



VŠCHT PRAHA



ÚSTAV TECHNOLOGIE
VODY A PROSTŘEDÍ

**DETEKCE
GENŮ
REZISTENCE
NA
ANTIBIOTIKA
V KALECH
Z ČOV**

DANA VEJMELKOVÁ, IVAN KARPÍŠEK

Analytika odpadů, 21. 11. 2018

ANTIBIOTIKA

- látky, které usmrcují mikroorganismy nebo inhibují jejich růst a množení
- působí především proti bakteriím (dále někt. houbám, parazitickým prvokům)
- použití: humánní a veterinární medicína, k léčbě infekčních stavů, někdy též preventivně (tzv. ATB profylaxe)

- problém – chybné použití (nevhodné ATB, nevhodné dávkování, nedodržení léčby, atd.)
 - **rozvoj rezistence**
 - prodlužující se léčba, ↑ náklady na terapie, ↑ úmrtnost = **celosvětový problém ohrožujících veřejné zdraví (WHO)**

ANTIBIOTIKA

- ATB rezistence se vyskytuje přirozeně, ale zneužívání ATB v humánní a veterinární medicíně urychluje proces
- rakovina se může dnes úspěšně léčit, ale 10 – 15 % pacientů umírá na infekční komplikace způsobené rezistentními bakteriemi
- rostoucí počet infekcí (př. pneumonie, tuberkulóza, salmonelóza) se stává obtížněji léčitelnými, protože ATB k jejich léčbě se stávají méně účinnými..

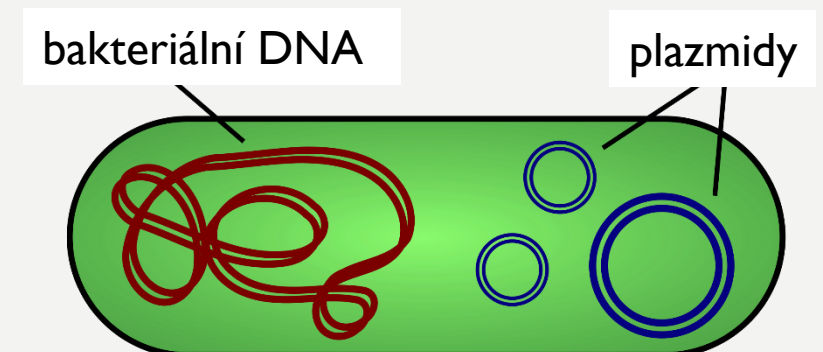
VYBRANÉ TŘÍDY ANTIBIOTIK (mnoho dalších..)

Fuchsová et al. 2017

Třída antibiotik	Zástupci	Cílové místo působení
β-laktamy	Peniciliny (ampicilin), Peniciliny rezistentní k penicilinase (methicilin), Cefalosporiny (cefamycin), Karbapenemy (meropenem), Monobaktamy (aztreonam)	Biosyntéza peptidoglykanu buněčné stěny
Aminoglykosidy	streptomycin , gentamycin, amikacin, netilmicin, isepamycin, tobramycin, spektinomycin	Inhibice syntézy bílkovin, translace – vazba na 30S podjednotku ribozómu
Chinolony	ciprofloxacin , norfloxacin, ofloxacin, levofloxacin, pefloxacin, moxifloxacin, prulifloxacin	Inhibice syntézy nukleových kyselin – DNA replikace
Sulfonamidy	sulfamethoxazol , sulfasalazin, sulfathiazol, sulfisoxazol, sulfadiazin	Inhibice syntézy nukleových kyselin – inhibice kyseliny listové
Glykopeptidy	vankomycin, teikoplanin	Biosyntéza buněčné stěny – blokáda esenciálního substrátu
Amfenikoly	chloramfenikol	Inhibice syntézy bílkovin, translace – vazba na 50S podjednotku ribozómu
Tetracykliny	tetracyklin, doxycyklin	Inhibice syntézy bílkovin, translace – vazba na 30S podjednotku ribozómu
Pyrimidiny	trimetoprim, pyrimetamin	Inhibice syntézy NK

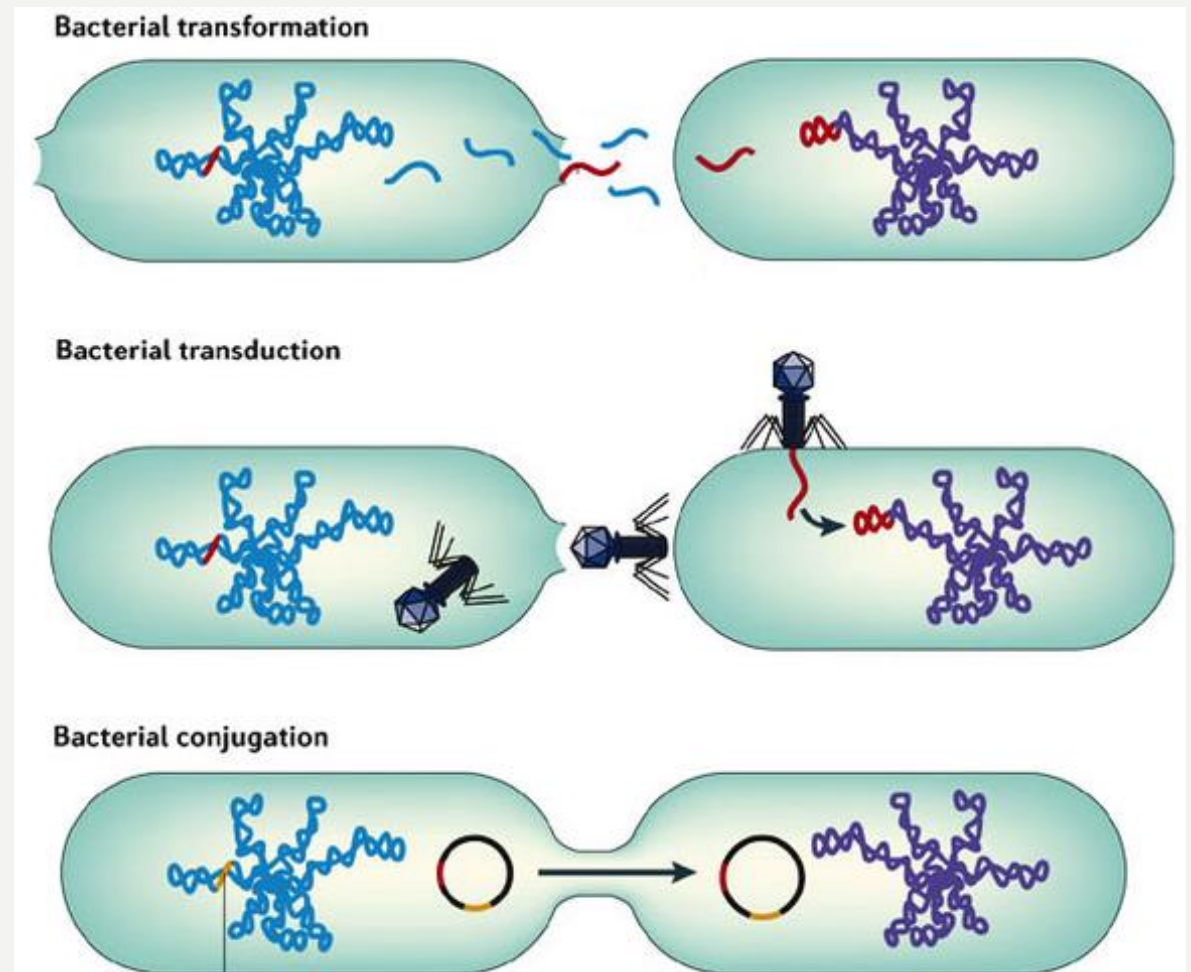
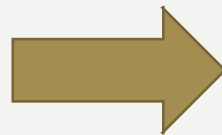
ŠÍŘENÍ REZISTENCE

- rezistence k antibiotikům kódována specifickými geny (ARGs, *Antibiotic Resistance Genes*)
- neseny na bakteriálním chromozomu nebo na malých extrachromozomálních částicích (př. plazmidy,...)
- mobilní genetické elementy - oproti chromozomu menší molekulární hmotnost, jednodušší struktura → flexibilnější
- 1 plazmid může nést až několik set různých genů, a v 1 buňce může být 1 – 1000 kopií jednoho plazmidu či několik různých plazmidů



MOŽNOSTI ŠÍŘENÍ REZISTENCE

- vertikální přenos - na přímé potomstvo kopií chromozomu/plazmidů
- **horizontální přenos** - nezávislý na příbuznosti/podobnosti



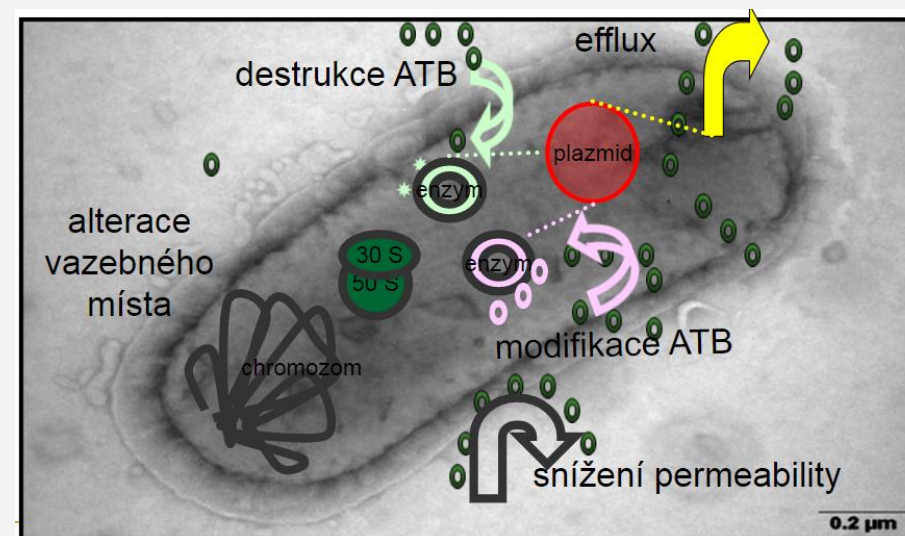
HNACÍ SÍLY ATB REZISTENCE

1. antimikrobiální látky (př. antibiotika, antivirotika)
2. těžké kovy
3. biocidy (př. desinfekční čin., povrchově aktivní látky)

- některé mechanismy rezistence společné pro biocidy/ těžké kovy a antibiotika → umožnění koselekce ARGs

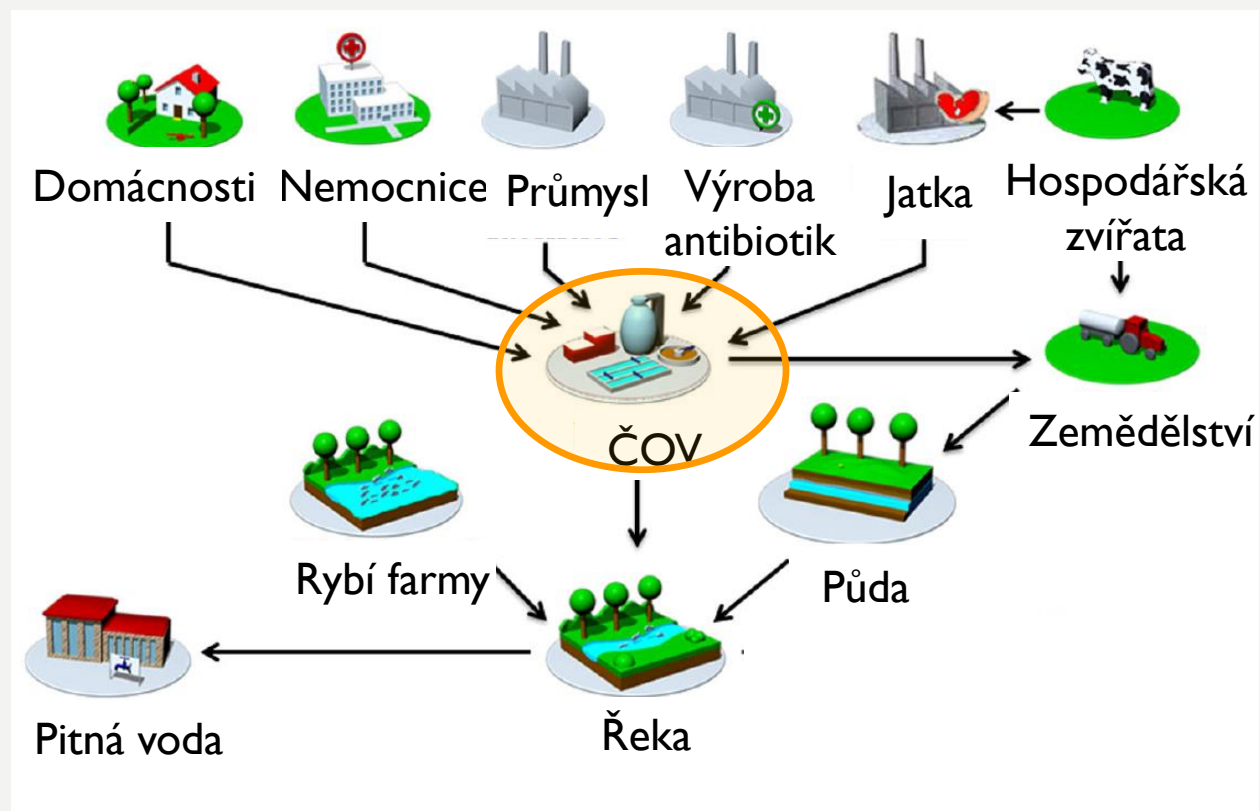
př.: efluxní pumpa (kovy: Cu, Co, Zn, Cd, Ni, As; ATB: tetracyklin, chloramfenikol, β -laktamy)

snížení permeability membrány (kovy: As, Cu, Zn, Mn, Co, Ag; ATB: ciprofloxacin, tetracyklin, chloramfenikol, β -laktamy)



CO SE DĚJE NA ČOV?

- „hotspot“ ARB a ARGs
- vhodné prostředí pro šíření rezistence
- přítomnost antimikrobiálních látek, (těžkých) kovů, biocidů
- doba kontaktu
- vysoká koncentrace MO
- množení ARB/ARGs
- korezistence – př. odolnost vůči desinfekčním činidlům

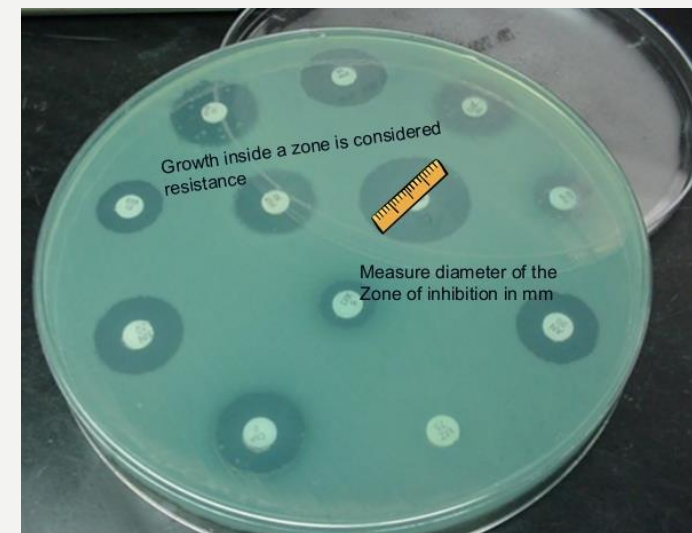


METODY DETEKCE – FENOTYPOVÉ (KULTIVAČNÍ)

▪ DIFÚZNÍ A DILUČNÍ TESTY

I. Disková difúzní metoda (kvalitativní)

- Mueller-Hinton agar
- přeočkování předem vykultivované kolonie
- nanesení antibiotických disků → inkubace (16-20 h)
- ATB se postupně uvolňuje do agaru a inhibuje růst citlivých bakterií
- vytvoření inhibičních zón → změření, interpretace výsledků:
rezistentní / intermediárně rezistentní / citlivý



METODY DETEKCE – FENOTYPOVÉ (KULTIVAČNÍ)

2. Gradientová difúzní metoda (E-test) (kvantitativní)

- přeočkování na agar – stejný postup
- nanesení proužku - logaritmicky klesající gradient antibiotika
- inkubace → kapkovitá inhibiční zóna
- místo, kde okraj zóny protne okraj proužku →

minimální inhibiční koncentrace (MIC)

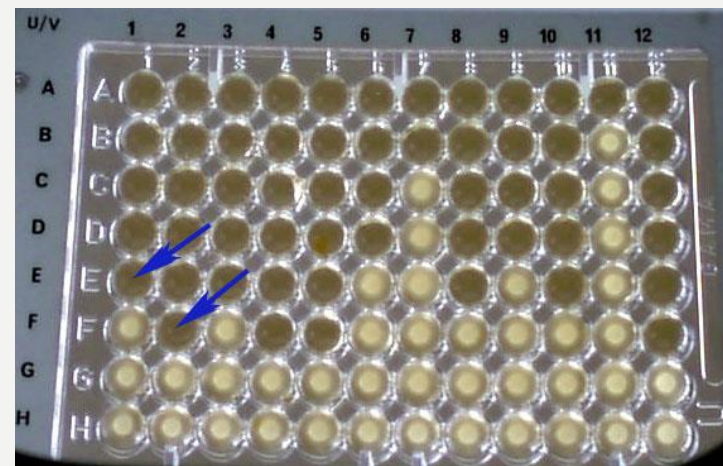
- nevýhoda: vyšší cena



METODY DETEKCE – FENOTYPOVÉ (KULTIVAČNÍ)

3. Diluční metoda (kvantitativní)

- diluční mikrometoda – v mikrodestičce
- odstupňované koncentrace ATB (řaděné geometrickou řadou)
- smíchání s bujónem, naočkování → inkubace (24 h)
- růst buněk se projevuje zákalem
- zjištění MIC: nejnižší koncentrace, která již zabraňuje růstu



Enterobacteriaceae

Tabulka klinických breakpointů EUCAST v. 7.1 platná od 2017-03-10

Disková difuze (Standardizovaná disková difuzní metoda EUCAST).

Půda: Mueller-Hinton agar.

Inokulum: McFarland 0,5.

Inkubace: Normální atmosféra, 35±1 °C, 18±2h.

Hodnocení: Průměr inhibiční zóny od okrajů nevykazujících růst se měří v odraženém světle na spodní straně misky, umístěné na tmavém pozadí.

Kontrola kvality: *Escherichia coli* ATCC 25922 (CNCTC 5276, CCM 3954). Pro kontrolu složky inhibitoru v discích obsahujících kombinaci inhibitoru s beta-laktamem lze užít *Escherichia coli* ATCC 35218 (CNCTC 5321) nebo *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.

Peniciliny ¹	Breakpoint MIC (mg/l)		Obsah disku (µg)	Breakpoint průměru zóny (mm)	
	C ≤	R >		C ≥	R <
Benzylpenicilin	-	-	-	-	-
Ampicilin	8 ¹	8	10	14 ^{A,B}	14 ^B
Ampicilin-sulbaktam	8 ^{1,2}	8 ²	10-10	14 ^{A,B}	14 ^B
Amoxicilin	8 ¹	8	-	Poznámka ^C	Poznámka ^C
Amoxicilin-klavulanová kys.	8 ^{1,3}	8 ³	20-10	19 ^{A,B}	19 ^B
Amoxicilin-klavulanová kys. (pouze nekomplikované IMC)	32 ^{1,3}	32 ³	20-10	16 ^{A,B}	16 ^B
Piperacilin	8	16	30	20	17
Piperacilin-tazobaktam	8 ⁴	16 ⁴	30-6	20	17
Tikarcilin	8	16	75	23	23
Tikarcilin-klavulanová kys.	8 ³	16 ³	75-10	23	23
Temocilin	Poznámka ⁵	Poznámka ⁵		Poznámka ⁵	Poznámka ⁵
Fenoxymetylpenicilin	-	-		-	-
Oxacilin	-	-		-	-

Poznámky
Poznámky označené číslem se vztahují k obecným komentářům anebo k breakpointům MIC.
Písmena se vztahují k diskové difuzní metodě.

1/A. Enterobacteriaceae divokého typu jsou kategorizovány jako citlivé k aminopenicilinům. V některých zemích kategorizují divoké typy izolátů *E. coli* a *P. mirabilis* jako intermediárně rezistentní, a používají breakpoint MIC C ≤ 0,5 mg/l a odpovídající breakpoint pro průměr inhibiční zóny C ≥ 50 mm.

2. Pro účely vyšetření citlivosti se používá fixní koncentrace 4 mg/l sulbaktamu.

3. Pro účely vyšetření citlivosti se používá fixní koncentrace 2 mg/l klavulanové kys.

4. Pro účely vyšetření citlivosti se používá fixní koncentrace 4 mg/l tazobaktamu.

5. Breakpointy závisí na schválení licence pro dávky 2 g x 3.

6. Referenční metoda pro MIC mecilinamu je agarová diluce.

B. Růst, který se na některých šaržích MH agaru jeví jako úzká vnitřní zóna, se ignoruje.

C. Citlivost se odvozuje od ampicilinu.

D. Při testování *E. coli* se ignorují kolonie rostoucí uvnitř inhibiční zóny.

Enterobacteriaceae

Tabulka klinických breakpointů EUCAST v. 7.1 platná od 2017-03-10

Disková difuze (Standardizovaná disková difuzní metoda EUCAST).

Půda: Mueller-Hinton agar.

Inokulum: McFarland 0,5.

Inkubace: Normální atmosféra, 35±1 °C, 18±2h.

Hodnocení: Průměr inhibiční zóny od okrajů nevykazujících růst se měří v odraženém světle na spodní straně misky, umístěné na tmavém pozadí.

Kontrola kvality: *Escherichia coli* ATCC 25922 (CNCTC 5276, CCM 3954). Pro kontrolu složky inhibitoru v discích obsahujících kombinaci inhibitoru s beta-laktamem lze užít *Escherichia coli* ATCC 35218 (CNCTC 5321) nebo *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.

	Peniciliny ¹	Breakpoint MIC (mg/l)		Obsah disku (µg)	Breakpoint průměru zóny (mm)		Poznámky Poznámky označené číslem se vztahují k obecným komentářům anebo k breakpointům MIC. Písmena se vztahují k diskové difuzní metodě.
		C ≤	R >		C ≥	R <	
7	Benzylpenicilin	-	-	-	-	-	1/A. Enterobacteriaceae divokého typu jsou kategorizovány jako citlivé k aminopenicilinům.
8	Ampicilin	8 ¹	8	10	14 ^{A,B}	14 ^B	V některých zemích kategorizují divoké typy izolátů <i>E. coli</i> a <i>P. mirabilis</i> jako intermediárně rezistentní, a používají breakpoint MIC C ≤ 0,5 mg/l a odpovídající breakpoint pro průměr inhibiční zóny C ≥ 50 mm.
9	Ampicilin-sulbaktam	8 ^{1,2}	8 ²	10-10	14 ^{A,B}	14 ^B	
10	Amoxicilin	8 ¹	8	-	Poznámka ^C	Poznámka ^C	
11	Amoxicilin-klavulanová kys.	8 ^{1,3}	8 ³	20-10	19 ^{A,B}	19 ^B	2. Pro účely vyšetření citlivosti se používá fixní koncentrace 4 mg/l sulbaktamu.
12	Amoxicilin-klavulanová kys. (pouze nekomplikované IMC)	32 ^{1,3}	32 ³	20-10	16 ^{A,B}	16 ^B	3. Pro účely vyšetření citlivosti se používá fixní koncentrace 2 mg/l klavulanové kys.
13	Piperacilin	8	16	30	20	17	4. Pro účely vyšetření citlivosti se používá fixní koncentrace 4 mg/l tazobaktamu.
14	Piperacilin-tazobaktam	8 ⁴	16 ⁴	30-6	20	17	5. Breakpointy závisí na schválení licence pro dávky 2 g x 3.
15	Tikarcilin	8	16	75	23	23	6. Referenční metoda pro MIC mecilinamu je agarová diluce.
16	Tikarcilin-klavulanová kys.	8 ³	16 ³	75-10	23	23	B. Růst, který se na některých šaržích MH agaru jeví jako úzká vnitřní zóna, se ignoruje.
17	Temocilin	Poznámka ⁵	Poznámka ⁵		Poznámka ⁵	Poznámka ⁵	C. Citlivost se odvozuje od ampicilinu.
18							D. Při testování <i>E. coli</i> se ignorují kolonie rostoucí uvnitř inhibiční zóny.
19	Fenoxymetylpenicilin	-	-		-	-	
20							
21	Oxacilin	-	-		-	-	
22							

METODY DETEKCE – FENOTYPOVÉ (KULTIVAČNÍ)

- informace přínosné pro klinické mikrobiology/lékaře, kteří tak mohou určit správné antibiotikum či jeho dávkování pro léčbu
- výhody: standardizace (1950s), jednoduchost, (finanční) nenáročnost, pouze životaschopné buňky
- nevýhody: časově náročné, omezené na kultivovatelné bakterie
- možné kombinace: MALDI-TOF MS, PCR

METODY DETEKCE – GENOTYPOVÉ (DNA)

DETEKCE ARGs

1. Sekvenování nové generace

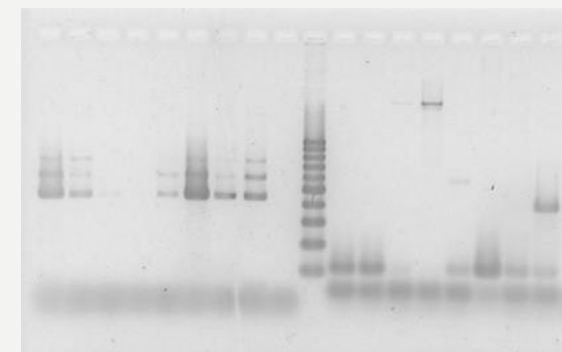
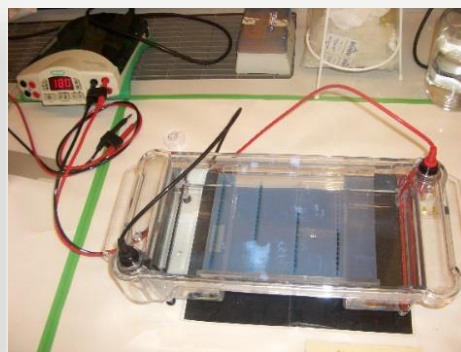
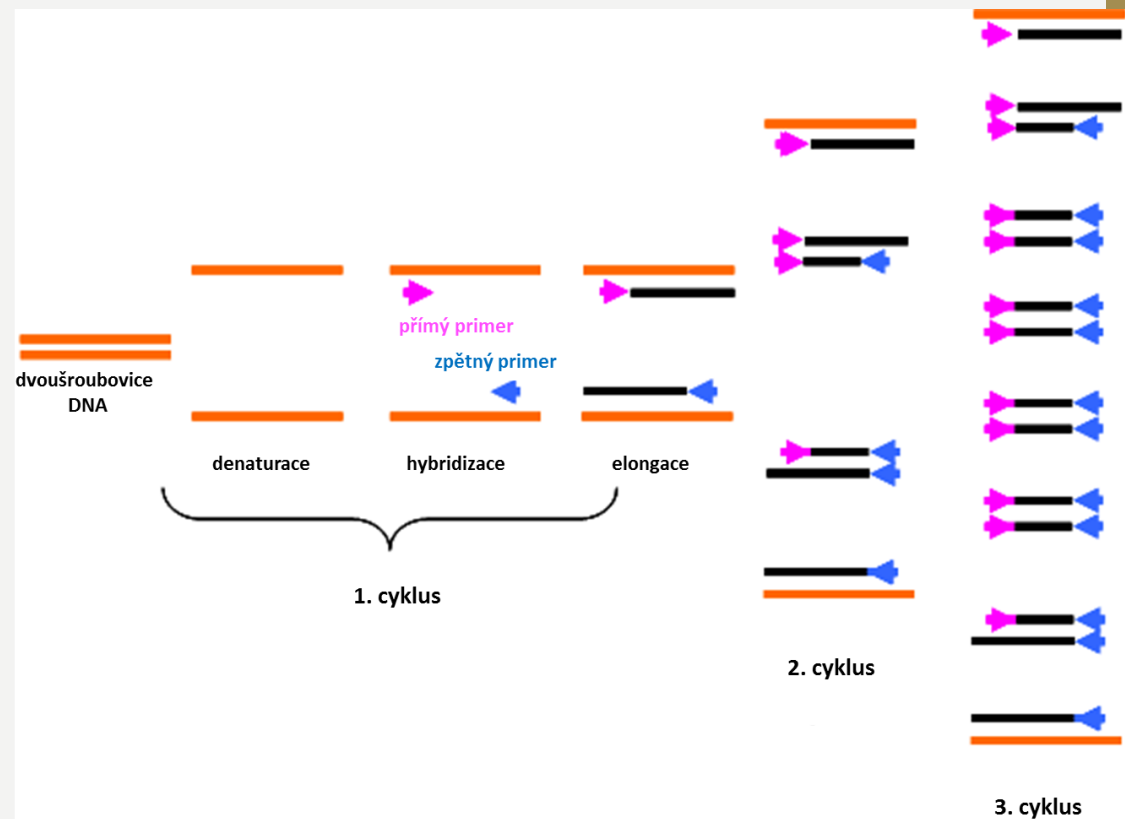
- vyšší cena
- znalost bioinformatiky – interpretace dat

2. Polymerázová řetězová reakce (PCR)

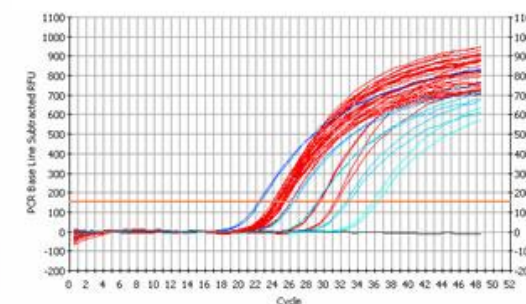
- specifické primery pro detekci jednotlivých ARGs, avšak 1 ATB – více ARGs! (multiplex)
- **qPCR** - možnost kvantifikace – monitoring, porovnávání

POLYMERÁZOVÁ ŘETĚZOVÁ REAKCE (PCR)

- extrakce genetického materiálu – DNA/RNA
- komerční kity (↑ cena)
- PCR se specifickými primery
- elektroforéza, barvení, fotodokumentace
- výsledky během 1 dne



qPCR/REAL-TIME PCR



- kvantitativní PCR
- neurčuje množství buněk, ale měří počty kopií genu zájmu (x KTJ)
- umožňuje přímou detekci a kvantifikaci PCR produktu „v reálném čase“
- intenzita fluorescenčního signálu permanentně snímána a analyzována (speciální PCR cyklér)
- hlavní přednosti: rychlost (odpadá elektroforéza), jednoduchost provedení, přesnost, citlivost
- relativní kvantifikace: srovnání dvou vzorků - získání informace, ve kterém vzorku a kolikrát je více templátu nebo porovnání kolikrát se daný gen exprimuje více/méně než jiný gen (často vztaženo na „housekeeping gen“)
- absolutní: množství templátu vztaženo k externímu templátu a kvantifikováno přesné množství, nutné ze standardů sestavit kalibrační křivku

PŘÍKLAD - GENŮ ZODPOVĚDNÝCH ZA REZISTENCI K TETRACYKLINOVÝM ATB

EFLUXNÍ PROTEINY

tet(A)	<i>Acinetobacter, Aeromonas, Alcaligenes, Bordetella, Citrobacter, Edwardsiella, Enterobacter, Escherichia, Flavobacterium, Chryseobacterium, Klebsiella, Laribacter, Plesiomonas, Proteus, Pseudomonas, Salmonella, Serratia, Shigella, Variovorax, Veillonella, Vibrio</i>
tet(B)	<i>Acinetobacter, Actinobacillus, Aeromonas, Aggregatibacter, Brevundimonas, Citrobacter, Enterobacter, Erwinia, Escherichia, Gallibacterium, Haemophilus, Klebsiella, Pantoea, Pasteurella, Photobacterium, Plesiomonas, Proteus, P. Roseobacter, Salmonella, Shigella, Serratia, Treponema, Vibrio</i>
tet(C)	<i>Aeromonas, Bordetella, Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Roseobacter, Salmonella, Serratia, Shigella, Variovorax, Veillonella, Vibrio</i>
tet(D)	<i>Aeromonas, Alteromonas, Citrobacter, Edwardsiella, Enterobacter, Morganella, Pasteurella, Photobacterium, Plesiomonas, Salmonella, Yersinia</i>
tet(E)	<i>Aeromonas, Alcaligenes, Escherichia, Flavobacterium, Proteus, Roseobacter, Serratia, Vibrio</i>
tet(G)	<i>Acinetobacter, Brevundimonas, Enterobacter, Escherichia, Fusobacterium, Ochrobactrum, Pasteurella, Proteus, Providencia, Pseudomonas, Shewanella, Vibrio</i>
tet(H)	<i>Acinetobacter, Actinobacillus, Gallibacterium, Histophilus, Mannheimia, Psychrobacter, Pasteurella</i>
tet(J)	<i>Escherichia, Morganella, Proteus</i>
tet(K)	<i>Bacillus, Clostridium, Enterococcus, Eubacterium, Gallibacterium, Listeria, Mycobacterium, Nocardia, Peptostreptococcus, Staphylococcus, Streptomyces</i>
tet(L)	<i>Acinetobacter, Actinobacillus, Actinomyces, Bacillus, Bifidobacterium, Clostridium, Enterobacter, Escherichia, Fusobacterium, Klebsiella, Lactobacillus, Lactococcus, Listeria, Mycobacterium, Mycoplasma, Neisseria, Paenibacillus, Pantoea, Pasteurella, Peptostreptococcus, Photobacterium, Prevotella, Proteus, Providencia, Pseudomonas, Psychrobacter, Ralstonia, Rhodococcus, Serratia, Shewanella, Shigella, Sporosarcina, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Ureaplasma, Veillonella, Vibrio</i>
tet(V)	<i>Mycobacterium</i>
tet(Y)	<i>Aeromonas, Escherichia, Photobacterium</i>
tet(Z)	<i>Corynebacterium, Lactobacillus</i>
tetA(P)	<i>Clostridium</i>
tcr	<i>Streptomyces</i>
otr(C)	<i>Streptomyces</i>
otr(B)	<i>Mycobacterium, Streptomyces</i>
tet(30)	<i>Agrobacterium</i>
tet(31)	<i>Aeromonas, Gallibacterium</i>
tet(33)	<i>Arthrobacter, Corynebacterium</i>
tet(35)	<i>Stenotrophomonas, Vibrio</i>
tet(38)	<i>Staphylococcus</i>
tet(39)	<i>Acinetobacter, Alcaligenes, Bacillus, Brevundimonas, Cellulosimicrobium, Enterobacter, Lysinibacillus, Providencia, Stenotrophomonas</i>
tet(40)	<i>Clostridium</i>
tet(41)	<i>Serratia</i>
tet(42)	<i>Bacillus, Microbacterium, Micrococcus, Paenibacillus, Paenibacillus, Pseudomonas, Staphylococcus</i>

BP_Havlíčková(I I) Šíření bakteriální rezistence k tetracyklinovým antibiotikům z chovu hospodářských zvířat do půdního prostředí

PROTEINY RIBOZOMÁLNÍ PROTEKCE (PRP)

tet(M)	<i>Acinetobacter, Actinomyces, Abiotrophia, Aerococcus, Aeromonas, Afipia, Amycolatopsis, Anaerococcus, Arthrobacter, Bacillus, Bacterionema, Bacteroides, Bifidobacterium, Brachybacterium, Catenibacterium, Citrobacter, Clostridium, Corynebacterium, Edwardsiella, Eikenella, Enterobacter, Enterococcus, Erysipelothrix, Escherichia, Eubacterium, Finegoldia, Flavobacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Gemella, Granulicatella, Haemophilus, Hafnia, Kingella, Klebsiella, Kurthia, Lactobacillus, Lactococcus, Lawsonia, Listeria, Microbacterium, Mycobacterium, Mycoplasma, Neisseria, Paenibacillus, Pantoea, Pasteurella, Peptostreptococcus, Photobacterium, Prevotella, Proteus, Providencia, Pseudomonas, Pseudomonas, Psychrobacter, Ralstonia, Rhodococcus, Serratia, Shewanella, Shigella, Sporosarcina, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Ureaplasma, Veillonella, Vibrio</i>
tet(O)	<i>Actinobacillus, Aerococcus, Anaerovibrio, Bifidobacterium, Butyrivibrio, Campylobacter, Citrobacter, Clostridium, Eubacterium, Enterococcus, Fusobacterium, Gemella, Granulicatella, Lactobacillus, Megaspheara, Mobiluncus, Neisseria, Pasteurella, Peptostreptococcus, Psychrobacter, Staphylococcus, Streptococcus</i>
tet(S)	<i>Citrobacter, Enterococcus, Klebsiella, Lactobacillus, Lactococcus, Listeria, Staphylococcus, Veillonella</i>
tet(W)	<i>Acidaminococcus, Actinomyces, Arcanobacterium, Bacillus, Bacteroides, Bifidobacterium, Butyrivibrio, Citrobacter, Clostridium, Escherichia, Fusobacterium, Klebsiella, Lactobacillus, Megaspheara, Mitsukella, Neisseria, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Subdolgranulum, Veillonella</i>
tet(Q)	<i>Anaerovibrio, Bacteroides, Capnocytophaga, Clostridium, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Lactobacillus, Mitsukella, Mobiluncus, Neisseria, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Streptococcus, Subdolgranulum, Ruminococcus, Veillonella</i>
tet(T)	<i>Enterococcus, Streptococcus</i>
tetB(P)	<i>Clostridium</i>
otr(A)	<i>Bacillus, Mycobacterium, Streptomyces</i>
tet	<i>Streptomyces</i>
tet(32)	<i>Eubacterium, Streptococcus</i>
tet(36)	<i>Bacteroides, Clostridium, Lactobacillus</i>
tet(44)	<i>Campylobacter, Clostridium</i>
ENZYMATICKÁ INAKTIVACE ATB	
tet(X)	<i>Bacteroides, Spingobacterium</i>
tet(34)	<i>Aeromonas, Pseudomonas, Serratia, Vibrio</i>

SOUČASNÝ STAV NA ČOV

- ČOV nebyly navrhovány na odstraňování ARB/ARGs
- ARB se mohou díky vyšší odolnosti zakoncentrovávat ve výstupech z ČOV
- nestačí odstranit ARB, potřeba eliminace ARGs-volné DNA

PŘÍKLADY Z VĚDECKÝCH PRACÍ

Auerbach et al. 2007

- biosolids – po anaerobním vyhnívání, využití na zemědělskou půdu

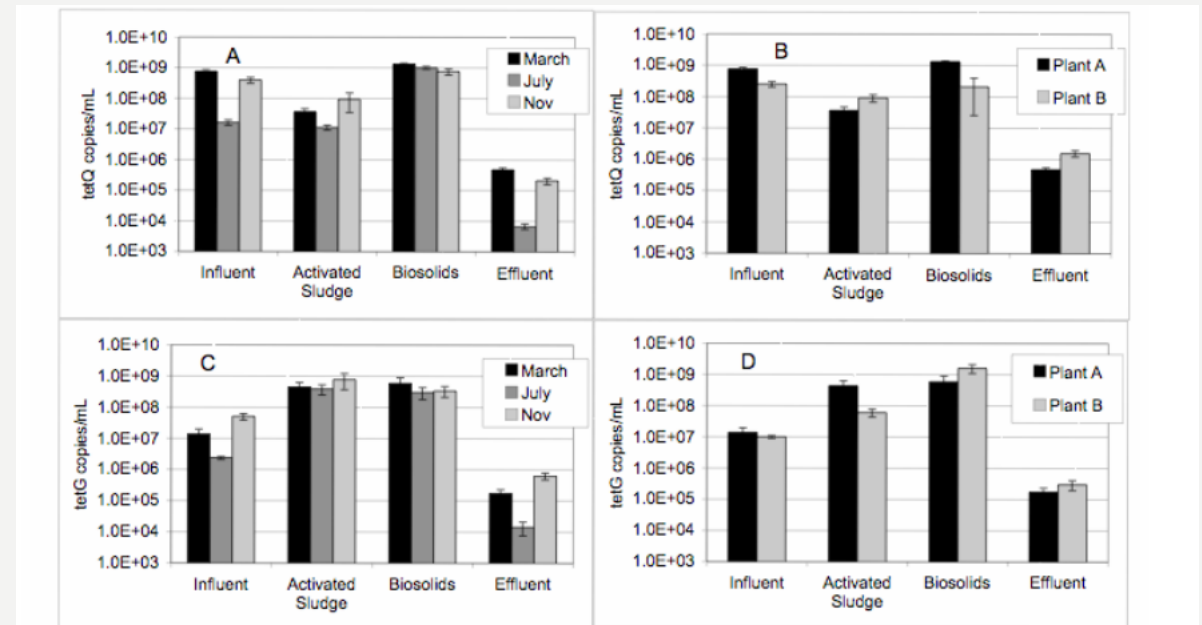
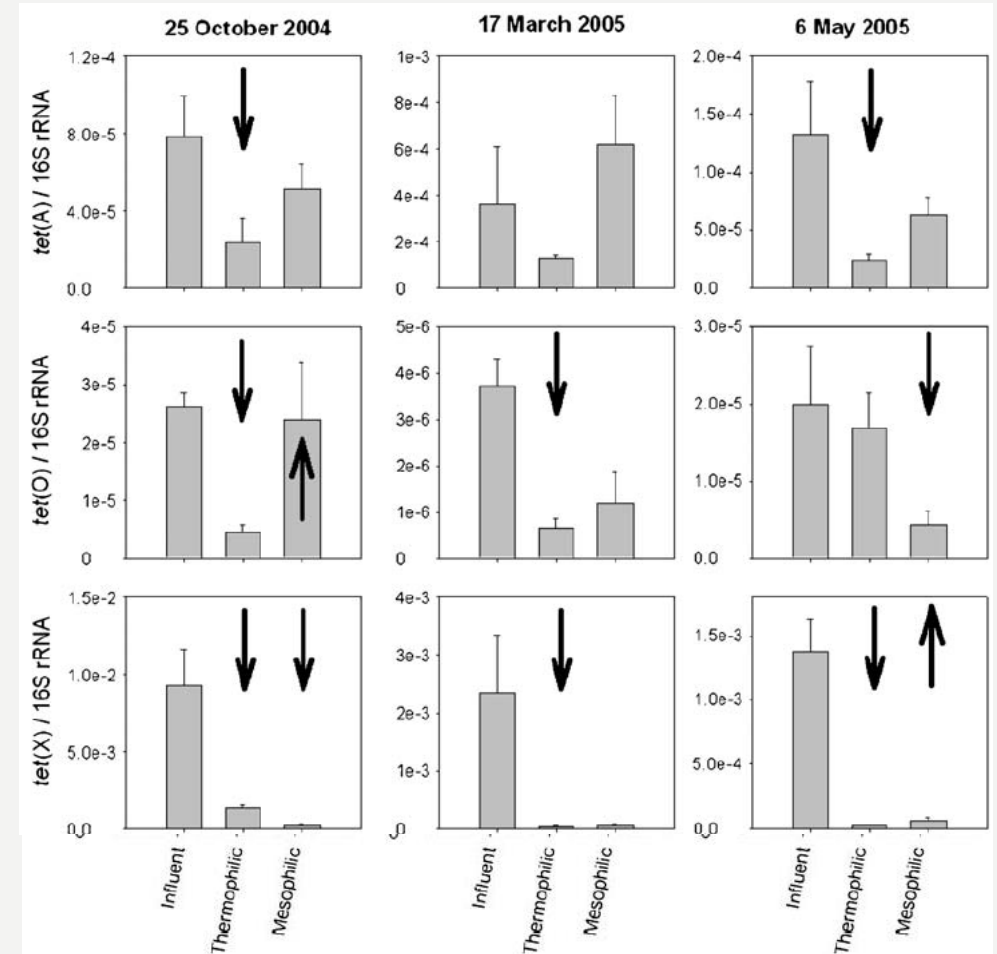


Figure 1 - Copies of *tet(Q)* and *tet(G)* normalized to volume of original sample. **(A)** *tet(Q)* copies across three seasons (spring, summer, fall); **(B)** *tet(Q)* copies in two treatment plants (both sampled in March) **(C)** *tet(G)* copies across three seasons (spring, summer, fall); **(D)** *tet(G)* copies in two treatment plants (both sampled in March). Experimental results were derived from two independent experiments with duplicate samples in each experiment giving a total of four replicates.

The role of anaerobic digestion in controlling the release of tetracycline resistance genes and class 1 integrons from municipal wastewater treatment plants

Sudeshna Ghosh · Sara J. Ramsden ·
Timothy M. LaPara

- dvoustupňová anaerobní stabilizace
- termofilní stupeň- výrazná redukce vybraných ARGs,
- následný mezofilní stupeň - často opětovný nárůst



ZÁVĚR

- šíření antibiotické rezistence v životním prostředí – celosvětový problém (WHO)
- komplexní problematika
- potřeba optimalizace/standardizace metod detekce pro vzorky z ŽP
- problémy se suchem i v ČR – recyklace vod v budoucnu
- navržení procesů na ČOV pro eliminaci ARGs
- multioborový přístup, spolupráce univerzit, ministerstev, průmyslu, atd.
- VŠCHT otevřena spolupráci



VŠCHT PRAHA

- GA ČR: Transfer of antibiotic resistance genes in mixed cultures: when pathogens, indicator and environmental organisms meet at different conditions
- TA ČR: Vývoj technologie pro eliminaci vnosu mikropolutantů a genů rezistence na antibiotika do životního prostředí a lidského organismu
- Horizon2020: Research platform on antibiotic resistance spread through wastewater treatment plants



ÚSTAV TECHNOLOGIE
VODY A PROSTŘEDÍ



**DĚKUJI ZA
POZORNOST**