

# Genetické pozadí rutinně nekultivovatelných treponemových infekcí s klinickou korelací: Přehledné informace pro medicínskou praxi

MUDr. Filip Skokan<sup>1</sup>, prof. MUDr. David Šmajš, Ph.D.<sup>2</sup>, RNDr. Mgr. Eliška Vrbová, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup>Ústav biologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně

Článek se zaměřuje na rutinně nekultivovatelné treponemové infekce, které i nadále představují celosvětový problém. Pojednává o současných poznatcích v oblasti molekulární genetiky a zdůrazňuje důležitost implementace aktuálních výzkumů do dermatovenerologie. Soustředí se na využití metody PCR v diagnostice a propojení klinické medicínské praxe s vědeckými poznatky v oblasti molekulární genetiky u treponemových infekcí.

**Klíčová slova:** *Treponema pallidum*, PCR, genom, syfilis, molekulární typizace, venerologie.

## Genetic background of routinely uncultivable treponemal infections with clinical correlation: concise information for medical practice

The article deals with routinely uncultivable treponemal infections that continue to be a global problem. The current knowledge in the field of molecular genetics is presented and the importance of implementing current research into dermatovenerology is emphasized. The article focuses on the use of the PCR method in diagnosis as well as on linking clinical medical practice with scientific knowledge in the field of molecular genetics in treponemal infections.

**Key words:** *Treponema pallidum*, PCR, genome, syphilis, molecular typing, venereology.

## Úvod

Patogenní treponemy jsou gramnegativní bakterie vlnitého až spirálovitého tvaru o velikosti 10 až 20 µm na délku a 100 až 200 nm v průměru (3), které zahrnují kultivovatelné a rutinně nekultivovatelné patogeny. Rutinně nekultivovatelné treponemy představují bakteriální druhy a poddruhy, které jsou obligátními patogeny způsobující specifická onemocnění u lidí a zvířat (Tab. 1). U lidí jsou původci onemocnění syfilis (venerická příjice, lues), yaws (framboesie), endemická syfilis (bejel) a pinta (carate). Mezi tzv. kultivovatelné treponemy můžeme řadit například *Treponema denticola*, *T. Vincentii*, *T.*

*socranskii*, *T. amylovorum* stojící za periodontálními infekcemi lidí (1). Spirochety, kam se řadí rod *Treponema*, *Leptospira*, a také *Borrelia* (původce Lymeské borreliózy), jsou fylogeneticky starobyklou skupinou bakterií úzce spojených s hostitelem. Jsou si podobné tím, že mají relativně malé genomy, nicméně nejsou úzce příbuzné a pravděpodobně se vyvinuly nezávisle z geneticky komplexnějšího předka, přičemž ztratily „nepotřebné“ geny a získaly nové funkce potřebné pro přežití v prostředí hostitele (2). Genetický výzkum těchto organismů významně přispívá k objasnění evolučního vývoje a je klíčový pro lepší pochopení patogenese onemocnění, která

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2025;19(1):5-9

<https://doi.org/10.36290/der.2025.001>

Článek přijat redakcí: 9. 12. 2024

Článek přijat k tisku: 15. 1. 2025

MUDr. Filip Skokan

filip.skokan@fnusa.cz

**Tab. 1.** Klasifikace druhu *Treponema* (upraveno a převzato z (8))

| Doména: Bacteria, Kmen (phylum): Spirochaetota, Třída (classis): Spirochaetia, Řád (ordo): Spirochaetales, Čeleď (familia): Treponemataceae, Rod (genus): Treponema, Druh (species) a Poddruh (subspecies): <i>Treponema pallidum</i> subspecies/ <i>Treponema</i> species |                                  |                 |                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                            | CHOROBA                          | VÝSKYT          | PŘENOS                                    |
| <i>T. pallidum</i> subsp. <i>pallidum</i>                                                                                                                                                                                                                                  | Venerická syfilis/příjice (lues) | Celosvětově     | Pohlavním stykem, transplacentární přenos |
| <i>T. pallidum</i> subsp. <i>pertenue</i>                                                                                                                                                                                                                                  | Yaws (framboesie)                | Tropické země   | Nepohlavní přenos                         |
| <i>T. pallidum</i> subsp. <i>endemicum</i>                                                                                                                                                                                                                                 | Endemická syfilis (bejel)        | Pouštní oblasti | Nepohlavní přenos                         |
| <i>T. carateum</i>                                                                                                                                                                                                                                                         | Pinta (carate)                   | Tropické země   | Nepohlavní přenos                         |
| <i>T. denticola</i> , <i>T. socranskii</i>                                                                                                                                                                                                                                 | Periodontální infekce            | Celosvětově     | Nepohlavní přenos                         |

způsobují epidemiologie a sledování rezistence vůči antibiotikům. Vědecké poznatky mohou přispět ke zlepšení diagnostických metod v klinické praxi. Poznání genetických rozdílů mezi kmeny v kombinaci s imunologickými studiemi zkoumajícími vznik zkřížené imunity mezi jednotlivými kmeny by mohlo být také užitečným nástrojem pro vytipování kandidátních genů a proteinů pro vývoj budoucí účinné vakcíny proti syfilis a dalším treponemovým infekcím.

## Charakteristika genomu rodu *Treponema*

Prvním osekvenovaným kmenem *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* byl kmen Nichols (Fraser at al., 1998), a to s velikostí genomu 1 138 006 párů bazí, který je tvořen jedním cirkulárním chromozomem. Jedná se o relativně malou velikost genomu ve srovnání s jinými patogeny, v porovnání s *Escherichia coli* je asi pětinový. Tato redukce genetické informace je důsledkem adaptivních procesů, které prokazují vysokou míru závislosti organismu na hostiteli. Ztráta „nepotřebných“ genů vedla k minimalizaci biosyntetických drah a umožnila organismu přežít v prostředí hostitele (řadu esenciálních látek bakterie přijímá právě od hostitele a nemusí si je tedy syntetizovat sama). Genomová DNA *T. pallidum* subsp. *pallidum* (TPA), *T. pallidum* subsp. *pertenue* (TPE) a *T. pallidum* subsp. *endemicum* (TEN) vykazuje vysokou podobnost, vyšší než 99,7 % (Šmajš et al., 2012; Radolf et al., 2016). Zatímco TPE se pravděpodobně vyvinula z jedné fylogenetické skupiny zahrnující treponemy infikující africké primáty, lidské izoláty TPA patří do dvou odlišných genetických skupin, které jsou pojmenovány podle příbuznosti k referenčním kmenům. Jedná se o Nichols-like a SS14-like kmeny. Pro znázornění postavení kmene v rámci rodu *Treponema* byl sestaven fylogenetický strom,

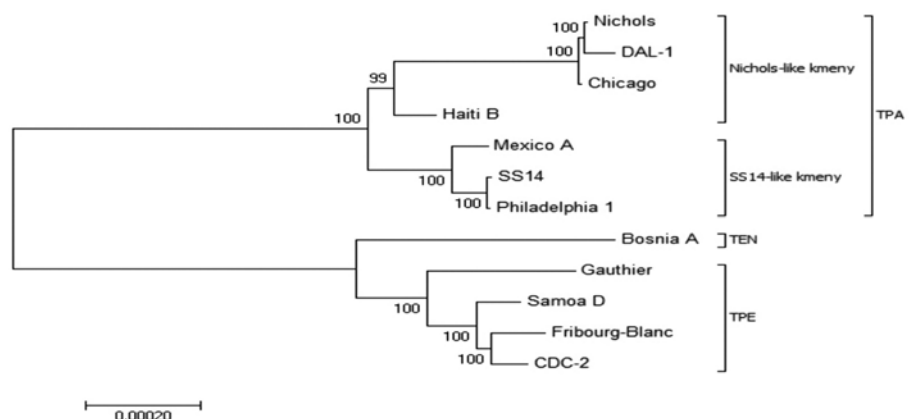
což je grafické znázornění evolučních vztahů mezi organismy, u kterých byla provedena celogenomová sekvenace (Obr. 1). I přes vysokou podobnost genomů, jednotlivé kmeny rozdílných fylogenetických skupin vyvolávají klinicky rozličná onemocnění. To je patrně určeno rozdílnou patogenitou, která je dána přítomností a syntézou faktorů virulence, jako jsou například toxiny, adhesiny a další. Faktory virulence nejsou doposud jednoznačně identifikovány, navzdory intenzivní snaze o jejich popsání. Hlavním důvodem je dosavadní problematická kultivace a absence experimentálních mechanismů pro provádění genetických manipulací. U treponem můžeme za pravděpodobné faktory virulence označit například geny tpr (tprA–tprL), geny pro hemoliziny, membránové a flagelární proteiny, lipoproteiny (příkladem Tpp15, Tp47 a další), extracelulární matrixové vazebné proteiny, proteiny chemotaxe atp. Zajímavým poznatkem je i rozdílný počet repetitivních sekvencí v genu arp (kódující acid repeat protein) u různých druhů treponem. Právě u těchto repetitivních motivů byla objevena korelace mezi jejich sekvenční variabilitou a existencí sexuálního přenosu. *Treponema pallidum* je charakteristická nízkou toxicitou, vysokou invazivitou a schopností unikat imunitnímu sys-

tému (treponemy diseminují do oblastí, kde jsou nepřístupné buňkám imunitního systému hostitele, a tím se vyhýbají mechanismům imunitní eliminace). Treponemy jsou schopny infikovat prakticky téměř všechny tkáně člověka a projít placentární membránou, a tak způsobit infekci plodu. Významným faktorem přispívajícím v diseminaci této bakterie je její motilita, tedy charakteristický „výchvilkovitý pohyb“. Vzhledem k rozmanitosti klinických projevů a schopnosti perzistovat v hostiteli po řadu let, můžeme říci, že v genomu jsou zakódovány soubory dosud neznámých faktorů virulence (1).

## Klinické projevy nevenerických (endemických) treponemových infekcí

Do této skupiny řadíme onemocnění yaws, bejel a pinta. Všechny tyto choroby vykazují chronické recidivující průběhy s pestrými klinickými manifestacemi. Primární přenos infekce se odehrává prostřednictvím kontaktu poraněné kůže, sliznic, nebo kontaminovanými předměty z člověka na člověka. Diagnóza je založena na klinických znacích a sérologickém testování, které však nerozliší onemocnění od venerické příjice (syfilis). Proto je doporučeno testování pomocí polymerázové řetězové re-

**Obr. 1.** Fylogenetický strom z celogenomových sekvencí (převzato z (5))



akce (PCR), které současně může odhalit mutaci rezistence vůči antibiotikům. Doporučená terapie u endemických treponematóz je podání 1,2 MIU benzathin penicillinu inj. i. m. v jedné dávce u dospělých osob, u dětí mladších deseti let 0,6 MIU inj. i. m. jednorázově. U yaws je první linií léčby podání azithromycinu p. o. (30 mg/kg, maximálně však 2 g) (8).

■ **Yaws (tropická framboesie, francouzsky pian):** původcem je *T. pallidum subsp. pertenue* a podle světové zdravotnické organizace dochází ročně k více jak 80 000 nově vzniklých infekcí převážně v chudých komunitách v teplých, vlhkých a lesnatých oblastech Afriky, Asie, Latinské Ameriky a Tichomořských ostrovů. Toto onemocnění primárně postihuje děti mladší 15 let. Onemocnění probíhá obdobně jako syfilis ve třech stádiích. V primárním stadiu (10 až 90 dní od infekce) můžeme pozorovat

papulu s krustou, po několika týdnech se postupně tvoří ulcerace, a to predilekčně na dolní končetině (Obr. 2). V sekundárním stadiu (týdny až 2 roky po infekci) se vyskytují papilomatózní uzlíky nebo vředy připomínající primární lézi. Mohou se vyskytnout hyperkeratotické papuly a plaky. Relativně častým doprovodným znakem bývá artralgie. Terciární yaws se rozvine asi u 10 % neléčených (vyvíjí se po pěti nebo více letech infekce). Tato fáze je charakterizována gumatózními lézemi kůže, kostí a okolních tkání. Můžeme pozorovat deformace dlouhých kostí (např. přední prohnutí holenní kosti), juxtaartikulární podkožní uzlíky, hyperostózu nosních výběžků maxil (goundou), ulcerace patra a nosohltanu (rhinopharyngitis mutilans) s následnou sekundární infekcí s charakteristickým zápachem (gangosa) (8, 9, 10).

■ **Pinta:** původcem je *Treponema carateum* a postihuje převážně kůži. Infekce je rozšířena převážně v centrální a Jižní Americe a postihuje všechny věkové skupiny. V primární fázi (7 až 60 dní po infekci) se objevuje makula nebo papula s erytémem v okolí, převážně na dolních končetinách. Po několika měsících se rozvíjí erytematózní infiltrované papuly. Sekundární léze (angl. „pintids“) začínají jako malé, šupinaté papuly, které se následně zvětšují a splývají do psoriasiformních plaků (Obr. 3). V terciárním stadiu můžeme pozorovat symetrické depigmentované léze připomínající vitiligo, které mohou být i hyperkeratotické nebo atrofické a považují se obecně za málo infekční ložiska (8).

■ **Bejel (endemická syfilis):** původcem je *T. pallidum subspecies endemicum*. Většina případů se vyskytuje v oblastech Severní a Západní Afriky a na Arabském poloostrově. Postihuje převážně děti mladší 15 let a dochází buď k přenosu „skin-to-skin“ nebo prostřednictvím orálního kontaktu (kojení), ale je možný i přenos sexuálním kontaktem. Oproti předešlým klinickým jednotkám primární stadium unikne často pozornosti, a to z toho důvodu, že se jedná primárně o malou papulu nebo vřed oropharyngu nebo v oblasti *papilla mammae* (u kojících žen). Sekundární stadium se do značné míry může podobat

slizničním a kožním nálezům *syphilis secundaria* (příkladem mukózní plaky, condylomata lata, nesvědivý papulární ekzantém a generalizovaná lymfadenopatie) (Obr. 4). U některých pacientů se rozvine osteoperiostitida dlouhých kostí s klinickou manifestací nočních bolestí nohou. Terciární stadium (6 měsíců až několik let po infekci) bývá charakteristické tvorbou gummat a obdobně jako u syfilis může dojít k těžkým mutilacím a dochází také k trvalým postižením očí (8).

## Klinické projevy venerické příjice (syfilis)

■ Syfilis je systémové, chronické a celosvětově rozšířené infekční onemocnění způsobené bakterií *Treponema pallidum subspecies pallidum*, jejíž jediným přirozeným hostitelem je člověk. WHO (Světová zdravotnická organizace) odhaduje v roce 2022 výskyt získané syfilis přibližně na 8 milionů a 700 000 případů kongenitální syfilis, a to převážně v rozvojovém světě, kde toto onemocnění tvoří jednu z hlavních příčin vředů genitálu. Počet nově zachycených případů však v posledních deseti letech stoupá i ve vyspělých státech (15, 16). K přenosu infekce dochází převážně pohlavním stykem (90 %), dále je však možný i přenos transplacentární nebo přenos krevní cestou, jiné cesty nákazy bývají vzácné. Na základě aktuálních doporučení jsou lékem první volby penicilinová antibiotika podávaná parenterálně, a to díky své dobré biologické dostupnosti. Další možností je podání ceftriaxonu i. v. nebo doxycyklinu p. o. Vždy je nutné dosáhnout treponemacidní koncentrace (dostatečná hladina penicillinu se uvádí

Obr. 2. Četné ulcerace na dolní končetině u sekundárního stadia yaws (17)



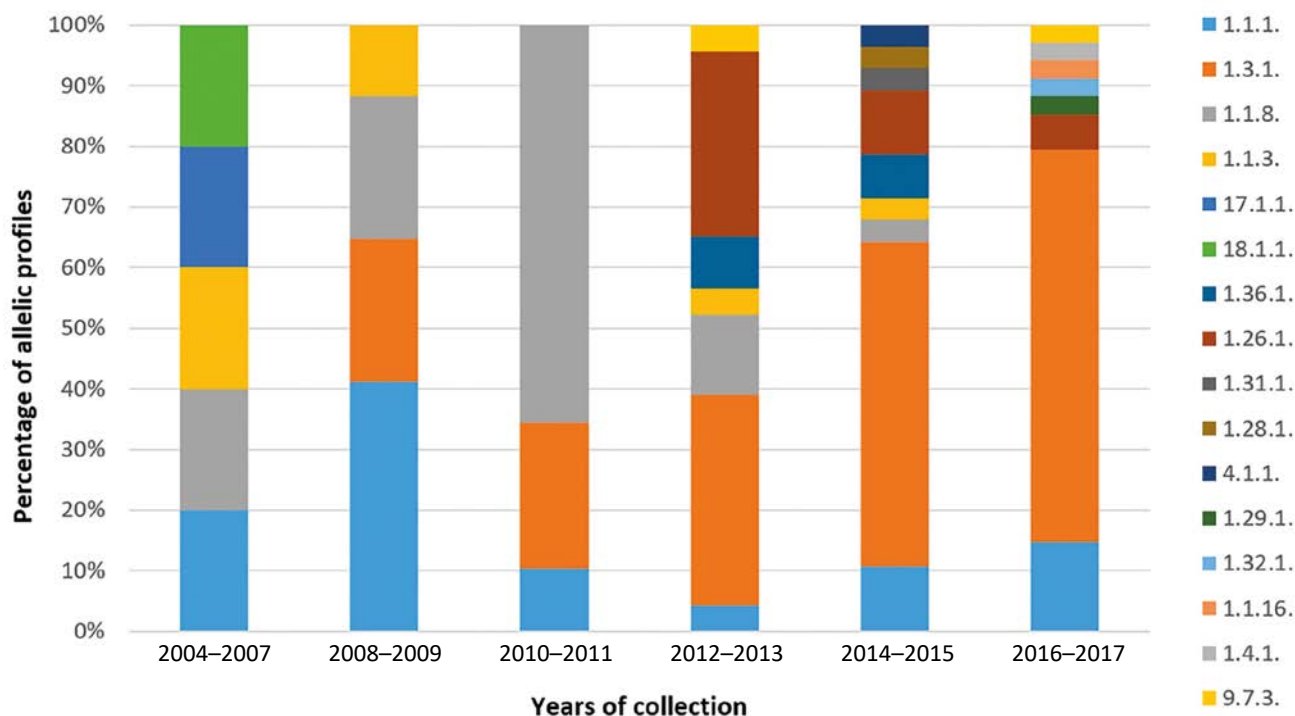
Obr. 3. Psoriasiformní plaky u pinty (17)



Obr. 4. Mukózní plaky a erozivní léze v dutině ústní u onemocnění bejel (17)



**Obr. 5.** Distribuce alelických profilů TPA identifikovaných v České republice v letech 2004 až 2017 (převzato z (11, 16))



vyšší než 0,018 mg/l) v séru či likvoru (13). Neléčená syfilis probíhá typicky ve třech stádiích, mezi nimiž může nastat asymptomatické období označované jako *syphilis latens*. Primární stadium (které se rozvíjí 10–90 dní po infekci) je charakteristické rozvojem „*ulcus durum*“ též „šankr“, který se samovolně zhojí do několika týdnů po infekci, a spádovou lymfadenopatií. Sekundární stadium nastává několik týdnů až měsíců od primárního stadia a bez terapie trvá 3 až 12 týdnů. Jedná se o klinicky velmi rozmanité stadium charakteristické svými kožními a slizničními projevy. Nejčastějším projevem je tzv. „*roseola syphilitica*“, jedná se o nesvědivé makulózní léze generalizované po těle. Možné jsou však i další projevy jako „*lichen syphiliticus*“, palmoplantární syfilid, projevy papulokrústózní či nodulární, alopecia syphilitica. V intertriginózní lokalitě výskyt condylomata lata, v dutině ústní můžeme pozorovat mukózní plaky či syfilitickou angínu. Terciární stadium se ve vyspělých státech vyskytuje velmi vzácně. Jedná se opět o velmi pestré manifestaci projevů. Nejčastěji bývá postižen centrální nervový systém, kardiovaskulární systém a kůže. Můžeme pozorovat rozvoj gummat, tato ložiska se mohou objevit prakticky kdekoli

liv v organismu člověka. Pro toto stadium jsou typické i dvě významné jednotky jako je syphilis cardiovascularis a neurolyues.

### PCR diagnostika a molekulární typizace

V diagnostice onemocnění syfilis a dalších treponemových infekcí hraje stále dominantní roli sérologické testování (testy treponemové a netreponemové). V posledních letech se však diagnostika pomocí PCR zdokonaluje a nabývá na významu. PCR nyní dosahuje zhruba 40–85 % pozitivního zachytu oproti sérologii a je tedy významným prvkem v diagnostice treponemových infekcí pacientů; navíc je tato metoda nápomocná v případech s negativním či sporným výsledkem sérologického vyšetření. Pro PCR analýzu se využívá stěr kožních či slizničních lézí (příkladem stěr z *ulcus durum*, močové trubice, nasopharyngu, nebo stěr z condyloma lata) nebo ze vzorků plné krve. Výťažnost provedení PCR závisí na vhodnosti klinického materiálu (pozitivita je vyšší ze stěrů primárních a sekundárních lézí než u vzorků plné krve) a také na technice provedení odběru. Výhodou vyšetření pomocí PCR je i molekulární typizace, která se provádí pomocí dvou základních metod, a to tzv. ECDC (Enhanced CDC typing) a MLST (Multilocus sequence typing). Metoda ECDC deteguje restriční profil PCR produktu

vzniklého amplifikací tpr genů a počet repetice v genu arp. Metoda MLST je založena na amplifikaci a sekvenaci 3 chromozomálních genů (TP0136, TP0548 a TP0705) a nabízí tak cenné informace o fylogenetické příbuznosti kmenů a jejich genetické variabilitě. Právě unikátnost těchto výše zmíněných genů, tedy alely, které reprezentují až 30 % genetické celogenomové diverzity, jsou poté podkladem pro sestavení tzv. alelického profilu. Ten se skládá z celých čísel alel (příkladem u TPA jsou často se vyskytující alelické profily 1. 1. 3., 1. 1. 1., 1. 1. 8.). Vrbová et al. (2019) ve své studii z let 2004–2017 provedla analýzu 675 vzorků z Prahy a Brna metodou MLST. Finálně byla provedena kompletní typizace u 136 vzorků ve výše zmíněných lokusech s průkazem 25 rozdílných alelických profilů. Distribuce TPA alelických profilů (Obr. 5) poukazuje na fakt, že se jejich zastoupení mění v čase (některé z populace mizí a nové se objevují) a v porovnání se světovým rozložením vykazují i geografickou závislost. Alelické profily jsou též asociovány s mutacemi způsobující rezistenci k makrolidům (11). V současné době je vytvořena mezinárodní databáze pro MLST typizaci původce syfilis (popsána v publikaci Grillová et al. 2019, *Treponema pallidum subsp. pallidum* PubMLST) (14). Na základě alelických profilů se klinické izoláty klasifikují do dvou skupin, a to na Nichols-like (se zastoupením při-

blíže 6 % v roce 2021) a na SS14-like (se zastoupením 94 % v roce 2021). Je podstatné zmínit, že jednoznačná podstata výskytu těchto dvou skupin mezi kmeny způsobující onemocnění syfilis zatím není dostatečně vysvětlena (13).

## Závěr

Rutinně nekultivovatelné treponemové infekce jsou stále závažným světovým problémem. I přes zdokonalení diagnostických metod a efektivní terapii můžeme pozorovat nárůst počtu případů syfilis ve světě. Endemické treponemové infekce, i vzhledem ke špatné dostupnosti zdravotní péče, se stále nedaří eliminovat v rizikových oblastech. Díky výzkumům na poli

molekulární genetiky se podařilo provést celogenomové sekvenace jednotlivých kmenů a sestavit fylogenetické stromy, které dávají do souvislosti příbuznost zástupců a jejich pravděpodobný evoluční vývoj. Testování pomocí PCR napomáhá v klinické praxi se stanovením diagnózy (a to nejen ve sporných případech) a dále slouží k molekulární typizaci. Sestavení alelických profilů a jejich sledování upřesňuje epidemiologické znalosti o daných onemocněních a detekuje rezistenci vůči antibiotikům na úrovni mutací v genomu. Ač doposud nejsou faktory virulence zcela popsány, jejich výzkum pomáhá v objasnění patogeneze jednotlivých onemocnění. Do budoucna je ambiciózním pro-

jektem vytvoření funkčních vakcín za pomoci vytipovaných kandidátních genů a proteinů. Dalším důležitým faktorem v úspěchu v boji s těmito infekcemi je, dle mého názoru, propojení klinické medicínské praxe s poznatky vědecké činnosti na poli molekulární genetiky.

## Poděkování

*Rád bych poděkoval prof. MUDr. Davidu Šmajsovi, Ph.D., RNDr. Mgr. Elišce Vrbové, Ph.D., Mgr. Juraji Bosákovi, Ph.D., a Mgr. Petře Pospíšilové, Ph.D., a celému jejich kolegiu z Ústavu biologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity za jejich cenné rady a výzkumnou a publikační činnost, které se usilovně věnují.*

## LITERATURA

- Šmajš D, Strouhal M, Knauf S. Genetics of human and animal uncultivable treponemal pathogens. *Infect Genet Evol.* 2018 Jul;61:92-107. doi:10.1016/j.meegid.2018. 03. 015. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29578082.
- Wang G. Chapter 104 – *Borrelia burgdorferi* and other *Borrelia* species. In: Tang YW, Sussman M, Liu D, et al. *Molecular Medical Microbiology*. 2<sup>nd</sup> ed. Academic Press; 2015(104):1867-1909.
- Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, et al. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17073. doi:10.1038/nrdp.2017. 73.
- Vrbová E. Potenciální cíle pro vývoj vakcín u patogenních treponem [bachelor thesis]. Brno: Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta. 2016;11-14.
- Vrbová E. Celogenomová sekvenace *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* kmene Haiti B [master's thesis]. Brno: Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta. 2018;60.
- Harper KN, Liu H, Ocampo PS, et al. The sequence of the acidic repeat protein (arp) gene differentiates venereal from nonvenereal *Treponema pallidum* subspecies, and the gene has evolved under strong positive selection in the subspecies that causes syphilis. *Pathog Dis.* 2008;53(5):322-32. doi:10.1111/j.1574-695X.2008.00427.x.
- Šmajš D, Strouhal M, Knauf S. Genetics of human and animal uncultivable treponemal pathogens. *Infect Genet Evol.* 2018 Mar 22;61:92-107. doi:10.1016/j.meegid.2018. 03. 015.
- Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier. 2024;(2):1304-1306.
- Yaws, bejel, and pinta. Oriol M, Mabey D. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [cited 2024 Nov 26]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/yaws-bejel-and-pinta?search=yaws&source=search\\_result&selectedTitle=1~11&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H4257842950](https://www.uptodate.com/contents/yaws-bejel-and-pinta?search=yaws&source=search_result&selectedTitle=1~11&usage_type=default&display_rank=1#H4257842950).
- World Health Organization. Yaws [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2024 Nov 26]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/yaws#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/yaws#tab=tab_1).
- Vrbová E, Grillová L, Mikálová L, et al. MLST typing of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* in the Czech Republic during 2004–2017: Clinical isolates belonged to 25 allelic profiles and harbored 8 novel allelic variants. *PLOS ONE.* 2019;14(5):e0217611. doi:10.1371/journal.pone.0217611.
- Šmajš D, Vrbová E, Pospíšilová P, et al. H. PCR v diagnostice syfilis. *Čes Dermatovenerol.* 2021;11(2):8-11.
- Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier. 2024;(2):1461-1473.
- PubMLST. *Treponema pallidum* [Internet]. Available from: <https://pubmlst.org/organisms/treponema-pallidum>.
- Státní zdravotní ústav. Venerická syfilis (syphilis, lues venerea), česky přijíče [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: <https://szu.cz/temata-zdravi-a-bezpecnosti/a-z-infekce/s/syfilis-prijice-lues/venericka-syphilis-syphilis-lues-venerea-cesky-prijice/>.
- World Health Organization (WHO). Syphilis [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/syphilis>. [cited 2024 Nov 6].
- Available from: [https://www.uptodate.com/contents/yaws-bejel-and-pinta?search=yaws&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E11&usage\\_type=default&display\\_rank=1#topicGraphics](https://www.uptodate.com/contents/yaws-bejel-and-pinta?search=yaws&source=search_result&selectedTitle=1%7E11&usage_type=default&display_rank=1#topicGraphics).