium tuberculosis* izolovaných na území Plzeňského kraje včetně detailní charakterizace kmenů rezistentních na antituberkulotika

Molecular-epidemiological analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in the West-Bohemian Region of the Czech Republic including detailed characterisation of anti-tuberculosis drugs – resistant strains

MUDr. Jana Amlerová

Plzeň (2019)

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného doktorského studijního programu v biologii a medicíně obor Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie na Ústavu mikrobiologie LF UK v Plzni a FN v Plzni.

Uchazeč: MUDr. Jana Amlerová, Ústav mikrobiologie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc., Ústav epidemiologie

Školitel: doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D., Biomedicínské centrum, Ústav mikrobiologie

Oponenti:

1. doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc., 3. LF UK Praha Ústav laboratorní diagnostiky, Thomayerova nemocnice Oddělení klinické mikrobiologie
2. doc. MUDr. Filip Růžička, Ph.D., Masarykova univerzita Brno, Mikrobiologický ústav – Společná pracoviště s Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně – Lékařská fakulta

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací studijního programu Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie se koná

dne: v: hod.

Místo obhajoby:

Tato disertační práce vznikla za podpory grantu: Národní program udržitelnosti LO1503

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

Obsah

1	Úvod	10
2	Cíle práce	11
3	Materiál a metodika	11
3.1	Identifikace mykobakterií hmotnostní spektrometrií	11
3.2	Nepřímý průkaz TB metodami IGRA	11
3.3	Genotypizace <i>M. tuberculosis</i>	12
4	Výsledky	12
4.1	Identifikace mykobakterií hmotnostní spektrometrií	12
4.2	Nepřímý průkaz TB metodami IGRA	13
4.3	Genotypizace <i>M. tuberculosis</i>	13
5	Diskuse	13
5.1	Identifikace mykobakterií hmotnostní spektrometrií	13
5.2	Nepřímý průkaz TB metodami IGRA	13
5.3	Genotypizace <i>M. tuberculosis</i>	14
6	Závěr	16
7	Použitá literatura	17
8	Přehled publikační činnosti autora	33

Abstrakt

Tuberkulóza (TB) je kontagiózní infekční onemocnění, které představuje celosvětově velký epidemiologicko-klinický problém. Incidence TB se v různých oblastech světa výrazně liší, ale i země s nízkou incidencí se epidemiologii TB významně věnují. Ve světovém měřítku je TB jednou z priorit WHO, spolupráce probíhá na mezinárodní úrovni. Protože je TB tzv. sociální nemocí, patří země s vysokým výskytem mezi země rozvojové. Především v Africe situaci významně komplikuje koincidence TB a HIV. V rámci střední Evropy se incidence pohybuje na nízké úrovni, Česká republika patří mezi země s nejnižší incidencí vůbec. V posledních letech se u nás pohybuje incidence těsně pod pěti novými případy na 100 000 obyvatel za rok. Tato situace je mimo jiné také výsledkem vysoké úrovně surveillance TB a aplikací účinných epidemiologických opatření s oporou v legislativě.

Předkládaná dizertační práce se věnuje několika oblastem problematiky TB s hlavním zaměřením na moderní možnosti laboratorní diagnostiky a především na moderní metody molekulárně-epidemiologické analýzy. Obsahuje rešerši recentní odborné literatury týkající se molekulárně-genetické diagnostiky a tyto poznatky aplikuje na výběr nejvhodnější dostupné metody pro genotypizaci izolátů *Mycobacterium tuberculosis*, která by byla vhodná pro zavedení do praxe. Závěrem výzkumu je definování celogenomové sekvenace (WGS) jako metody volby pro molekulárně-epidemiologické analýzy výskytu a šíření TB. Součástí práce je uvedení přehledu známých genotypů *M. tuberculosis* včetně jejich geografického rozšíření a popsání principu stanovení těchto genotypů a jejich detekce. Ve výsledcích výzkumu souboru kmenů izolovaných od pacientů s TB na území ČR je popsána podrobná metodika použité metody WGS, vyhodnocení získaných údajů a přehled genotypů *M. tuberculosis*, které byly u těchto nemocných zachyceny. Tento postup je možné v budoucnu ve spolupráci s dalšími laboratořemi aplikovat na všechny izoláty získané na území ČR v určitém období. Tyto informace pak mohou vést k poznání způsobu šíření TB, okolností importu onemocnění a po příslušném vyhodnocení k zavedení účinných epidemiologických opatření.

Téma laboratorní diagnostiky TB je v dizertační práci zaměřeno na identifikaci metodou hmotnostní spektrometrie jako nejmodernějšího identifikačního postupu v mikrobiologii. Výsledky se opírají o vlastní výzkum a o výsledky mezinárodního výzkumu, kterého se FN Plzeň a Biomedicínské centrum LF UK Plzeň účastnily.

Diagnostika latentní tuberkulózy (LTB) nabývá v posledních letech na významu z důvodů epidemiologických (vyhledávání onemocnění u kontaktů s aktivní formou TB, dále u pacientů s oslabením buněčné imunity, tedy především pacientů před nebo na biologické léčbě preparáty typu blokátorů TNF alfa, a v neposlední řadě například u pacientů s primárním plicním onemocněním (nádory, cystická fibróza, intersticiální plicní procesy atd.). Diagnostika LTB je v práci prezentována zaměřením na metody IGRA. Tyto metody jsou v současnosti nejspolehlivějším způsobem detekce LTB. V práci jsou porovnány dvě dostupné metody – Quantiferon TB Gold Plus (QFT) a T-SPOT.TB. Výsledky jsou vyhodnoceny porovnáním obou metod a je navržen vhodný postup, jak a kdy každou z těchto metod volit v rutinní diagnostice.

Diagnostika a zejména epidemiologické analýzy TB prodělávají v posledních letech podobně jako celá mikrobiologie rychlý vývoj. Přesto ale stále jde o metody, které celé diagnostické spektrum doplňují, ale nenahrazují. Standardními postupy v diagnostice TB zůstávají klasické metody přímého průkazu (mikroskopie, kulti-vace). Je žádoucí moderní postupy plně využít, ale je nutné vědět, že hodnocení a interpretace výsledků mikrobiologických laboratorních metod jsou plně závislé na okolnostech onemocnění každého individuálního pacienta, jeho stavu a kontextu s dalšími nálezy.

Molecular-epidemiological analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in the West-Bohemian Region of the Czech Republic including detailed characterisation of anti-tuberculosis drugs – resistant strains

Summary

Tuberculosis (TB) is contagious infectious disease that embodies significant epidemiological and clinical problem worldwide. TB incidence differs considerably in various regions of the world but even the countries with low incidence engage strongly in epidemiology of TB. TB belongs to one of the priorities of WHO, cooperation in this matter takes place on a global scale. TB is a social illness; the countries with high occurrence of TB are classified as developing countries. Mainly in Africa, the situation is complicated by coexistence of HIV. Generally, Europe represents a region with low incidence of TB. The Czech Republic is a country with the lowest incidence in the world with less than five new cases per 100 000 inhabitants every year. This situation is among others result of high-level TB surveillance and effective application of epidemiological arrangements based in legislation.

This dissertation thesis examines several TB fields, mainly focused on modern opportunities of laboratory diagnosis and important modern methods of molecular-epidemiological analysis. It consists of review of recent literature related to this topic and application of gained knowledge on selection of the most suitable methods for genotyping of isolates *M. tuberculosis*, which would be fitting for putting into practice. Outcome of the thesis defines whole genome sequencing (WGS) as methods of choice for molecular epidemiological analysis of incidence and spreading of TB. Part of this thesis also represents overview of familiar genotypes *M. tuberculosis* including their geographical distribution and description of principle of designation of these genotypes and their detection. In the results section, research of strains group isolated from patients with TB from the Czech Republic are described using WGS, appraisal of gained data and summary of genotypes that were present by infected patients. This method will be available to apply to all isolates obtained in the Czech Republic during given time period, assuming other laboratories cooperate in the future. This information can lead to discover a way of TB spreading and how it can be imported from abroad, which could lead to implementing effective epidemiologic arrangements.

In this thesis, the topic of laboratory diagnostics of TB is focused on identification through mass spectrometry that belongs to the modernist ways of identifications in microbiology. The results derive from separate research and international research, that FN Plzeň and Biomedical Center LF UK Plzeň took part in.

In recent times, the importance of latent tuberculosis (LTB) diagnosis is raising due to searching of people with contact with active TB and also in patients with weakened cell-mediated immunity, i.e. patients before or during immunotherapy (treatment on base of antiTNF alfa). Last but not least, patients with primary pulmonary disease (tumors, cystic fibrosis, interstitial pulmonary process etc.). Diagnosis of LTB is in the paper presented by IGRA methods that are currently the most reliable way to detect LTB. The thesis compares two methods (Quantiferon TB Gold Plus and T-SPOT.TB). There is a comparison of both methods and there is described how, when and which one to use for routine diagnosis.

Similarly, to other fields of microbiology, diagnosis and epidemiological analysis of TB in particular develop lately very quickly. However, these methods are still only additional to the complete diagnostic spectrum they do not replace it. Standard methods in diagnosis of TB remain classic methods like microscopy and cultivation. It is appropriate to fully utilized modern methods; nonetheless, the evaluation and interpretation of result of any microbiological laboratory method are dependent on circumstances of disease of individual patient, his condition and context with other findings.

1 Úvod

Bakterie druhů komplexu *Mycobacterium tuberculosis* jsou bakterie způsobující onemocnění tuberkulózu. Nejčastěji izolovaným druhem tohoto komplexu u nemocných tuberkulózu je *M. tuberculosis*. Tuberkulóza má velmi dlouhou dramatickou historii a i v současnosti je závažným epidemiologickým problémem. Tuberkulóza je ve světě příčinou úmrtí dvou až tří miliónů lidí za rok, třetina lidské populace si nese tuto bakterii ve svém organismu (WHO 2018). *M. tuberculosis* je zvláštní svými vlastnostmi, patogenní a epidemiologickou charakteristikou.

Právě z důvodu masivního rozšíření tohoto onemocnění hledá WHO ve spolupráci s jednotlivými státy možnosti a cesty, jak výskyt tohoto onemocnění regulovat, zajistit adekvátní účinnou léčbu i v méně ekonomicky rozvinutých zemích a jak snížit i riziko jeho šíření.

Základní podmínkou omezení výskytu tuberkulózy je diagnostika nemocných. Z laboratorního hlediska je zásadní metodou přímý průkaz tuberkulózního agens ve vzorku klinického materiálu mikroskopicky a kulturačně. Přímý průkaz vhodně doplňuje molekulárně genetické vyšetření, v rutinní praxi nejčastěji na principu PCR. Přímý průkaz je jednoznačným důkazem správné diagnózy, izolace kmene kultivací umožňuje jeho další zkoumání z hlediska přesné identifikace, stanovení citlivosti a stanovení epidemiologických charakteristik. V některých případech přímá diagnostika z různých důvodů není možná. Proto lze využít i metody nepřímého průkazu, ovšem pouze s omezeným dosahem. Protilátková odpověď u tuberkulózy není z diagnostického hlediska zásadní, využívá se detekce imunity buněčné, a to detekce specifické reaktivity B-lymfocytů. Starší z této skupiny metod je tzv. tuberkulinový kožní test (TST) využívající purifikovaný proteinový derivát. Tato metoda je levná, ale méně spolehlivá než moderní metody tzv. IGRA (interferon gama release assay). IGRA metody využívají zjištění produkce interferonu gama lymfocyty senzibilizovanými specifickými tuberkulózními antigeny, a to buď metodou ELISA, nebo spotovou analýzou. Nepřímý průkaz je jediným způsobem, jak prokázat latentní formu onemocnění.

Kromě správné a rychlé diagnostiky tuberkulózy a její léčby má v otázce jejího výskytu a šíření také zásadní význam epidemiologická surveillance. Aktivní vyhledávání nemocných, jejich dispenzarizace a dohledávání kontaktů s potvrzenými onemocněními zajišťuje kontrolu nad výskytem tuberkulózy. Bohužel toto je možné především ve vyspělých státech, kde je úroveň zdravotnictví i epidemiologie a hygieny na vysoké úrovni. Epidemiologická intervence a poznání mechanismů šíření tuberkulózy prodělává v posledních letech obrovský vývoj především díky rozvoji a zdokonalování molekulárně biologických technik. Této problematice se věnuje tato dizertační práce.

Výzkum prezentovaný v této dizertační práci se týkal jednak zmapování jednotlivých metod molekulárně-epidemiologické typizace kmenů *M. tuberculosis* a dále jejich možnosti aplikace do rutinní praxe. Další fází výzkumu byla analýza kmenů izolovaných na území České republiky z hlediska molekulární epidemiologie, jejich zařazení do genetických linií a jejich charakterizace z hlediska přítomnosti mutací genů odpovědných za rezistenci k antituberkulotikům.

2 Cíle práce

1. Provést rešerši literatury týkající se molekulárně-genetické diagnostiky v detekci *M. tuberculosis* a související problematiky.
2. Popsat možnosti moderní metody identifikace mykobakterií pomocí hmotnostní spektrometrie.
3. Zanalyzovat dvě dostupné metody IGRA v návaznosti na průkaz latentní tuberkulózy a na možnosti využití v diagnostice tuberkulózy.
4. Vypracovat přehled známých genotypů *M. tuberculosis* včetně jejich geografického rozšíření, popsat princip stanovení těchto genotypů a jejich detekce.
5. Stanovit nejvhodnější dostupnou metodu pro genotypizaci izolátů *M. tuberculosis*, která by byla vhodná pro zavedení do praxe.
6. Na základě této metody zpracovat analýzu souboru vybraných izolátů *M. tuberculosis* izolovaných na území ČR.

3 Materiál a metodika

Problematika byla rozdělena do tří oblastí. První byla zaměřena na identifikaci mykobakterií metodou hmotnostní spektrometrie a její zavedení do rutinního provozu. Druhá část se týkala nepřímého průkazu infekce *M. tuberculosis*, metodami IGRA. Třetí část byla věnována již samotné genotypizaci izolátů *M. tuberculosis*.

3.1 Identifikace mykobakterií hmotnostní spektrometrií

Bylo testováno 30 izolátů *Mycobacterium* spp. Druhá identifikace byla provedena biochemickými testy, genovými sondami a sekvenací genu pro 16S rRNA. Identifikace MALDI-TOF hmotnostní spektrometrií probíhala s využitím extrakce pomocí silikátových kuliček. Identifikace kmene sekvenací genu pro 16S rRNA byla považována za referenční metodu.

3.2 Nepřímý průkaz TB metodami IGRA

Bylo vyšetřeno celkem 284 pacientů. Odběry vzorků pro obě metody byly provedeny z jedné venepunkce nebo v odstupu maximálně 14 dní (průměr 3,09 dne). Do souboru byli zařazeni pacienti s různými diagnózami, včetně pacientů před nebo na biologické léčbě (n=89), pacientů po kontaktu s tuberkulózou (n=42), pacientů s primární plicní malignitou (n=9) a pacientů s bakteriologicky ověřenou tuberkulózou (n=12). Vzorky byly vyšetřeny dvěma metodami (QuantiFERON®-TB Gold (QFT) a T-SPOT.TB. Hodnocení výsledků probíhalo podle doporučení výrobců jednotlivých souprav. Shoda obou metod byla vyhodnocena Cohenovým kappa po vyřazení neurčených výsledků v metodě QFT.

3.3 Genotypizace *M. tuberculosis*

V průběhu této části dizertační práce bylo cílem najít optimální metodu pro genotypizaci izolovaných kmenů *M. tuberculosis* z hlediska proveditelnosti, ekonomické dostupnosti a přesnosti. Během několika let provádění výzkumu byly zpracovány klinické izoláty různými metodami podle jejich dostupnosti v daném čase. Kmeny byly izolovány z klinického materiálu kultivací po dekontaminaci (metodou N-acetyl-L-cystein, za použití 4% roztoku NaOH) v automatickém systému Bactec MGIT, resp. kultivací na vaječných půdách. Identifikace byla provedena imunochromatografickým testem (MGIT TBc Identification Test – průkaz MPT 64) do komplexu *M. tuberculosis* a dále průkazem niacinu a testem TCH do druhu. Citlivost k základním AT byla stanovena v automatickém systému Bactec MGIT a ověřena porovnávací metodou dle Canettiho na vaječných půdách. U rezistentních kmenů byla stanovena citlivost ke druhé řadě AT a ATB diluční metodou MIC v mikrotitračních destičkách. V první fázi výzkumu byla použita metoda stanovení IS6110. Dále byla vyzkoušena metoda MIRU-VNTR.

Jako poslední byla prováděna metoda WGS (extrakce DNA pomocí pufru Tris-HCl/EDTA, příprava knihovny soupravou Nextera XT Library preparation kit, pro amplifikaci a sekvenaci sekvencí 600 bp použita platforma Illumina MiSeq platform za použití reagenčního kitu MiSeq v3 600-cycle, odstranění sekvencí s nízkou kvalitou systémem Trimmomatic). Sekvence byly porovnány s referenčním kmenem *M. tuberculosis* H37Rv (GenBank accession NC_000962.3) na základě variability v SNP. Vyhodnocení proved bioinformatik. Spoligotypy a mutace v genech související s rezistencí vůči antibiotikům byly detekovány nahráním párovaných koncových čtení do databáze pro vyhodnocení genotypů a známých markerů rezistence z dodaných surových dat (TB Profiler, 2019). Pro analýzu WGS byl vybrán soubor 40 izolátů, zastoupeny izoláty citlivé k základním AT, izoláty rezistentní s různým stupněm rezistence, dále izoláty od nemocných s místem původu v zemích s vyšším výskytem TB a pro srovnání i kmeny od nemocných s místem narození v ČR (16 ČR, 14 Rumunsko, 3 Slovensko, 3 Vietnam, 2 Bulharsko, 1 Lotyšsko, 1 Ukrajina).

4 Výsledky

4.1 Identifikace mykobakterií hmotnostní spektrometrií

Pomocí MALDI-TOF hmotnostní spektrometrie byly správně identifikovány všechny izoláty *Mycobacterium* spp. (hodnota skóre 1,461 – 2,168). Jednalo se o druhy *M. tuberculosis* (n= 5), *M. kansasii* (n=5), *M. avium* (n=6), *M. intracellulare* (n=3), *M. xenopi* (n=3), *M. goodii* (n=1), *M. abscessus* (n=1), *M. kumamotoense* (n=2), *M. mantii* (n=1), *M. lentiflavum* (n=1), *M. fortuitum* (n=1), *M. scrofulaceum* (n=1). Závěrem je, že identifikace hmotnostní spektrometrií je vhodná k rutinní identifikaci *Mycobacterium* spp. v laboratořích, kde již je tato metoda zavedena pro konvenční identifikaci mikrobů.

4.2 Nepřímý průkaz TB metodami IGRA

Shoda ve výsledcích obou metod byla v 81,3 %, což odpovídá hodnocení indexem Cohenovým $kappa$ 0,72 (podle Landise – Kocha hodnoceno jako shoda značná.). Pro správnou interpretaci IGRA je při rozporu výsledku jedné z metod s dalšími nálezy u pacienta (klinický stav, zobrazovací metody apod.) vhodné výsledky konfirmovat provedením druhé metody.

4.3 Genotypizace *M. tuberculosis*

Celkem bylo identifikováno 27510 SNP. Byl vytvořen fylogenetický strom a zpracován genotypový profil včetně mutací. Dva izoláty byly zařazeny do linie 1, pět izolátů do linie 2 (genotyp Beijing) a 33 do linie 4. Země původu pacienta neměla vztah ke genotypu. Jeden kmen byl klasifikován do dvou různých spoligotypů (4.8 a 4.1.2.1), toto bylo ověřeno opakovanou sekvenací se stejným výsledkem. Po manuální kontrole bylo zjištěno, že izolát patří do spoligotypu 4.8 (specifický SNP G3836739A). Na základě tohoto výsledku jsme informovali kurátory databáze. Byl porovnáván genotypový a fenotypový profil izolátů z hlediska rezistence k AT a ATB. Fenotypový profil byl stanoven pro streptomycin (rezistence u 12 izolátů), izoniazid (rezistence u 11 izolátů), rifampicin (rezistence u 7 izolátů), ethambutol (rezistence u 6 izolátů) a pyrazinamid (rezistence u 5 izolátů). Genomická rezistence byla prokázána u 32/40 (80%) izolátů (minimálně pro jedno AT). Rezistence ke streptomycinu byla 9/40 (23%), izoniazidu 8/40 (20%), rifampicinu 4/40 (10%), ethambutolu 4/40 (10%), pyrazinamidu 2/40 (5%), amikacinu 1/40 (2.5%), capreomycinu 1/40 (2.5%), kanamycinu 2/40 (5%) a ethionamidu 1/40 (2.5%).

5 Diskuse

5.1 Identifikace mykobakterií hmotnostní spektrometrií

Hmotnostní spektrometrie se jako identifikační metoda využívá především pro netuberkulózní druhy, jako metoda spolehlivá, rychlá a ekonomicky výhodná (zejména pro pracoviště, kde je k dispozici technické vybavení i pro jiné účely). Ústav mikrobiologie se podílel na mezinárodní studii, která výhody této metody prokázala. V poslední době se provádějí studie zaměřené na možnost detekce rezistence *M. tuberculosis* touto metodou. Tento výzkum je v začátcích, v případě úspěchu by znamenal další významný posun v diagnostice především v rutinních laboratořích.

5.2 Nepřímý průkaz TB metodami IGRA

Nepřímý průkaz je jedinou možnou metodou detekce latentní TB, metodou volby je průkaz buněčné složky imunity, protilátková odpověď je u TB nespolehlivá. Zavedení metod IGRA znamenalo velký pokrok v této oblasti. Metoda QFT je mnohem častěji využívána kvůli jednoduššímu provedení, menší náročnosti na personální i technické vybavení. Metoda T-SPOT.TB je ovšem senzitivnější. Podle našich zkušeností se v praxi ukazuje jako výhodný postup využívat metodu QFT jako screeningovou. V případě neurčitých výsledků, nebo výsledků nejednoznačně interpretovatelných v souvislosti s hodnotou cut off i s klinickými a dalšími nálezy u pacienta se osvědčila

konfirmasi metodou T-SPOT.TB. Interpretace komplexního výsledku IGRA je tak mnohem přesnější a je validním přínosem do diagnostiky TB.

5.3 Genotypizace *M. tuberculosis*

Pro epidemiologické účely se stává v posledních letech klíčovou právě genotypizace izolovaných kmenů od konkrétních pacientů. Pomocí ní lze stanovovat dynamiku přenosu tohoto onemocnění včetně zdroje infekce a způsobu přenosu, případně i výjimečné případy laboratorní zkřížené kontaminace. Významnosti tato problematika nabývá v době, kdy sílí migrace obyvatel ze zemí s vysokým výskytem TB.

Genotypizace TB se již stala hlavní součástí celosvětového programu kontroly TB koordinovaného WHO. V některých rozvinutých zemích (např. Velká Británie) byla implementována Národní služba genotypizace TB (NTGS) (NHS England, 2015). WGS-NGS je jedním z nejlepších nástrojů pro tyto účely.

Na základě podrobných epidemiologických charakteristik lze předpokládat vývoj jednak samotné incidence TB, ale také rozšíření rezistentních kmenů. Pak je možné na základě těchto znalostí tvořit účinné strategie epidemiologických opatření a např. postup a metody pro vyšetřování cizinců v rámci státu i Evropy.

WGS-NGS je vhodná pro sledování *M. tuberculosis* především kvůli jeho pomalému růstu a minimální genomické diverzitě. Tato metoda umožní relativně rychlé stanovení jak rezistence vůči antibiotikům, tak zjištění informací způsobu přenosu a nákazy. Lze předpokládat, že během dalšího vývoje a výzkumu budou dostupné i testy WGS pro detekci mutací rezistence a genotypizace přímo ze vzorků klinického materiálu.

Z několika důvodů je správně standardními postupy doporučeno interpretovat molekulárně genetické metody, ať detekce mutací rezistence nebo jakékoliv jiné, vždy současně s provedením fenotypových metod. U testování citlivosti to může být např. z důvodu heterogenity izolátů, přítomnosti několika kmenů současně, dále např. neexprimovaných genů rezistence. WGS přispívá k diagnostice kromě rozšíření detekčních možností také výrazným zkrácením diagnostické doby, tedy první orientace v informaci o izolovaném kmeni. To má bezprostřední dopad na rychlost a správnost zahájení léčby i epidemiologických šetření a opatření. Definitivní výsledek následuje pak s odstupem po confirmaci s fenotypovou metodou.

Výzkum výše zmíněného souboru potvrdil paralelu s dosavadními publikovanými výsledky v jiných výzkumech. Testované kmeny byly rozloženy do několika linií, což odpovídá předpokladu, že se kmeny na území střední Evropy šíří z mnoha geografických oblastí. Nejvíce kmenů (n 27) patřilo k linii T s rovnoměrným rozložením ve světě a maximem v Evropě. Linie Beijing, která je považována za epidemiologicky nejzávažnější z hlediska vysoké patogenity a vysoké rezistence, byla zaznamenána u 5 kmenů. Tato linie má vysokou prevalenci v Asii a Rusku. Linie Haarlem vyskytující se převážně v Evropě, byla zachycena překvapivě jen u jednoho kmene, českého pacienta.

Některé studie se věnovaly myšlence, zda se určité genotypové linie liší patogenitou, nebo zda jejich zastoupení závisí i na jiných faktorech. Z jejich výsledků vyplývá, že

dvě linie Indo-oceanic (1) a East-African Indian (3) statisticky významně predisponují ke vzniku výlučně extrapulmonárních forem TB, bez ohledu na další faktory, jako jsou rasa, HIV status, pohlaví a věk. U linie East-African Indian (genotyp CAS) totéž prokázala italská studie (Lari et al. 2009). Linie East Asian (2) genotyp Beijing, tedy genotyp s vysokou patogenitou a vysokou mírou rezistence, se pojí především s plicní formou TB, která je nejsnadněji přenositelná mezi lidmi. Proto jsou lepší podmínky k šíření a vývoji tohoto genotypu, než např. u linie 1 a 3. Tyto výzkumy předurčují další možnosti sledování TB linií z hlediska patogenity a dopadu na pacienta. V našem souboru tyto rozdíly prokázány nebyly kvůli malému počtu kmenů.

Čtyři kmeny vyšetřovaného souboru vykazovaly rezistenci typu MDR (10 %), výskyt rezistence byl rozložen mezi různé klady a linie. Výskyt MDR kmenů v rámci ČR se v posledních letech udává mezi 1 a 3 %. Vyšší počet MDR kmenů v našem souboru je důsledkem nereprezentativního složení souboru z hlediska zastoupení typů pacientů pozitivních na TB na území ČR. Fylogenetický strom byl vytvořen na základě přístupu založeného na SNP, tento způsob může být použit jako standard pro generování fylogeneze. Ve velkých studiích (např. v letech 2010–2013 v Minsku) bylo prokázáno, že MDR a XDR kmeny náleží především ke genotypu Beijing. Předpokládá se, že MDR typ rezistence pacient získá většinou přímou nákazou již rezistentním kmenem. Na rozdíl od typu rezistence XDR, kdy se se stejnou pravděpodobností rezistence k AT a ATB druhé řady vyvine de novo během léčby, především ve skupině fluorochinolonů.

V posledních letech právě díky zavedení WGS do praxe se objevují studie zabývající se případy outbreaků TB a typizací kmenů *M. tuberculosis* v nich zachycených. Ve Francii v letech 2017–2018 proběhl outbreak infekcí TB způsobený genotypem Beijing celkem u 14 osob, kdy bylo pomocí WGS potvrzeno, že se jedná o stejný kmen (klastery). Folkvarsdén et al. popisují outbreak TB v Dánsku způsobený specifickým klastrem, který se s vysokou incidencí vyskytuje ve Skandinávii. Sledovali a popsali jeho šíření v letech 1992–2014 detekcí a porovnáním SNP, RFLP a MIRU-VNTR. Roetzer et al. využili WGS k analýze outbreaku TB (86 izolátů v sedmi klastrech a 36 unikátních profilech SNP) způsobeným genotypem Haarlem v letech 1997–2010 v SRN. V této studii také potvrdili, že WGS představuje v současné době nejpřesnější nástroj genotypizace *M. tuberculosis*, protože výsledky původní genotypizace konvenčními metodami byly zásadně přehodnoceny po přetestování WGS.

V některých případech se může objevit infekce TB smíšená, tedy způsobená více než jedním kmenem. Stejně jako reinfekce se toto častěji vyskytuje v zemích s vysokou incidencí TB, např. v Africe, v Asii. Vysoká četnost reinfekcí se také vyskytuje v souvislosti s pozitivitou HIV. Bylo prokázáno, že vzhledem k vysoké stabilitě genomu *M. tuberculosis* se u relapsů infekce, na rozdíl od reinfekcí, nevyskytují (resp. v minimální míře) variace SNP ve smyslu inzercí nebo delecí.

6 Závěr

V dizertační práci bylo zpracováno hlavní téma – molekulárně genetická analýza *M. tuberculosis* včetně stanovení vhodné metody pro genotypizaci patientských kmenů pro epidemiologické účely a případně detekci mutací zodpovědných za rezistenci *M. tuberculosis* pro účely epidemiologické i klinické – WGS. Byla zpracována i vedlejší témata – možnost identifikace mykobakterií metodou hmotnostní spektrometrie a dále analýza svou dostupných metod na principu IGRA a jejich využití v klinické diagnostice.

Výsledek předloženého výzkumu by se mohl stát základem pro ustanovení systematické genotypizace všech izolátů *M. tuberculosis* izolovaných od pacientů v České republice. Volba metody WGS je předurčena minimální genetickou diverzitou *M. tuberculosis*. Při postupném zavádění genotypizace v této oblasti by měly být priority zaměřené na rezistentní, resp. především MDR izoláty, a dále pak na izoláty od osob ze zemí původu mimo ČR, resp. zejména ze zemí s vysokým výskytem TB. Provádění této molekulárně-epidemiologické charakteristiky povede k přesnému zmapování situace ve smyslu šíření jednotlivých genotypů TB, tedy ke zjištění, zda na území ČR kolují podobné kmeny, nebo zda jsou sem zavlečány kmeny z jiných geografických oblastí. Dále se touto analýzou jednoznačně ozřejmí vzájemné nákazy pacientů, kteří byli v kontaktu s TB nemocným, tedy šíření TB v okolí nemocného. A v neposlední řadě tato typizace umožní odlišení reinfekce a relapsu původní nevyhojené infekce TB.

Molekulárně-genetická analýzy samozřejmě představuje určité ekonomické i provozní náklady. Ty se ale v dlouhodobém horizontu zcela jistě vyplatí, protože na základě tohoto poznání může stát prostřednictvím vyhlášek regulovat a cíleně organizovat epidemiologickou problematiku, tzn. očkovací strategii, stupeň karanténních opatření, vyhledávání rizikových osob atd. Výsledky tohoto typu analýzy umožňují také srovnávací analýzy mezi státy v rámci Evropy i světa. WGS je pro tento účel jednoznačně metodou volby. Sekvenování *M. tuberculosis* v celých genomech umožňuje diferencovat izoláty s mnohem větším rozlišením.

WGS může zlepšit molekulární epidemiologický dohled, kontrolu i léčbu TB, ale i jiných infekčních nemocí, např. invazivních infekcí způsobených meningokoky. Implementace WGS do laboratoří bude podpořena dalšími výzkumy, dostupností nových výkonných typů sekvencerů, levnějším provozem a také vývojem bioinformatiky.

7 Použitá literatura

1. Ahmed MM, Velayati AA, Mohammed SH, 2016. Epidemiology of multidrug-resistant and totally drug resistant tuberculosis in Middle East countries. *Int J Mycobacteriol.* 5:249–256
2. Alexander KA, Laver PN, Michel AL, Williams M, van Helden PD, Warren RM, et al., 2010. Novel *Mycobacterium tuberculosis* complex pathogen, *M. mungi*. *Emerg Infect Dis.* [online]. 16(8):1296-1299 [cit. 5.9.2018], Dostupné z: DOI: 10.3201/eid1608.100314
3. Ansorge WJ, 2016. Next Generation DNA Sequencing (II): Techniques, Applications. *Next Generat Sequenc & Applic Si:* 005, ISSN:2469-9853
4. Aranaz A, Cousins D, Mateos A, Domínguez L, 2003. Elevation of *Mycobacterium tuberculosis* subsp. caprae Aranaz et al. 1999 to species rank as *Mycobacterium caprae* comb. nov., sp. nov., *Int J Syst Evol Microbiol.* Nov;53(Pt 6):1785-9
5. Arbex MA, Varella MCL, de Siqueira HR, de Mello FAF, 2010a. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: First line drugs. *J bras pneumol.* Sep-Oct;36(5):626-40. ISSN 1806-3713
6. Arbex MA, Varella MCL, de Siqueira HR, de Mello FAF, 2010b. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs.. *J bras pneumol.* Sep-Oct;36(5):641-56. ISSN 1806-3713
7. Baker L, Brown T, Maiden MC, Drobniewski F, 2004. Silent Nucleotide Polymorphisms and a Phylogeny for *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Infect Dis.* [online]. 10(9):1568-1577. [cit. 15.5.2018], Dostupné z: DOI:10.3201/eid1009.040046
8. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Um KS, Wilson T, Collins D, de Lisle G, Jacobs WR Jr, 1994. InhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*, *Science.* [online]. Jan 14;263(5144):227-30. [cit. 10.4.2018], Dostupné z: DOI: 10.1126/science.8284673
9. Barnes PF, Cave MD, 2003. Molecular Epidemiology of Tuberculosis, *N Engl J Med.* [online]. 349:1149-1156. [cit. 10.4.2018], Dostupné z: DOI: 10.1056/NEJMra021964
10. Baron S, 1996. Medical Microbiology. 4. vydání, Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. ISBN-10: 0-9631172-1-1
11. Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, Romero DA, Horvath P, 2007. "CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes". *Science* [online]. 315(5819): 1709–1712. [cit. 10.3.2018], Dostupné z: DOI: 10.1126/science.1138140
12. Belanger AE, Besra GS, Ford ME, et al., 1996. The embAB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Oct 15, 93(21):11919-11924
13. Bifani P, Moghazeh S, Shopsis B, Driscoll J, Ravikovitch A, Kreiswirth BN, 2000. Molecular Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv/Ra Variants: Distinguishing the Mycobacterial Laboratory Strain. *J Clin Microbiol.* 38(9):3200-3204.
14. Bigi F, Caimi KC, Golby P, Hinds J, Cataldi A, Gordon SV, Romano MI, 2005. Identification of genetic markers for *Mycobacterium pinnipedii* through genome analysis.

- FEMS microbiology letters* [online]. 248(2), 147-152 [cit. 3.6.2016]. Dostupné z: DOI: 10.1016/j.femsle.2005.05.034. ISSN 03781097.
15. BioLib Biological Library, 2016 [online]. **BioLib**, z. s. [cit. 3.8.2016]. Dostupné z: <http://www.biolib.cz/cz/taxonposition/id652871/>
 16. Blouin Y, Hauck Y, Soler C, et al., 2012. Significance of the identification in the Horn of Africa of an exceptionally deep branching *Mycobacterium tuberculosis* clade. *PLoS One*. [online]. 7(12):e52841. [cit. 3.4.2019]. Dostupné z: DOI: 10.1371/journal.pone.0052841
 17. Böddinghaus B, Rogall T, Flohr T, Blöcker H, Böttger EC, 1990. Detection and identification of mycobacteria by amplification of rRNA. *J Clin Microbiol*. 28(8):1751-1759
 18. Borsuk S, Newcombe J, Mendum TA, Dellagostin OA, McFadden J, 2009. Identification of proteins from tuberculin purified protein derivative (PPD) by LC-MS/MS. *Tuberculosis (Edinb)*. [online]. Nov;89(6):423-30. [cit. 10.4.2018], Dostupné z: DOI: 10.1016/j.tube.2009.07.003
 19. Braun MS, 2017. Sequencing-by-Synthesis: Explaining the Illumina Sequencing Technology. [online] BiteSizeBio [cit. 04-07-2017] Dostupné z: <http://bitesizebio.com/13546/sequencing-by-synthesis-explaining-the-illumina-sequencing-technology/>
 20. Brosch R, Philipp WJ, Stavropoulos E, Colston MJ, Cole ST, Gordon SV, 1999. Genomic Analysis Reveals Variation between *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv and the Attenuated *M. tuberculosis* H37Ra Strain. *Infect Immun*. 67(11):5768-5774.
 21. Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C et al., 2002. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 3684-3689
 22. Brown T, Nikolayevskyy V, Velji P, Drobniewski F, 2010. Associations between *Mycobacterium tuberculosis* strains and phenotypes. *Emerg Infect Dis*. [online]. 16:272-280. [cit. 4.7.2017] Dostupné z: DOI: 10.3201/eid1602.091032
 23. Brown AC, Bryant JM, Einer-Jensen K, Holdstock J, Houniet DT, Chan JZ, Depledge DP, Nikolayevskyy V, Broda A, Stone MJ, Christiansen MT, 2015. Rapid whole genome sequencing of *M. tuberculosis* directly from clinical samples. *J Clin Microbiol*. [online]. 53(7):2230-7. [cit. 28.5.2019] Dostupné z: DOI: 10.1128/JCM.00486-15
 24. Bryant JM, Schürch AC, van Deutekom H, Harris SR, de Beer JL, de Jager V, Kremer K, van Hijum SA, Siezen RJ, Borgdorff M, Bentley SD, Parkhill J, van Soolingen D, 2013a. Inferring patient to patient transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from whole genome sequencing data. *BMC Infect Dis*. [online]. Feb 27;13:110. [cit. 29.5.2019] Dostupné z: DOI: 10.1186/1471-2334-13-110.
 25. Bryant JM, Harris SR, Parkhill J, et al., 2013b. Whole-genome sequencing to establish relapse or re-infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective observational study. *Lancet Respir Med*. [online]. 1(10):786-792. [cit. 29.5.2019] Dostupné z: DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70231-5
 26. Brudey K, Driscoll JR, Rigouts L, Prodinger WM, Gori A, Al-Hajj SA, Allix C, Aristimuño L, Arora J, Baumanis V, Binder L, Cafrune P, Cataldi A, Cheong S, Diel R, Ellermeier C, Evans JT, Fauville-Dufaux M, Ferdinand S et al, 2006. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. *BMC Microbiol*. [online]. Mar 6;6:23. [cit. 15.5.2016], Dostupné z: DOI: 10.1186/1471-2180-6-23

27. Burgos MV, Méndez JC, Ribon W, 2004. Molecular epidemiology of tuberculosis: methodology and applications. *Biomedica* 24(Supp 1):188–201
28. Calmette A, Guérin C, 1913. Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose et sur le sort des bacilles tuberculeux dans organisme des vaccinés. *Ann Inst Pasteur*, 27:162-169
29. Calmette A, Guérin C, Weill-Hallé B. et al., 1924. Essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse. Bulletin de l'Académie nationale de médecine, XCI, pp. 787-796
30. Cambau E, 2011. Resistance to anti-tuberculous drugs, Educational Workshop arranged with the ESCMID Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance (ESGARS) [online]. ECCMID Milan, Italy. 7.-10.5.2011. [cit. 17.4.2016], Dostupné z: https://www.google.cz/search?ei=FspBXJ2QAoOZjLsP5oqVmAk&q=Cambau+E%2C+2002.+Resistance+to+anti-tuberculous+drugs%2C+Educational+Workshop+&oq=Cambau+E%2C+2002.+Resistance+to+anti-tuberculous+drugs%2C+Educational+Workshop+&gs_l=psy-ab.3...162239.167166..167844...0.0..0.90.411.5.....0....2j1..gws-wiz.B-utgxyHpKA
31. Camus JC, Pryor MJ, Médigue C, Cole ST, 2002. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv., *Microbiology*. Oct;148(Pt 10):2967-73.
32. Canetti G, Fox W, Khomenko A, et al., 1969. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bulletin of the World Health Organization*. 41(1):21-43.
33. Castets M, Boisvert H, Grumbach F, Brunel M, Rist N, 1968. Tuberculosis bacilli of the African type: preliminary note (Article), *Revue de tuberculose et de pneumologie*, 32(2): 179-184
34. Cegielski P, Nunn P, Kurbatova EV, et al., 2012. Challenges and Controversies in Defining Totally Drug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. [online]. 18(11):e2. [cit. 12.8.2016], Dostupné z: DOI: 10.3201/eid1811.120526.
35. Click ES, Moonan PK, Winston CA, Cowan LS, Oeltmann JE, 2012. Relationship Between *Mycobacterium tuberculosis* Phylogenetic Lineage and Clinical Site of Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. [online]. 54(2):211-219. [cit. 29.5.2019], Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/cid/cir788>
36. Cock PJA, Fields CJ, Goto N, Heuer ML, Rice PM, 2010. The Sanger FASTQfile format for sequences with quality scores, and the Solexa/Illumina FASTQ variants. *Nucleic Acids Research*. [online]. 38(6):1767-1771. [cit. 26.4.2016], Dostupné z: DOI: 10.1093/nar/gkp1137. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2847217/>
37. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, et al., 1998. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*. 393:537–544
38. Cole ST., 2002. Comparative and functional genomics of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Microbiology* [online]. 148:2919-2928, [cit. 29.7.2017], Dostupné z: DOI: 10.1099/00221287-148-10-2919
39. Collins CH, Grange JM, Yates MD, 1997. *Tuberculosis bacteriology, Organisation and Practise*, 2nd ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, ISBN 0750624582
40. Coros A, DeConno E, Derbyshire KM, 2008. IS6110, a *Mycobacterium tuberculosis* Complex-Specific Insertion Sequence, Is Also Present in the Genome of *Mycobacterium smegmatis*, Suggestive of Lateral Gene Transfer among Mycobacterial Species. *J Bacteriol*. [online]. 190(9):3408-3410. [cit. 22.4.2017], Dostupné z: DOI: 10.1128/JB.00009-08.

41. Dale JW, Bothamley GH, Drobniowski F, Gillespie SH, McHugh TD, Pitman R, 2005. Origins and properties of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in London. *J Med Microbiol.* [online]. 54(Pt6):575-82. [cit. 29.5.2019], Dostupné z: DOI: 10.1099/jmm.o.45959-0
42. Dall'Stella R, Krieger MA, Burger M, Agottani JB, Chahad-Ehlers S, Thomaz-Soccol V, 2007. Development of bioprocess for the production of purified protein derivative with Brazilian strains of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis use. *J Biotechnol.* [online]. 1;127(2):278-87. [cit. 25.4.2017], Dostupné z: DOI: 10.1016/j.jbiotec.2006.07.007
43. Da Silva Almeida PE, Palomino JC, 2011. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs. *J Antimicrob Chemother.* [online]. 66(7), 1417-30 [cit. 25.4.2017], Dostupné z: DOI: 10.1093/jac/dkr173
44. David HL, Jahan MT, Jumin A, Grandry J, Lehman HE, 1978. Numerical Taxonomy Analysis of *Mycobacterium africanum*. *Int J Syst Evol Microbiol.* [online]. 28: 467-472. [cit. 25.8.2016], Dostupné z: DOI: 10.1099/00207713-28-4-464
45. Davidová R, 2001. Současné názory na léčbu a chemoprophylaxi TBC. *Zdravotnické noviny* č. 15, Lékařské listy, s. 28, ISSN 0044-1996
46. Cousins DV, Bastida R, Cataldi A, Quse V, Redrobe S, Dow S, Duignan P, Murray A, Dupont C, Ahmed N, Collins DM, Butler WR, Dawson D, Rodriguez D, Loureiro J, Romano MI, Alito A, Zumarraga M, Bernardelli A, 2003. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov., *Int J Syst Evol Microbiol* [online]. 53, 1305-1314, [cit. 12.5.2016], Dostupné z: DOI: 10.1099/ijs.o.02401-0
47. De Groote MA, Gruppo V, Woolhiser LK, Orme IM, Gilliland JC, Lenaerts AJ, 2012. Importance of Confirming Data on the In Vivo Efficacy of Novel Antibacterial Drug Regimens against Various Strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* [online]. 56(2):731-738, [cit. 14.8.2017], Dostupné z: DOI: 10.1128/AAC.05701-11
48. De Jong BC, Antonio M, Gagneux S, 2010a. *Mycobacterium africanum* – Review of an Important Cause of Human Tuberculosis in West Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* [online]. 4(9):e744. [cit. 2.9.2017], Dostupné z: DOI: 10.1371/journal.pntd.0000744.
49. De Jong BC, Hammond A, Otu JK, Antonio M, Adegbola RA, Ota MO, 2010b. Immunogenicity of antigens from the TbD1 region present in *M. africanum* and missing from “modern” *M. tuberculosis*: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* [online] 10:11. [cit. 5.9.2017], Dostupné z: DOI: 10.1186/1471-2334-10-11.
50. Demay C, Liens B, Burguière T, Hill V, Couvin D, Millet J, Mokrousov i, Sola C, Zozio T, Rastogi N, 2012. SITVITWEB – a publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology, *Infect Genet Evol.* [online]. 12 (4), pp. 755-766, [cit. 10.10.2017], Dostupné z: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.02.004>
51. Desikan S, Narayanan S, 2015. Genetic markers, genotyping methods & next generation sequencing in *Mycobacterium tuberculosis*. *Indian J Med Res.* [online]. 141(6):761-774. [cit. 10.5.2018], Dostupné z: DOI: 10.4103/0971-5916.160695. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525401/>
52. Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, Murray M, Theron G, Udawadia Z, Migliori GB, Warren R, 2014. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis, *Lancet Respir Med.* [online]. 2:321-38, [cit. 18.3.2017], Dostupné z: DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70031-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70031-1)

53. Dippenaar A, Parsons SD, Sampson SL, van der Merwe RG, Drewe JA, Abdallah AM, Siame KK, Gey van Pittius NC, van Helden PD, Pain A, Warren RM, 2015. Whole genome sequence analysis of *Mycobacterium suricattae*, *Tuberculosis (Edinb)*. [online]. Dec;95(6):682-8. [cit. 13.10.2017], Dostupné z: DOI: 10.1016/j.tube.2015.10.001
54. Doležal M, Opletalová V, Kešetovičová D, 2008. *Výzkum nových antituberkulotik odvozených od pyrazinu na Farmaceutické fakultě v letech 1997-2007*, Hradec Králové, Konference SAL 2008, Chem. Listy 102, s 194
55. Donoghue HD, 2011. Insights gained from palaeomicrobiology into ancient and modern tuberculosis, *Clin Microbiol Infect* [online]. 17: 821-829, [cit. 4.7.2017], Dostupné z: DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03554.x>
56. Ei PW, Aung WW, Lee JS, Choi G-E, Chang CL, 2016. Molecular Strain Typing of *Mycobacterium tuberculosis*: a Review of Frequently Used Methods. *J Korean Med Sci* [online]. 31(11):1673-1683. [cit. 14.7.2017], Dostupné z: DOI: 10.3346/jkms.2016.31.11.1673
57. Feuerriegel S, Schleusener V, Beckert P, et al., 2015. PhyResSE: a Web Tool Delineating *Mycobacterium tuberculosis* Antibiotic Resistance and Lineage from Whole-Genome Sequencing Data. *J Clin Microbiol*. [online]. 53(6):1908-1914. [cit. 10.7.2018], Dostupné z: DOI: 10.1128/JCM.00025-15.
58. Filliol I, Motiwala AS, Cavatore M, et al., 2006. Global Phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* Based on Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Analysis: Insights into Tuberculosis Evolution, Phylogenetic Accuracy of Other DNA Fingerprinting Systems, and Recommendations for a Minimal Standard SNP Set. *J Bacteriol*. [online]. 188(2):759-772. [cit. 10.8.2018], Dostupné z: DOI: 10.1128/JB.188.2.759-772.2006.
59. Flores L, Van T, Narayanan S, DeRiemer K, Kato-Maeda M, Gagneux S, 2007. Large Sequence Polymorphisms Classify *Mycobacterium tuberculosis* Strains with Ancestral Spoligotyping Patterns. *J Clin Microbiol*. [online]. 45(10):3393-3395. [cit. 10.7.2018], Dostupné z: DOI: 10.1128/JCM.00828-07.
60. Folkvardsen DB, Norman A, Andersen AB, Rasmussen EM, Lillebaek T et al., 2018. A Major *Mycobacterium tuberculosis* outbreak caused by one specific genotype in a low-incidence country: Exploring gene profile virulence explanations. *Scientific Reports*. [online]. vol 8, article number:11869 [cit. 10.5.2019], Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-30363-3>
61. Forshaw D, Phelps GR, 1991. Tuberculosis in a captive colony of pinnipeds. *J Wildl Dis*. [online]. 27(2):288-295. [cit. 26.5.2018], Dostupné z: DOI: <http://dx.doi.org/10.7589/0090-3558-27.2.288>
62. Frith J, 2014a. History of Tuberculosis. Part 1 – Phthisis, consumption and the White Plague, *J Mil Veterans Health*. [online]. June 2014; 22(2), 29-35, [cit. 26.5.2018], Dostupné z: <http://jmvh.org/article/history-of-tuberculosis-part-1-phthisis-consumption-and-the-white-plague/>
63. Frith J, 2014b. History of Tuberculosis. Part 2 – the Sanatoria and the Discoveries of the Tubercle Bacillus, *J Mil Veterans Health*. [online]. June 2014; 22(2), 36-41 [cit. 26.5.2018], Dostupné z: <http://jmvh.org/wp-content/uploads/2014/08/Frith-Part-2.pdf>
64. Frota CC, Hunt DM, Buxton RS, et al., 2004. Genome structure in the vole bacillus, *Mycobacterium microti*, a member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex with a low virulence for humans. *Microbiology (Reading, England)* [online]. 150(Pt 5):1519-1527. . [cit. 13.10.2017], Dostupné z: DOI: 10.1099/mic.0.26660-0

65. Fujiwara M, Kawasaki M, Hariguchi N, Liu Y, Matsumoto M, 2018. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)* [online]. Jan;108:186-194. [cit. 13.10.2017], Dostupné z: DOI: 10.1016/j.tube.2017.12.006
66. Garnier T, Eiglmeier K, Camus JC, Medina N, Mansoor H, Pryor M, Duthoy S, Grondin S et al., 2003. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*, *PNAS* [online]. June 24, vol. 100, no. 13 [cit. 16.10.2017], Dostupné z: <http://www.pnas.org/content/100/13/7877.full.pdf>
67. Gagneux S, DeRiemer K, Van T, et al., 2006a. Variable host–pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. [online]. 103(8):2869-2873. [cit. 16.10.2017], Dostupné z: DOI: 10.1073/pnas.0511240103
68. Gagneux S, Long CD, Small PM, Van T, Schoolnik GK, Bohannan BJ. 2006b. The competitive cost of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, Jun 30;312(5782):1944-6
69. Gagneux S, Small PM, 2007. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. *Lancet Infect Dis* [online]. 7:328–337. [cit. 16.10.2017], Dostupné z: DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70108-1
70. Gagneux S, 2009. Strain Variation and Evolution In: Parish T, Brown A, *Mycobacterium: Genomics and Molecular Biology*, Caister Academic Press 2009, str. 2-3. ISBN: 978-1-904455-40-0
71. Gardy JL, Johnston JC, Ho Sui JS, Cook VJ, Shah L, Brodtkin E, Rempel S, Moore R, Zhao Y, Holt R, Varhol R, Birol I, Lem M, Sharma MK, Elwood K, Jones SJM, Brinkman FSL, Brunham RC, Tang P, 2011. Whole-genome sequencing and social-network analysis of a tuberculosis outbreak. *N Engl J Med*. [online]. 24:364(8):730-739. [cit. 26.5.2019], Dostupné z: DOI: 10.1056/NEJMoai003176
72. Genestet C, Tatai C, Berland J, et al., 2019. Prospective Whole-Genome Sequencing in Tuberculosis Outbreak Investigation, France, 2017–2018. *Emerg Infect Dis*. [online]. 25(3):589-592. [cit. 27.5.2019], Dostupné z: DOI: 10.3201/eid2503.181124
73. Gillespie SH, 2002. Evolution of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Clinical and Molecular Perspective. *Antimicrob Agents Ch*. [online]. 46(2):267-274. [cit. 17.10.2017], Dostupné z: DOI: 10.1128/AAC.46.2.267-274.2002
74. Gutacker MM, Mathema B, Soini H, Shashkina E, Kreiswirth BN, Graviss EA, Musser JM, 2006. Single-Nucleotide Polymorphism–Based Population Genetic Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Strains from 4 Geographic Sites. *J Infect Dis*. [online]. 193 (1): 121-128. [cit. 18.10.2017], Dostupné z: DOI: 10.1086/498574
75. Gutiérrez M, Samper S, Jimenez MS, van Embden JDA, Marin JF, Martin C, 1997. Identification by spoligotyping of a caprine genotype in *Mycobacterium bovis* strains causing human tuberculosis. *J Clin Microbiol* 35, 3328–3330.
76. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, et al., 2005. Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathogens*. [online]. 1(1):e5. [cit. 18.10.2017], Dostupné z: DOI: 10.1371/journal.ppat.0010005.
77. Handzel ZT, 2013. The Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Humans, Tuberculosis – Current Issues In: *Diagnosis and Management*, Bassam H. Mahboub and Mayank G. Vats, *InTech*. [online]. [cit. 20.1.2017], Dostupné z: DOI: 10.5772/54986.

78. Heym B, Zhang Y, Poulet S, Young D, Cole ST, 1993. Characterization of the katG gene encoding a catalase-peroxidase required for the isoniazid susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bacteriol.* 175(13):4255-4259.
79. Heym B, Saint-Joanis B, Cole ST, 1999. The molecular basis of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle Lung Dis.* [online]. 79(4):267-271. [cit. 4.1.2018], Dostupné z: DOI: 10.1054/tuld.1998.0208
80. Hippocrates (460-370 BCE). Book 1 – Of the Epidemics. In: Adams F (translator). The Genuine Works of Hippocrates. London: The Sydenham Society, 1849. Facsimile edition, The Classics of Medicine Library, Alabama, 1985, p. 352-354
81. Homolka J, 2016. *Tuberkulóza*. 5. upravené vydání. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-3476-0.
82. Huard RC, de Oliveira Lazzarini LC, Butler WR, Van Soolingen D, Ho JL, 2003. PCR-Based Method To Differentiate the Subspecies of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex on the Basis of Genomic Deletions. *J Clin Microbiol.* [online]. 41(4):1637-1650. [cit. 20.11.2017], Dostupné z: DOI: 10.1128/JCM.41.4.1637-1650.2003.
83. Huard RC, Fabre M, de Haas P, Lazzarini LCO, Van Soolingen D, Cousins D, Ho JL, 2006. Novel Genetic Polymorphisms That Further Delineate the Phylogeny of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex, *J. Bacteriol.* [online]. **June 2006** vol. 188 no. 12 **4271-4287** [cit. 18.10.2017], Dostupné z: [cit. 18.10.2017], Dostupné z: DOI: 10.1128/JB.01783-05 <http://jb.asm.org/content/188/12/4271.full.pdf>
84. Hughes AL, Friedman R, Murray M, 2002. Genomewide Pattern of Synonymous Nucleotide Substitution in Two Complete Genomes of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Infect Dis.* [online]. 8(11):1342-1346. [cit. 12.1.2017], Dostupné z: DOI: 10.3201/eid0811.020064.
85. Chen J, Zhang S, Cui P, Shi W, Zhang W, Zhang Y, 2017. Identification of novel mutations associated with cycloserine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* [online]. 72(12):3272-3276. [cit. 8.10.2018], Dostupné z: DOI: 10.1093/jac/dkx316
86. Cholo MC, Mothiba MT, Fourie B, Anderson R, 2017. Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline. *J Antimicrob Chemother.* [online]. 72: 338–353 [cit. 4.5.2018], Dostupné z: DOI: 10.1093/jac/dkw426
87. Illumina, 2017. *An Introduction to Next-Generation Sequencing Technology* [online] Illumina 2017 [cit. 03-07-2017] Dostupné z: <https://www.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing.html>
88. Ioerger TR, Feng Y, Ganesula K, et al, 2010. Variation among Genome Sequences of H37Rv Strains of *Mycobacterium tuberculosis* from Multiple Laboratories. *J Bacteriol.* [online]. 192(14):3645-3653. [cit. 4.6.2018], Dostupné z: DOI: 10.1128/JB.00166-10.
89. Jagielski T, van Ingen J, Rastogi N, Dziadek J, Mazur PK, Bielecki J, 2014. Current methods in the molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria. *BioMed Res Int.* [online]. Article ID 645802. [cit. 6.5.2018], Dostupné z: DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/645802>
90. Jang MH, Choi GE, Chang ChL, Kim YD, 2011. Characteristics of Molecular Strain Typing of *Mycobacterium tuberculosis* Isolated from Korea. Korean. *J Clin Microbiol.* [online]. 14(2):41-47. [cit. 5.6.2018], Dostupné z: DOI: 10.5145/KJCM.2011.14.2.41

91. Jnawali HN, Ryoo S, 2013. First- and Second-Line Drugs and Drug Resistance, Tuberculosis – Current Issues In: *Diagnosis and Management*, Mahboub BH and Vats MG, *InTech*. [online]. [cit. 20.1.2017], Dostupné z: DOI: 10.5772/54960.
92. Johnsson K, Froland WA, Schultz PG, 1997. Overexpression, purification, and characterization of the catalase-peroxidase KatG from *Mycobacterium tuberculosis*, *J Biol Chem*. 31:272(5):2834-40
93. Joshi JM, 2011. Tuberculosis chemotherapy in the 21st century: Back to the basics. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*. [online]. 28(3):193-200. [cit. 20.3.2017], Dostupné z: DOI: 10.4103/0970-2113.83977.
94. Kaiser G, 2018. The Acid-Fast Cell Wall, In: *Microbiology e-book 2018*, Biology LibreTexts Library, [online]. [cit. 25.7.2018], Dostupné z: [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_\(Kaiser\)/Unit_1%3A_Introduction_to_Microbiology_and_Prokaryotic_Cell_Anatomy/2%3A_The_Prokaryotic_Cell_-_Bacteria/2.3%3A_The_Peptidoglycan_Cell_Wall/2.3C%3A_The_Acid-Fast_Cell_Wall](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_(Kaiser)/Unit_1%3A_Introduction_to_Microbiology_and_Prokaryotic_Cell_Anatomy/2%3A_The_Prokaryotic_Cell_-_Bacteria/2.3%3A_The_Peptidoglycan_Cell_Wall/2.3C%3A_The_Acid-Fast_Cell_Wall)
95. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van Agterveld M, Van Soolingen D, Kuijper S, Bunschoten A, Molhuizen H, Shaw R, Goyal M, van Embden J, 1997. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol*. 35(4):907-914
96. Kanduma E, McHugh TD, Gillespie SH, 2003. Molecular methods for *Mycobacterium tuberculosis* strain typing: a users guide. *J Appl Microbiol*. [online]. 94(5):781-791. Dostupné z: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.01918.x>
97. Karakousis PC, 2009. Mechanisms of Action and Resistance of Antimycobacterial Agents, In: Mayers DL (Ed.), *Antimicrobial Drug Resistance*. [online]. Humana Press, Totowa, NJ, pp. 271-291 [cit. 16.5.2018], Dostupné z: DOI: 10.1007/978-1-59745-180-2_24
98. Karlson AG, Lessel EF, 1970. *Mycobacterium bovis* nom. nov., *Int J Syst Evol Microbiol*, [online]. 20/3: 273-282, [cit. 10.5.2018], Dostupné z: DOI: 10.1007/978-1-59745-180-2_24
99. Kato-Maeda M, Metcalfe JZ, Flores L, 2011. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis*: application in epidemiologic studies. *Future microbiology*. [online]. 6(2):203-216. [cit. 10.6.2018], Dostupné z: DOI: 10.2217/fmb.10.165.
100. Kim EY, Nahid P, Hopewell PC, Kato-Maeda M, 2010. Novel hot spot of IS6110 insertion in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* [online]. 48(4):1422-1424. [cit. 13.8.2018], Dostupné z: DOI: 10.1128/JCM.02210-09
101. Kolyva AS, Karakousis PC, 2012. Old and New TB Drugs: Mechanisms of Action and Resistance, In: *Understanding Tuberculosis – New Approaches to Fighting Against Drug Resistance* [online]. Edited by Cardona PJ, Chapter 9, InTech, ISBN 978-953-307-948-6 [cit. 13.4.2017], Dostupné z: <http://www.intechopen.com/books/understanding-tuberculosis-new-approaches-to-fighting-against-drug-resistance/old-and-new-tb-drugs-mechanisms-of-action-and-resistance>
102. Křepela K, Mladá J, 2008. Problematika BCG vakcinace v České republice, *Vakcinologie* 2(3): 97-104
103. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 1977;33(1):159-174
104. Lari N, Rindi L, Cristofani R, Rastogi N, Tortoli E, Garzelli C, 2009. Association of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates of BOVIS and Central Asian (CAS)

- genotypic lineages with extrapulmonary disease. *Clin Microbiol Infect* [online]. 15: 538–543. [cit. 28.5.2019], Dostupné z: DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02712.x>
105. Laurenzo D, Mousa SA, 2011. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and current status of rapid molecular diagnostic Testing. *Acta Trop.* [online]. Jul;119(1):5-10. [cit. 1.10.2018], Dostupné z: DOI: 10.1016/j.actatropica.2011.04.008.
 106. Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Shim TS, 2006. Comparison of two commercial interferon- γ assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J.* [online]. 28: 24–30 [cit. 27.5.2019], Dostupné z: DOI: 10.1183/09031936.06.00016906
 107. Lee RS, Behr MA, 2016. The implications of whole-genome sequencing in the control of tuberculosis. *Ther Adv Infect Dis.* [online]. 3(2):47–62. [cit. 1.9.2017], Dostupné z: DOI: 10.1177/2049936115624630
 108. Lomme JR, Thoen CO, Himes EM, Vinson JW, King RE, 1976. *Mycobacterium tuberculosis* infection in two East African oryxes, *J Am Vet Med Assoc*, Vol 169, Issue 9, 912-914,
 109. Luca S, Mihaescu T, 2013. History of BCG Vaccine. *Mædica.* 8(1):53-58.
 110. Machado D, Perdigão J, Ramos J, Couto I, Portugal I, Ritter C, Boettger EC, Viveiros M 2013. High-level resistance to isoniazid and ethionamide in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* of the Lisboa family is associated with inhA double mutations, *J Antimicrob Chemother.* [online]. 68(8):1728-32. [cit. 1.12.2018], Dostupné z: DOI: 10.1093/jac/dkt090.
 111. Mahon CR, Lehman DC, Manuselis, 2014. Textbook of Diagnostic Microbiology – E-Book, Elsevier Health Sciences, Fourth edition, pg. 595–596, ISBN: 978-1-4160-6165-6
 112. Majumder K, Wei L, Annedi CS, Kotra LP, 2007. Aminoglycoside antibiotics. In: Bonomo RA, Tolmashy ME (eds), *Enzyme-mediated resistance to antibiotics: Mechanisms, dissemination, and prospects for inhibition*, 7-17. ASPress, Washington, D.C., ISBN: 9781555813031
 113. Mani C, Selvakumar N, Narayanan S, Narayanan PR, 2001. Mutations in the rpoB gene of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from India, *J Clin Microbiol.* [online]. 39(8):2987-90. [cit. 5.12.2018], Dostupné z: DOI: 10.1128/JCM.39.8.2987-2990.2001
 114. Marques da Silva SH, da Costa MM, Lima KVB, Lima NGC, Monteiro MC, 2013. Mechanism of Resistance of Some Neglected Diseases, In: *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*, Méndez-VA, Formatex Research Center, December 2013, Vol. 1 pg 480-481, ISBN: 978-84-939843-9-7
 115. Martinez E, Bustamante A, Menon R, Wang Q, Jelfs P, Marais B, Chen SCA, Sintchenko V, 2016. Whole-genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* for rapid diagnostics: feasibility of a decentralised model. *Lancet Respir Med.* [online]. 4(4):13-14, [cit. 25.5.2019], Dostupné z: DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00092-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00092-8)
 116. McDermott W, 1958. Microbial persistence. *Yale J. Biol. Med.* 30:257–291
 117. Ministerstvo zdravotnictví České republiky (MZČR), 2019. [online]. MZČR, aktualizace leden 2019, [cit. 28.1.2019], Dostupné z: https://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/seznam-statu-s-vyssim-vyskytem-tbc-aktualizace-leden-2019_16724_2465_5.html
 118. Milstien JB, Gibson JJ, 1990. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bulletin of the World Health Organization.* 68(1):93-108.

119. Mitchison, DA, 1984. Úvahy o chemoterapii tuberkulózy. *Čas Lék čes*, 1984, 123, s. 145–152
120. Mitchison DA, 2000. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis, *Int J Tuberc Lung Dis*, 4(9), 796–806
121. Miyoshi-Akiyama T, Matsumura K, Iwai H, Funatogawa K, Kirikae T, 2012. Complete Annotated Genome Sequence of *Mycobacterium tuberculosis* Erdman. *J Bacteriol*. [online]. 194(10):2770. [cit. 5.12.2018], Dostupné z: DOI: 10.1128/JB.00353-12
122. Mokrousov I, 2013. Insights into the Origin, Emergence, and Current Spread of a Successful Russian Clone of *Mycobacterium tuberculosis*, *Clin Microbiol Rev*. [online]. 26, 342–360, [cit. 4.10.2018], Dostupné z: DOI: 310.1128/CMR.00087-00012
123. Morales A, Eidinger D, Bruce A, 1976. Intracavitary bacillus Calmette–Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 116: 180–183
124. Mostowy S, Onipede A, Gagneux S, et al., 2004. Genomic Analysis Distinguishes *Mycobacterium africanum*. *J Clin Microbiol*. [online]. 42(8):3594–3599. [cit. 5.12.2018], Dostupné z: DOI: 10.1128/JCM.42.8.3594-3599.2004
125. Mostowy S, Behr MA, 2005. The Origin and Evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Chest Med* [online]. 26:207 – 216. [cit. 15.1.2018], Dostupné z: DOI: 10.1016/j.ccm.2005.02.004
126. Musser JM, 1995. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights. *Clin Microbiol Rev*. 8(4):496–514.
127. Mustafa AS, 2010. In silico binding predictions for identification of HLA-DR-promiscuous regions and epitopes of *Mycobacterium tuberculosis* protein MPT64 (Rv1980c) and their recognition by human Th1 cells. *Med Princ Pract*. [online]. 9(5):367–72. [cit. 1.8.2018], Dostupné z: DOI: 10.1159/000316375.
128. Nahid P, Bliven EE, Kim EY, et al., 2010. Influence of *M. tuberculosis* Lineage Variability within a Clinical Trial for Pulmonerur Tuberculosis. Marais B, ed. *PLoS ONE*. [online]. 5(5):e10753. [cit. 10.2.2018], Dostupné z: DOI: 10.1371/journal.pone.0010753.
129. Nakamura M, Harano Y, Koga T, 1990. Isolation of a strain of *M. tuberculosis* which is considered to be rifampicin-dependent, from a patient with long-lasting smear positive and culture difficult, (SPCD) mycobacteria. *Kekkaku* 65: 569–574
130. Nebenzahl-Guimaraes H, Yimer SA, Holm-Hansen C, de Beer J, Brosch R, Van Soolingen D, 2016. Genomic characterization of *Mycobacterium tuberculosis* lineage 7 and a proposed name: “Aethiops vetus”. *Microbial Genomics* [online]. 2:e000063. [cit. 10.4.2019], Dostupné z: DOI: 10.1099/mgen.0.000063
131. Nerurkar V, Kattungal S, Bhatia S, 2016. Utility of MPT64 antigen test for differentiating mycobacteria: Can correlation with liquid culture smear morphology add further value?. *Indian J Pathol Microbiol*. 59(2): 185–187
132. Neuschlova M, Vladarova M, Kompanikova J, Sadlonova V, Novakova E, 2017. Identification of Mycobacterium Species by MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Adv Exp Med Biol*. [online]. 1021:37–42. [cit. 9.5.2019], Dostupné z: DOI: 10.1007/5584_2017_26.
133. Niemann S, Richter E, Rüscher-Gerdes S, 2002. Biochemical and genetic evidence for the transfer of *Mycobacterium tuberculosis* subsp. caprae Aranaz et al. 1999 to the species *Mycobacterium bovis* Karlson and Lessel 1970 (approved lists 1980) as *Mycobacterium bovis* subsp. caprae comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 52(Pt 2):433–6

134. NHS National Health Service England, 2015. Collaborative tuberculosis strategy for England 2015 to 2020. Public Health England. [online]. leden 2015. [cit. 27.5.2019], Dostupné z: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/403231/Collaborative_TB_Strategy_for_England_2015_2020_.pdf
135. Nor NM, Acosta A, Sarmiento ME, 2014. *The Art and Science of Tuberculosis Vaccine Development* [online]. 2nd edition, Oxford University Press (Finlay Instituto, Penerbit USM) [cit. 20.5.2016], Dostupné z: <http://tbvaccines.usm.my/>
136. Oettinger T., Jørgensen M, Ladefoged A, Hasløv K, Andersen P, 1999. Development of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tuber Lung Dis.* 79(4):243-50.
137. Orduz ML, Ribón W, 2015. Molecular Epidemiology of Tuberculosis, In: *Tuberculosis – Expanding Knowledge*, ed. Ribón W, Chapter 2 *InTech*. [online]. [cit. 25.2.2017], Dostupné z: DOI: 10.5772/59751.
138. Palomino JC, Martin A, 2014. Drug Resistance Mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics* [online]. 3, 317-340, [cit. 10.2.2017], Dostupné z: DOI: 10.3390/antibiotics3030317
139. Parsons SDC, Drewe JA, Gey van Pittius NC, Warren RM, van Helden PD, 2013. Novel Cause of Tuberculosis in Meerkats, South Africa. *Emerg Infect Dis.* [online]. 19(12):2004-2007. [cit. 1.5.2017], Dostupné z: DOI: 10.3201/eid1912.130268.
140. Pavlík I, Bures F, Janovsky P, Pecinka P, Bartos M, Dvorska L, Matlova L, Kremer K, Van Soelingen D, 2002a. The last outbreak of bovine tuberculosis in cattle in the Czech Republic in 1995 was caused by *Mycobacterium bovis* subspecies *caprae*, *Vet. Med.* 47(9) 251-263
141. Pavlík I, Dvorska L, Bartos M, Parmova I, Melicharek I, Jesenska A, Havelkova M, Slosarek M, Putova I, Martin G, Erler W, Kremer K, Van Soelingen D, 2002b. Molecular epidemiology of bovine tuberculosis in the Czech Republic and Slovakia in the period, 1965–2001 studied by spoligotyping. *Vet. Med. – Czech*, 47, 181–194.
142. Pérez E, Constant P, Lemassu A, Laval F, Daffé M, Guilhot C, 2004. Characterization of three glycosyltransferases involved in the biosynthesis of the phenolic glycolipid antigens from the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Biol Chem.* 8;279(41):42574-83
143. Pignone M, Greth KM, Cooper J, Emerson D, Tang J, 2006. Identification of Mycobacteria by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time-of-Flight Mass Spectrometry. *J Clin Microbiol Jun* [online]. 44 (6) 1963-1970, [cit. 27.5.2019], Dostupné z: DOI: 10.1128/JCM.01959-05
144. Ramos DF, Tavares L, Da Silva PEA, Dellagostin OA, 2014. Molecular typing of *Mycobacterium bovis* isolates: A review. *Braz J Microbiol.* [online]. 45(2):657–660. [cit. 1.8.2018], Dostupné z: DOI: 10.1590/S1517-83822014005000045
145. Reed J, 1957. Genus Mycobacterium (species affecting warm-blooded animals except those causing leprosy), In: Breed RS, Murray EGD and Smith BR (ed): *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 7th edition, The Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1957, p. 703-704
146. Reichman LB, Schaaf HS, Pontali E, Migliori GB, 2014. A new paradigm for multidrug-resistant tuberculosis?. *Int J Tuberc Lung Dis* [online]. 18(8):884 [cit. 10.2.2018], Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0347>

147. Reynolds MG, 2000. Compensatory evolution in rifampin-resistant *Escherichia coli*. *Genetics*, Dec; 156(4): 1471–1481
148. Rhee J T, Tanaka MM, Behr MA, Agasino CB, Paz EA, Hopewell PC, Small PM, 2000. Use of multiple markers in population-based molecular epidemiologic studies of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 4(12):1111–1119
149. Richter E, Rüsç-Gerdes S, Hillemann D, 2009. Drug-susceptibility testing in TB: current status and future prospects. *Expert Rev Respir Med*. vol. 3, issue 5, 497–510
150. Rinder H, Thomschke A, Rüsç-Gerdes S, Bretzel G, Feldmann K, Rifai M, Löscher T, 1998. Significance of ahpC promoter mutations for the prediction of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 17(7):508–11
151. Rodriguez-Campos S, Smith NH, Boniotti MB, Aranz A, 2014. Overview and phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms: Implications for diagnostics and legislation of bovine tuberculosis, *Res Vet Sci*. [online]. 97, 5–19, [cit. 15.1.2018], Dostupné z: DOI: 10.1016/j.rvsc.2014.02.009
152. Roetzer A, Diel R, Kohl TA, Rückert C, Nübel U, et al., 2013. Whole Genome Sequencing versus Traditional Genotyping for Investigation of a *Mycobacterium tuberculosis* Outbreak: A Longitudinal Molecular Epidemiological Study. *PLoS Medicine*. [online]. 10(2): e1001387. [cit. 29.5.2019], Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001387>
153. Rozo-Anaya JC, Ribón W (2010) Molecular tools for *Mycobacterium tuberculosis* genotyping. *Rev Salud Publica* [online]. (Bogota) 12(3):510–21. [cit. 12.5.2018], Dostupné z: DOI: 10.1590/S0124-00642010000300016
154. Safi H, Lingaraju S, Amin A, Kim S, Jones M, Holmes M, McNeil M, Peterson SN, Chatterjee D, Fleischmann R, Alland D, 2013. Evolution of high-level ethambutol-resistant tuberculosis through interacting mutations in decaprenylphosphoryl- β -D-arabinose biosynthetic and utilization pathway genes. *Nat Genet*. [online]. 45(10):1190–7. [cit. 12.5.2018], Dostupné z: DOI: 10.1038/ng.2743
155. Salo WL, Aufderheide AC, Buikstra J, Holcomb TA, 1994. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 91(6):2091–2094
156. Samli A, Ilki A, 2016. Comparison of MALDI-TOF MS, nucleic acid hybridization and the MPT64 immunochromatographic test for the identification of *M. tuberculosis* and non-tuberculosis *Mycobacterium* species. *New Microbiol*. Oct;39(4):259–263
157. Sankar S, Kuppanan S, Balakrishnan B, Nandagopal B, 2011. Analysis of sequence diversity among IS6110 sequence of *Mycobacterium tuberculosis*: possible implications for PCR based detection. *Bioinformatics*, 6(7), 283–285.
158. Sarkar R, Lenders L, Wilkinson KA, Wilkinson RJ, Nicol MP, 2012. Modern Lineages of *Mycobacterium tuberculosis* Exhibit Lineage-Specific Patterns of Growth and Cytokine Induction in Human Monocyte-Derived Macrophages. *PLoS ONE* [online]. 7(8): e43170. [cit. 10.2.2018], Dostupné z: DOI: 10.1371/journal.pone.0043170,
159. Sasseti CM, Boyd DH, Rubin EJ, 2003. Genes required for mycobacterial growth defined by high density mutagenesis. *Mol Microbiol*. 48(1):77–84.
160. Satta G, Atzeni A, McHugh TD, 2017. *Mycobacterium tuberculosis* and whole genome sequencing: a practical guide and online tools available for the clinical microbiologist, *Clin Microbiol Infect*, 23(2), 69 – 72

161. Sekizuka T, Yamashita A, Murase Y, et al., 2015. TGS-TB: Total Genotyping Solution for *Mycobacterium tuberculosis* Using Short-Read Whole-Genome Sequencing. Ahmed N, *PLoS ONE*. [online]. 10(11):e0142951. [cit. 1.8.2018], Dostupné z: DOI: 10.1371/journal.pone.0142951.
162. Shabbeer A, Cowan LS, Ozcaglar C, Rastogi N, Vandenberg SL, Yener B, Bennett KP, 2012. TB-Lineage: An online tool for classification and analysis of strains of *Mycobacterium tuberculosis* complex *Infect Genet Evol* 12(4), 789-797
163. Schürch AC, Kremer K, Kiers A, Daviena O, Boeree MJ, Siezen RJ, Smith NH, van Soolingen D, 2010. The tempo and mode of molecular evolution of *Mycobacterium tuberculosis* at patient-to-patient scale. *Infect Genet Evol*. [online]. 10(1):108-114. [cit. 1.8.2018], Dostupné z: DOI: 10.1016/j.meegid.2009.10.002.
164. Schluger NW, 2008. Chemotherapy of Tuberculosis, In: *Handbook of Tuberculosis, Clinics, Diagnostics, Therapy and Epidemiology*, Kaufmann HE, van Helden P, January 2008, Wiley-Blackwell, 131-140 ISBN: 978-3-527-31888-9
165. Sebban M, Mokrousov I, Rastogi N, Sola C, 2002. A data-mining approach to spacer oligonucleotide typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioinformatics*. Feb;18(2):235-43
166. Simons SO, Mulder A, Van Ingen J, Boeree MJ, Van Soolingen D, 2013. Role of *rpsA* Gene Sequencing in Diagnosis of Pyrazinamide Resistance. *J Clin Microbiol*. [online]. 51(1):382. [cit. 10.2.2018], Dostupné z: DOI: 10.1128/JCM.02739-12
167. Smith T, 1896. Two varieties of the tubercle bacillus from mammals. *Trans Assoc Am Physicians*. 11:75-95
168. Soini H, Pan X, Amin A, Graviss EA, Siddiqui A, Musser JM, 2000. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from Patients in Houston, Texas, by Spoligotyping. *J Clin Microbiol*. 38(2):669-676
169. Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M, 2001. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Res*. [online]. 2(3):164-168 [cit. 1.8.2018], Dostupné z: DOI: 10.1186/rr54
170. Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE, Williams DL, Kreiswirth BN, Musser JM, 1996. Characterization of *rpsL* and *rrs* mutations in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from diverse geographic localities. *Antimicrob Agents Chemother*. 40(4):1024-1026
171. Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE, et al, 1997a. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global dissemination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 94(18):9869-9874
172. Sreevatsan S, Stockbauer KE, Pan X, et al, 1997b. Ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: critical role of *embB* mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 41(8):1677-1681
173. Steenken W, Oatway WH, Petroff SA, 1934. Biological Studies of the Tubercle Bacillus: III. Dissociation and Pathogenicity of the R and S Variants of the Human Tubercle Bacillus (*H₃₇*). *J Exp Med*. 60(4):515-540
174. Sun Z, Li W, Xu S, Huang H, 2016. The discovery, function and development of the variable number tandem repeats in different *Mycobacterium* species. *Crit Rev Microbiol* 42(5):738-758
175. Supply P, Lesjean S, Savine E, Kremer K, Van Soolingen D, Locht C, 2001. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium*

- tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. *J Clin Microbiol* 39(10):3563–3571
176. Svobodová J, 2014. Vakcinační kmen *Mycobacterium bovis* BCG a očkování proti tuberkulóze. *Zprávy CEM* (SZÚ, Praha) 23(5): 182–185.
 177. Svobodová J, 2013. Případy tuberkulózy v ČR v letech 2009–2012 vyvolané neobvyklými druhy komplexu *Mycobacterium tuberculosis*. *Zprávy CEM* (SZÚ, Praha) 22(1): 12–14.
 178. Svobodová J, 2018. Očkování proti tuberkulóze – historie a současnost. *Vox pediatrics* 3/2018
 179. TB Profiler [online]. © 2019 London School of Hygiene and Tropical Medicine, [cit. 9.5.2019], Dostupné z: <http://tbdr.lshtm.ac.uk/>
 180. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, Matter L, Schopfer K, Bodmer T, 1993. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet*, 341,647–650
 181. Telenti A, Philipp WJ, Sreevatsan S, Bernasconi C, Stockbauer KE, Wieles B, Musser JM, Jacobs WR Jr, 1997. The emb operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nat Med* 3(5):567–570
 182. Thierry D, Brisson-Nod A, Vincent-Levy-FrWbault V, Nguyen S, Guesdon, Gicquel B, 1990a. Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* insertion sequence, IS6110, and its application in diagnosis. *J. Clin. Microbiol.* 28:2668–2673
 183. Thierry D, Cave MD, Eisenach KD, Crawford JT, Bates JH, Gicquel B, Guesdon JL, 1990b. IS6110, an IS-like element of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Nucleic Acids Res.* 18:188.
 184. Tiberi S, Munoz-Torrico M, Duarte R, Dalcolmo M, D'Ambrosio L, Migliori GB, 2018. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonology*. [online]. 24(2):86–98. [cit. 10.2.2018], Dostupné z: DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.10.009
 185. Trčka I, Svobodová J, Bartoš M, Škořič M, Mátlová L, Franta V, Pavlík I, 2005. Případ infekce *Mycobacterium tuberculosis* u psa v České republice, *Veterinářství* 55:9–12.
 186. ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky), 2016. *Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2015*, ÚZIS ČR 2016
 187. ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky), 2017. *Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2016*, ÚZIS ČR 2017
 188. ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky), 2018. *Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2017*, ÚZIS ČR 2018
 189. Van Deun A, Aung KJ, Bola V, et al., 2013. Rifampin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard. *J Clin Microbiol*. [online]. 51(8):2633–2640. [cit. 12.5.2018], Dostupné z: DOI: 10.1128/JCM.00553-13
 190. Van Embden JDA, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, Hermans P, Martin C, McAdam R, Shinnick TM, Small PM, 1993. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.*, 31, 406–409
 191. Van Ingen J, Rahim Z, Mulder A, Boeree MJ, Simeone R, Brosch R, et al., 2012. Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. *Emerg Infect Dis* [online]. [cit. 10.7.2018], Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1804.110888>

192. Van Soolingen D, Hoogenboezem T, De Haas PEW, Hermans PWM, Koedam MA, Teppema KS, Brennan PJ, Gurdyal SB, Portaels F, Top J, Schouls LM, Van Embden JDA, 1997. A Novel Pathogenic Taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex, Canetti: Characterization of an Exceptional Isolate from Africa, *Int J Syst Evol Microbiol*. [online]. 47:1236-1245, [cit. 20.9.2018], Dostupné z: DOI: 10.1099/00207713-47-4-1236
193. Vargová L, Horáčková L, Langová J, 2003. Možnosti diagnostiky tuberkulózy v paleopatologických výzkumech. Ve *službách archeologie IV – Sborník k 75. narozeninám Prof. PhDr. Vladimíra Nekudy, DrSc. Muzejní a vlastivědná společnost v Brně*, str. 285-293, ISBN 80-7275-041-0
194. Vashakidze L, Salakaia A, Shubladze N, et al., 2009. Prevalence and Risk factors for Drug Resistance among Hospitalized TB Patients in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 13(9):1148-1153 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2935085/>
195. Vašáková M, Hricíková I, Kopecká E, 2016. Současný přístup k diagnostice a léčbě tuberkulózy. *Remedia* roč. 26, č. 3, s. 236-241. ISSN: 0862-8947; 236-241
196. Von Groll A, Martin A, Jureen P, et al., 2009. Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and Mutations in *gyrA* and *gyrB*. *Antimicrob Agents Chemother*. [online]. 53(10):4498-4500. [cit. 10.2.2018], Dostupné z: DOI: 10.1128/AAC.00287-09 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2764174/>
197. Vyhláška č. 299/2003 Sb., o opatřeních pro předcházení a zdolávání nákaz a nemocí přenosných ze zvířat na člověka Příl. 20
198. Wagner C, Buchanan G, Bokkenheuser V, Levisseur S, 1958. An Acid-fast Bacillus isolated from the Lungs of the Cape Hyrax, *Procavia capensis* (Pallas), *Nature* 181, 284-285
199. Wells AQ, 1937. Tuberculosis in wild voles. *Lancet*. 1:1221
200. Weniger T, Krawczyk J, Supply P, Niemann S, Harmsen D, 2010. MIRU-VNTR *plus*: a web tool for polyphasic genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria. *Nucleic Acids Res*. [online]. 38(Web Server issue):W326-W331. [cit. 23.5.2017], Dostupné z: DOI: 10.1093/nar/gkq351.
201. WHO, 2010. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines*. [online]. 4th edition, Geneva: World Health Organization. A1, Essential first-line antituberculosis drugs. [cit. 23.5.2017], Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138747/>
202. WHO, 2011. [online]. WHO warns against the use of inaccurate blood tests for active tuberculosis (TB), 20 July 2011. [cit. 4.5.2019], Dostupné z: https://www.who.int/tb/features_archive/20july11_end_to_inaccurate_tb_blood_tests/en/
203. WHO, 2013. [online]. Definitions and reporting framework for tuberculosis. Geneva: WHO. 15 Apr 2013. [cit. 4.5.2019], Dostupné z: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf
204. WHO, 2017. [online]. *Tuberculosis*. [cit. 4.5.2019], Dostupné z: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/totally-drug-resistant-tb-faq/en/>
205. WHO, 2018. *Global tuberculosis report*. WHO ISBN 978-92-4-156564-6
206. Wirth T, Hildebrand F, Allix-Béguec C, et al., 2008. Origin, Spread and Demography of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. Achtman M, ed. *PLoS Pathogens*. [online]. 4(9):e1000160. [cit. 10.2.2016], Dostupné z: DOI: 10.1371/journal.ppat.1000160
207. Wollenberg KR, Desjardins CA, Zalutskaya A, et al., 2017. Whole-Genome Sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* Provides Insight into the Evolution and Genetic Composition

- of Drug-Resistant Tuberculosis in Belarus. *J Clin Microbiol.* [online]. 55(2):457-469. [cit. 10.2.2016], Dostupné z: DOI: 10.1128/JCM.02116-16
208. Xu Y, Jia H, Huang H, Sun Z, Zhang Z, 2015. Mutations Found in *embCAB*, *embR*, and *ubiA* Genes of Ethambutol-Sensitive and -Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates from China. *Biomed Res Int.* [online]. 2015:951706. [cit. 22.4.2017], Dostupné z: DOI: 10.1155/2015/951706
 209. Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM, 2012. Purified protein derivatives of tuberculin--past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol.* [online]. 66(3):273-80. [cit. 20.6.2016], Dostupné z: DOI: 10.1111/j.1574-695X.2012.01002.x
 210. Zatloukal P, Kos S, Vašáková M, 2016. Tuberkulóza dospělých. (Standard léčebného plánu) [online]. ČPFS Sekce pro tuberkulózu. [cit. 5.4.2017], Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>
 211. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S, 1992. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature (London)* 358:591-593
 212. Zhang Y, Wade MM, Scorpio A, Zhang H, Sun Z, 2003a. Mode of action of pyrazinamide: disruption of *Mycobacterium tuberculosis* membráně transport and energetics by pyrazinoic acid. *J Antimicrob Chemother*, 52, 790-795
 213. Zhang Y, Mitchison D, 2003b. The curious characteristics of pyrazinamide: a review, *Int J Tuberc Lung Dis.* 7(1):6-21
 214. Zhang Y, Yew WW, 2009. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, *Int J Tuberc Lung Dis.* 13(11):1320-30
 215. Zhang J, Abadia E, Refregier G, Tafaj S, Boschirolu ML, Guillard B, Andremont A, Ruimy R, Sola C, 2010. *Mycobacterium tuberculosis* complex CRISPR genotyping: improving efficiency, throughput and discriminative power of 'spoligotyping' with new spacers and a microbead-based hybridization assay. *J Med Microbiol* 59, 285-294
 216. Zhang R, Long Y, He W, Hao X, Liu J, 2014. Application status of MALDI-TOF mass spectrometry in the identification and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Thorac Dis.* [online]. 6(5):512-516. [cit. 27.5.2019], Dostupné z: DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.02.19
 217. Zhang Y, Yew WW, 2015. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015, *Int J Tuberc Lung Dis.* 19(11), 1276-1289
 218. Zheng H, Lu L, Wang B, Pu S, Zhang X, Zhu G, Shi W, Zhang L, Wang H, Wang S, Zhao G, Zhang Y, 2008. Genetic basis of virulence attenuation revealed by comparative genomic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Ra versus H37Rv. *PLoS One* [online]. 3:e2375. [cit. 20.4.2017], Dostupné z: DOI: 10.1371/journal.pone.0002375
 219. Zhong M, Zhang X, Wang Y, Zhang C, Chen G, Hu P, Li M, Zhu B, Zhang W, Zhang Y, 2010. An interesting case of rifampicin-dependent/-enhanced multidrug-resistant tuberculosis, *Int J Tuberc Lung Dis.* 14(1):40-4

8 Přehled publikační činnosti autora

Původní články

1. Bitar I, Medvecký M, **Amlerova J**, Papagiannitsis K, Hrabak J. Genomic characterization of Mycobacterium Tuberculosis isolates From Czechia. Received text in review proces
2. Alcaide F, **Amlerova J**, Bou G, Ceysens PJ, Coll P, Corcoran D, Fangous MS, Gonzalez-Alvarez I, Gorton R, Greub G, Hery-Arnaud G, Hrabak J, Ingebretsen A, Lucey B, Marekovic I, Mediavilla-Gradolph C, Monte MR, O'Connor J, O'Mahony J, Opota O, O'Reilly B, Orth-Holler D, Oviano M, Palacios JJ, Palop B, Pranada AB, Quiroga L, Rodríguez-Temporal D, Ruiz-Serrano MJ, Tundo G, Van den Bossche A, van Ingen J, Rodriguez-Sanchez B. 2017. How to: identify non-tuberculous Mycobacterium species using MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Jun;24(6):599-603. doi: 10.1016/j.cmi.2017.11.012. 2017 Nov 22., <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.11.012>; **IF 5.394 (2017)**
3. **Amlerová J**, Hrabák J. 2016. IGRA metody v rutinním provozu – QuantiFERON®-TB Gold nebo T-SPOT.TB? *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 65, č. 4, s. 246-248; **IF 0,41 (2017)**
4. **Amlerová J**, Študentová V, Hrabák J. 2014. Identifikace izolátů Mycobacterium spp. pomocí MALDI-TOF hmotnostní spektrometrie. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 63, č. 3, s. 195-198; **IF 0,41 (2017)**

Přehledové články

1. **Amlerova J**, Bitar I, Hrabak J. 2018. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* using whole genome sequencing. *Folia Microbiologica*, Volume 63, Issue 5, pp 537-545; **IF 1,311 (2017/2018)**
2. **Amlerová J**, Epidemiologické a laboratorní aspekty dětských mykobakteriálních onemocnění. 2018. *Vox pediatrics.* 2018, Roč. 18, č. 3, s. 18-20, ISSN 1213-2241

Statě ve sbornících

1. **Amlerová J**, Mykobakteriální infekce v ČR a jejich laboratorní diagnostika. In: Plzeňský lékařský sborník. Supplementum. Postgraduální lékařské dny. Plzeň 2016. -- ISSN 0139-603X. Roč. 2016, Suppl. 86 (2016), s. 125

Přednášky na odborných setkáních, které přednesl autor DP

1. Bitar I, Medvecký M, **Amlerova J**, Papagiannitsis C, Hrabak J. Genomic characterization of Mycobacterium Tuberculosis isolates From Czechia, European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2019 Amsterdam 13.-16. apríl, **poster** P0961
2. **Amlerova J**, Rychlerostoucí mykobaktéria – co s nimi v klinické praxi? IV. Kongres ČPFS a XXVI. Pneumoonkologické dny. Plzeň 2018, 8.-10. listopadu

3. **Amlerova J**, Hrabák J, Bitar I, Medvecký M, Celogenomová sekvenace *Mycobacterium tuberculosis* – budoucnost v epidemiologii tuberkulózy. 28. Pečenkovy epidemiologické dny. České Budějovice 2018, 12.-14. září
4. **Amlerova J**, Kralova D, Chudejova K, Hrabak J. Molecular-epidemiological characteristics of antituberculous-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates identified in West Bohemian region of the Czech Republic, European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2017 Vídeň, 22.-25. april, **poster** P1670
5. **Amlerova J**, Hrabák J. Změni přítomnost cizinců incidenci tuberkulózy v ČR?, Kongres klinické mikrobiologie, infekčních nemocí a epidemiologie – KMINE 2017. Praha, 25.-27. října 2017
6. **Amlerová J**, Migrace a tuberkulóza. 27. Pečenkovy epidemiologické dny. Olomouc, 2016, 21.-23. září
7. **Amlerová J**, Využití IGRA testů v nepřímé diagnostice tuberkulózy. Kongres klinické mikrobiologie, infekčních nemocí a epidemiologie – KMINE 2015. Špindlerův Mlýn, 23.-25. září 2015. -- ISSN 1211-264X. -- Roč. 21, č. 3 (2015), s. 104
8. **Amlerová J**, Bakteriologická ověřenost tuberkulózy – význam, úskalí a opatření. 26. Pečenkovy epidemiologické dny. Luhačovice 2014, 16. – 18. září
9. **Amlerová J**, Heringová v, Hrabák J, Identifikace *Mycobacterium species* pomocí sekvenace genu pro 16S rRNA a MALDI-TOF hmotnostní spektrometrie, Kongres klinické mikrobiologie, infekčních nemocí a epidemiologie, Olomouc 2013, 17. – 19. října
10. **Amlerová J**, IGRA metody z pohledu mikrobiologa. XVII. kongres České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti.
11. **Amlerová J**, QuantiFERON-TB Gold In Tube – zkušenosti a výsledky v jednotlivých indikačních skupinách, Kongres klinické mikrobiologie, infekčních nemocí a epidemiologie – KMINE 2011. Plzeň 2011, 21.-23. září. 2011
12. **Amlerova J**, Bergerova T, Cervena D, Hrabak J. Mutations in rpoB gene in rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates identified in the West-Bohemian region of the Czech Republic, European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2010 Vienna 10.-13. april, **poster** P2045