

Rezervoari *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa i njihovo značenje u infekciji životinja i ljudi



Ž. Cvetnić*, Maja Zdelar-Tuk, Sanja Duvnjak, Irena Reil, Marina Mikulić, Ž. Pavlinec, Marija Cvetnić i S. Špičić

Uvod

U posljednjih pola stoljeća znatna je pozornost posvećena bolestima životinja. Razumijevanje mnogih bolesti i njihov utjecaj na životinje i ljude još uvijek ostaje prilična nepoznanica. Dokazano je da od 53 bolesti u ptica, preživača, svinja i lagomorfi, koje se prijavljuju Svjetskoj organizaciji za zdravlje životinja (OIE), njih 42 (79%) imaju rezervoar u prirodi. Divlje životinje povezane su prijenosom, održavanjem ili životnim ciklusom uzročnika u prirodi, a 21 (40%) bolest je zoonoza. Neke od ovih bolesti kao tuberkuloza u goveda, bruceloza, ptičja gripa, bjesnoća i druge imaju rezervoare u divljih životinja i oni predstavljaju poznatu zapreku u njihovu iskorjenjivanju. Uspješno iskorjenjivanje ovih bolesti zahtijevat će znatan napor različitih institucija u rješavanju ovih javnozdravstvenih problema (Miller i sur., 2013.).

Otkako je norveški znanstvenik Gerhard Armauer Hansen 1873. godine

otkrio *Mycobacterium (M.) leprae*, a Robert Koch 1882. *M. tuberculosis*, broj novotkrivenih vrsta izdvojenih iz ljudi, životinja i okoliša neprestano je rastao. Otkrivanje i dokaz novih vrsta osobito je bilo izraženo krajem XX. stoljeća, na što je znatno utjecalo otkriće novih molekularnih tehnika, čime je postupak identifikacije bio brži i točniji. Identificirano je više od 170 različitih vrsta. Svake se godine otkrije i do deset novih vrsta mikobakterija. Od 1990. do 1999. godine prepoznato je 28, a od 2000. do kraja 2007. godine još 41 nova vrsta netuberkuloznih mikobakterija. Od posljednje 41 novootkrivene vrste, najmanje ih je 26 opisano kao uzročnici bolesti u ljudi (Hale i sur. 2001., Tortoli, 2014., Janković Makek, 2014.). Razmjerno je malo vrsta mikobakterija koje u ljudi i u životinja prouzroče kronične bolesti.

Neki mikrobiolozi smatraju korisnim mikobakterije podijeliti na glavne patogene mikobakterije u ljudi (*M.*

Dr. sc. Željko CVETNIĆ*, dr. med. vet., akademik, (dopisni autor, e-mail: cvetnic@veinst.hr), dr. sc. Maja ZDELAR-TUK, dr. med. vet., znanstvena savjetnica, dr. sc. Sanja DUVNJAK, poslijedoktorandica, Irena REIL, dr. med. vet., asistentica, dr. sc. Marina MIKULIĆ, dr. med. vet., poslijedoktorandica, Željko PAVLINEC, mag. mol. biol., stručni suradnik, dr. sc. Silvio ŠPIČIĆ, dr. med. vet., znanstveni savjetnik, Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska; Marija CVETNIĆ, dr. med. vet., asistentica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

tuberculosis i *M. leprae*) i životinja (*M. bovis*) i na one vrste koje često izazivaju oportunističke zaraze u ljudi i one koje to rijetko ili nikada ne čine (Quinn i sur., 2011.).

Rod *Mycobacterium* u odnosu na čovjeka sastoji se od tri glavne skupine: 1. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (toj skupini pripada 10 vrsta mikobakterija); 2. *Mycobacterium leprae* (toj skupini pripada vrsta *M. leprae*); 3. netuberkulozne mikobakterije (više od 160 vrsta). Pripadnici *M. tuberculosis* kompleksa i *M. leprae* su obligatni patogeni, dok su većina netuberkuloznih mikobakterija saprofiti, simbioti i komenzali i široko su rasprostranjeni u okolišu. Neki od njih (oko 25 vrsta) mogu biti potencijalno patogeni u životinja i ljudi, a ljudi i životinje mogu se zaraziti izravnim dodiranjem ili aerosolom (Van Ingen, 2013.). Poznato je da patogene mikobakterije preferiraju svoje domaćine, ali povremeno mogu izazvati infekciju u drugih vrsta. Bolesti u domaćih životinja prouzročene mikobakterijama obično su kronične i progresivne. Članovi kompleksa *M. tuberculosis* u različitim vrstama sisavaca prouzročavaju vrlo slične patološke promjene (Quinn i sur., 2011.).

U ovom radu bit će prikazani pripadnici *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa kojima su glavni domaćini životinje, koji imaju brojne rezervoare u prirodi, s posebnim osvrtom na *M. bovis* i nove vrste izdvojene u XXI. stoljeću.

M. tuberculosis kompleks

Usprikoš znatnom napretku u dijagnozi i liječenju tuberkuloza prouzročena vrstama iz kompleksa *Mycobacterium (M.) tuberculosis* i dalje ostaje glavni uzročnik tuberkuloze u svijetu, osobito u zemljama u razvoju. Kompleks *M. tuberculosis* sastoji se od *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. orygis*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. mungi* i *M. suricattae* (Sinha i sur., 2016.).

M. tuberculosis je najznačajniji uzročnik tuberkuloze u ljudi, a povremeno može prouzročiti tuberkulozu i u životinja. Javlja se u čitavom svijetu. Učestalost infekcije prouzročene *M. tuberculosis* u životinja opada u razmjeru s rjeđom pojavom tuberkuloze u ljudi. Za *M. tuberculosis* su primljivi: magarci, konji, goveda, mesojedi, svinje, slonovi, vodeni sisavci, jeleni, antilope te psitacine (Grange i Redmond, 1978., Smith, 2003.). *M. africanum*, uobičajeni uzročnik tuberkuloze u ljudi u zapadnoj Africi, prvi je put u Senegalu 1968. godine prepoznat kao podvrsta kompleksa *M. tuberculosis*. Izolati iz zapadne Afrike (Dakar, Mauritanija) sličniji su *M. bovis*, dok su oni iz istočne Afrike (Ruanda i Burudni) sličniji *M. tuberculosis* (De Jong i sur., 2009.). *M. canetti* je prvi opisao francuski mikrobiolog Georges Canetti 1969. godine. Uzročnik je kasnije (1997.) detaljnije opisan na osnovi izolata izdvojenog iz dvije godine starog dječaka iz Somalije s limfadenitisom. Kasnije je *M. canetti* dokazan u više različitih kliničkih slučajeva (Miltgen i sur., 2002.). Tuberkuloza prouzročena vrstom *M. canetti* pojavljuje se na jugu Afrike. Prirodni rezervoar, domaćin i način prijenosa u potpunosti još nisu poznati (Van Soelingen i sur., 1997., Pfyffer i sur., 1998.). *M. microti* je izdvojen iz tuberkuloznih procesa u voluharica. Malo se razlikuje od vrste *M. tuberculosis* i neki istraživači smatraju da je podvrsta *M. tuberculosis*. Tuberkuloza je u divljih glodavaca prvi put otkrivena 1927. godine kao dio istraživanja cikličnih promjena gustoće naseljenosti voluharica. Poljske voluharice, šumski miševi posebno su osjetljivi na infekciju s *M. microti*. Međutim, drugi mali sisavci poput zamorčadi, kunića i štakora su otporni na infekciju vrstom *M. microti*, čak i pri visokim dozama uzročnika. Opisani su sporadični slučajevi u većim sisavcima (govedo, ljama, mačka) i u ljudi (Emmanuel i sur., 2007.).

Rezervoari *M. bovis* i značenje u infekciji ljudi

Poznato je da raširenost vrste *M. bovis* u divljih životinja postaje ozbiljna zapreka u iskorjenjivanju tuberkuloze u goveda. *M. bovis* ima jedan od najširih raspona domaćina od svih poznatih patogena koji mogu utjecati na mnoge skupine sisavaca. U nekim je dijelovima svijeta ovaj uzročnik tuberkuloze prilično raširen u divljih životinja, gdje se zadržao kao trajni rezervoar infekcije. Glavni domaćini endemske infekcije s *M. bovis* u Ujedinjenom Kraljevstvu i Irskoj je europski jazavac (*Meles meles*), u Novom Zelandu oposum (*Trichosurus vulpecula*), u južnoj Africi afrički bivol (*Syncerus caffer*) i afrička kudu antilopa (*Tragelaphus strepsiceros*), u Kanadi jelen (*Cervus canadensis*) i američki bizon (*Bison bison*), u SAD bjelorepi jelen (*Odocoileus virginianus*) i u Španjolskoj divlja svinja (*Sus scrofa*). Pojedini domaćini *M. bovis* mogu u pojedinim regijama biti različiti, ili se tijekom vremena mogu promijeniti (Miller i Sweeney, 2013.).

M. bovis je primarno patogen za goveda, a za tu su vrstu mikobakterija primljive još i koze, deve, konji, svinje, psi i mačke. *M. bovis* danas u razvijenim zemljama prouzroči mali broj slučajeva tuberkuloze u ljudi. Uzročnik u mnogim zemljama ima gospodarsko značenje, posebice u nerazvijenim zemljama, a malo je podataka o incidenciji infekcije ljudi vrstom *M. bovis* (LoBue i sur., 2010.). Najčešći način prijenosa *M. bovis* na ljude je konzumiranje nepasteriziranog mlijeka i mliječnih proizvoda tuberkuloznih krava. Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), procjenjuje se da je u 2015. godini bilo oko 149 000 smrtnih slučajeva prouzročenih vrstom *M. bovis* (WHO, 2016.). Cilj je bio procijeniti pojavu tuberkuloze (zoonoze) prouzročenu vrstama *M. bovis* ili *M. caprae* u ljudi, analizom i sustavnim pregledom relevantne znanstvene

literature objavljene u posljednja dva desetljeća.

Do izračuna se došlo primjenom regionalnih proporcija svih slučajeva tuberkuloze za koje se procjenjuje da su prouzročeni s *M. bovis* te procjena incidencije tuberkuloze u 2015. godini. Obzirom na nedostatak izvješćivanja u većini zemalja gdje je tuberkuloza goveda endemična, omjeri su izvučeni iz znanstvenih istraživanja koja su bila dostupna. Tako se npr. za zemlje Afrike uključene u studiju, množio promatrani udio medijana zoonotskih slučajeva tuberkuloze od 2,8% s prosječnim kontinentalnim postotkom incidencije tuberkuloze (*M. tuberculosis*) od 264/100 000 stanovnika godišnje, što je rezultiralo procenom od sedam slučajeva tuberkuloze prouzročene vrstom *M. bovis* na 100 000 stanovnika godišnje. Bez obzira na ove općenito niske stope incidencije, dostupni podatci ukazuju na značajne posljedice ove bolesti za neke skupine u Africi (Müller i sur., 2013.).

Ovakve procjene imaju veliki raspon nesigurnosti. Međutim, postoji potreba za jačanjem nadzora nad uzročnicima tuberkuloze, osobito vrstom *M. bovis*, ali i nekih novih vrsta unutar kompleksa *M. tuberculosis*. Jedna od glavnih prepreka za razlikovanje uzročnika je da najčešće korišteni laboratorijski postupci ne razlikuju *M. bovis* ili *M. caprae* od drugih vrsta unutar kompleksa *M. tuberculosis*. Tuberkuloza (zoonoza) prouzročena vrstom *M. bovis* isto tako predstavlja izazov i u liječenju. Često se javlja izvanplućna tuberkuloza na koju ne djeluje pirazinamid, jedan od standardnih lijekova u prvoj liniji liječenja tuberkuloze. U kontekstu strategije Svjetske zdravstvene organizacije ("End TB Strategy"), koja zahtijeva dijagnozu i liječenje svakog slučaja tuberkuloze, preporuča se da je potrebno identificirati uzročnike tuberkuloze koji prouzroče druge vrste (zoonotske) osim *M. tuberculosis* (WHO, 2016.).

Dobro su poznati rizični čimbenici koji doprinose infekciji mikobakterijama u ljudi. Najznačajniji su: izloženost uzročniku, dob, stanje imunog sustava (HIV infekcija), genetski i socijalno-gospodarski čimbenici. Najčešći izvor infekcije je bolestan čovjek koji iskašljava velike količine uzročnika tuberkuloze. *M. tuberculosis* se uglavnom prenosi s čovjeka na čovjeka, no u područjima s visokom incidencijom tuberkuloze u ljudi izravnim kontaktom bude inficiran i znatan broj goveda (Reggasa i sur., 2008., Chen i sur., 2009., Du i sur. 2011.). Prijenos bolesti s čovjeka na govedo zabilježen je i u Hrvatskoj (Špičić i sur., 2012.). Vrsta *M. bovis* prenosi se s goveda na čovjeka, a vrlo rijetko opisani su slučajevi prijenosa između ljudi (Guerrero i sur., 1997., Evans i sur., 2007.). Ljudi se najčešće inficiraju *M. bovis* konzumirajući sirovo mlijeko ili meso inficiranih goveda, ali do infekcije može doći i izravnim kontaktom. *M. bovis* je dokazana i u mnogih drugih divljih preživača (afričkog bivola, bizona, jelena), ali i u majmuna, medvjeda, kojota, leoparda, lava, lisice, rakuna, jazavca, divlje svinje i mnogih drugih životinja. Dokazana je uloga divljih životinja kao rezervoara *M. bovis* u prirodi. Ugroženi su ljudi koji rade sa životinjama (farmeri, veterinari i radnici u mesoprerađivačkoj industriji) (Prodinger i sur., 2002., Thoen i sur., 2009., EFSA AHAV Panel. 2017.).

Rasprostranjenost *M. bovis* u ljudi u svijetu

Suzbijanjem tuberkuloze u goveda i stalnom kontrolom bolesti te pasterizacijom mlijeka smanjen je udio vrste *M. bovis* u infekciji ljudi. Početkom XX. stoljeća broj tuberkuloznih goveda je bio velik, a samim tim je i infekcija ljudi s *M. bovis* bila znatna. U 1950. godini 8% tuberkuloznih ljudi u svijetu bilo je inficirano vrstom *M. bovis*. Povijesno gledano, *M. bovis* je najčešće prouzročio izvanplućnu tuberkulozu u dojenčadi

i djece koja su konzumirala mlijeko tuberkuloznih krava. Između 1901. i 1932. godine, 91% djece s tuberkulozom prouročenom vrstom *M. bovis* imalo je tuberkulozu limfnih čvorova vrata, a 28% tuberkuloznih meningitisa u djece bilo je mlađe od pet godina. Procjenjuje se da je *M. bovis* danas u svijetu odgovoran za tuberkulozu u 3% slučajeva u ljudi (Thoen i sur., 2006.). U SAD-u je učestalost infekcije ljudi vrstom *M. bovis* rijetka, ali u područjima na granici s Meksikom ona je znatno veća i iznosi 1%. Velika većina ljudi oboljelih od tuberkuloze prouzročene vrstom *M. bovis* potječu iz Meksika (>90%). Najčešće se radi o izvanplućnoj tuberkulozi. Odrasli i djeca zaraze se konzumirajući nepasterizirano mlijeko i mliječne proizvode tuberkuloznih krava podrijetlom iz Meksika. Poznato je da je samo 30% proizvedenog mlijeka u Meksiku pasterizirano, što predstavlja ozbiljan rizik za zdravlje ljudi (De Kantor i sur., 2010.). U Meksiku je u razdoblju od 2000. do 2005. prosječno godišnje dokazan 221 slučaj tuberkuloze prouzročene vrstom *M. bovis*, a u 32% slučajeva bila je izvanplućna tuberkuloza. U razvijenim je zemljama tuberkuloza u ljudi prouzročena vrstom *M. bovis* rijetka i uglavnom se radi o reaktivaciji procesa u starijih ljudi (Milian-Suanzo i sur., 2010.). U Velikoj Britaniji je u razdoblju od 1990. do 2003. bakterija *M. bovis* izdvojena u 17 do 50 ljudi godišnje (De la Rua-Domenech, 2006.). U Turskoj je u razdoblju od 2007. do 2010., *M. bovis* dokazana u 4,3%, a *M. caprae* u 1,6% inficiranih ljudi (Bayrakar i sur., 2011.). U jednom istraživanju u Tunisu dokazano je da 4,9% krava koje su bile pozitivne tuberkulinskim testom, mlijekom izlučuju *M. bovis* (Kahla i sur., 2011.). U Etiopiji je *M. tuberculosis* dokazana u 74%, a *M. bovis* u 16% izolata iz vlasnika krava, a *M. tuberculosis* dokazana je u 18% goveda. Opisan je i specifičan način infekcije krava s *M. tuberculosis* u

Etiopiji. Pastiri koji čuvaju krave žvaču duhan i ispljnu ga govedu u usta i na taj ih način inficiraju s *M. tuberculosis* (Reggasa i sur., 2008.). U Španjolskoj je *M. bovis* dokazana u 1,9%, a *M. caprae* u 0,3% inficiranih ljudi (Rodriguez i sur., 2009.). U Hrvatskoj je u razdoblju od 1988. do 1998. identificirano 20 sojeva *M. bovis* u ljudi. U tom razdoblju *M. bovis* je izdvojena u 0,02% tuberkuloznih bolesnika u Hrvatskoj. Godine 2006. opisana je infekcija dvoje djece s *M. caprae* u Hrvatskoj. U jednog je djeteta utvrđen tuberkulozni limfadenitis, a u drugog plućni oblik tuberkuloze. Djeca su konzumirala mlijeko i mliječne proizvode tuberkuloznih krava iz domaćinstva (Cvetnić i sur., 2007.).

Vrste *M. tuberculosis* kompleksa izdvojene i/ili identificirane u XXI. stoljeću

M. caprae je pripadnik *M. tuberculosis* kompleksa izdvojena 1999. godine iz limfnih čvorova i pluća koza. Po svojim fenotipskim i genotipskim osobinama razlikuje se od ostalih članova ovog kompleksa. Godine 2002. potvrđeno je da se radi o novoj vrsti koja je nazvana *Mycobacterium caprae*. *M. caprae* se navodi kao čest uzročnik tuberkuloze goveda u mnogim zemljama Europe, dokazana je i u jelena i divlje svinje. U Hrvatskoj je dokazan 2006. u goveda, svinja i ljudi (Aranazi sur., 2003., Cvetnić i sur., 2007.). U Španjolskoj je između 2004. i 2007. godine izdvojeno 110 izolata (89 izolata *M. bovis* i 21 *M. caprae*). Uglavnom su oboljevali ljudi koji su bili profesionalno izloženi i bavili se stočarstvom ili su iz zemalja gdje je visoka prevalencija goveđe tuberkuloze. *M. bovis* i *M. caprae* ne prouzročuju značajan broj tuberkuloze u ljudi u Španjolskoj (Rodriguez i sur., 2009.). *M. caprae* je manje zastupljena vrsta u infekciji ljudi nego *M. bovis*. *M.*

caprae je i evolucijski starija vrsta, ali isto tako nije globalno rasprostranjena i uglavnom je ograničena na europske zemlje (Prodingler i sur., 2014.).

M. pinnipedii je vrsta izdvojena iz tuljana u Australiji, Argentini, Urugvaju, Velikoj Britaniji i Novom Zelandu. Vršena je usporedba kako bi se ustvrdila njihova međusobna povezanost i njihova taksonomska pozicija unutar kompleksa. Izolati izdvojeni u šest različitih vrsta tuljana uspoređeni su s reprezentativnim i standardnim sojevima kompleksa *M. tuberculosis*. Izolati su se na temelju preferencije domaćina i fenotipskih i genetskih testova razlikovali od ostalih vrsta unutar kompleksa *M. tuberculosis*. Tuljani su prirodni domaćini za ovu vrstu mikobakterija koje prouzročuju granulomatozne promjene u perifernim limfnim čvorovima, plućima, pleuri, slezeni i peritoneumu. Pronađeni su slučajevi diseminirane bolesti. Smatra se da se uzročnik najčešće prenosi aerosolom (Cousins i sur., 2003.). U zoološkom vrtu u Nizozemskoj u morskih lavova pojavila se tuberkuloza. Tuberkuloza je otkrivena u koloniji od 29 životinja držanih u otvorenom bazenu. Oko 25 timaritelja brinulo je o njima. Pozitivne reakcije utvrđene su u 13 (45%) od 29 morskih lavova, ali je tuberkuloza utvrđena i u 6 (24%) od 25 timaritelja. U čovjeka i morskog lava *M. pinnipedii* dokazana je kao uzročnik tuberkuloze (Kiers i sur., 2008.).

Nekoliko epizootija tuberkuloze u prugastih mungosa (*Mungos mungo*) zabilježeno je u Chobe Districtu u Bocvani. Prugasti mungosi su društvene životinje koje žive u blizini ljudi hraneći se njihovim otpadom. Tuberkuloza u mungosa je prvi puta dokazana godine 2000., a proširila se u gradove i Nacionalni park. Po svojim karakteristikama slična je uzročnicima iz kompleksa *M. tuberculosis* (Alexander i sur., 2002.). Od 2000. do 2010. bilo je sedam epidemija s većim brojem

oboljelih mungosa, a bolest je dokazana u širokim područjima, uključujući zaštićena područja i urbane centre. Tuberkuloza je u tom području dokazana samo u mungosa i ljudi. Procjena i raširenost tuberkuloze u ljudi nije izvršena. Spektar mogućih domaćina i sama dinamika prijenosa ovog uzročnika nije poznata. Identificirana mikobakterija ima jedinstvene osobine koje ju razlikuju od ostalih članova kompleksa *M. tuberculosis*. Specifičnost joj je da u mungosa prouzroči visoku smrtnost, što može utjecati na izumiranje manjih zajednica mungosa, a smatra se da se mungos inficira putem njuške (*planum nasale*) inficiranim materijalom iz okoliša. Vrijeme od pojave kliničkih znakova do smrti u mungosa je kratko, dva do tri mjeseca, za razliku od drugih članova kompleksa *M. tuberculosis* u kojih je bolest kronična i traje više godina. Identificiran je patogen koji pripada *M. tuberculosis* kompleksu, a nazvan je *M. mungi*. Izdvajanje novog uzročnika predstavlja novu prijetnju i za zdravlje ljudi (Alexander i sur., 2010.).

M. orygis je uzročnik tuberkuloze izdvojen iz životinja i ljudi iz Afrike i južne Azije. Prvi je puta izdvojen iz arapske antilope (*Oryx leucoryx*). Molekularnim pretragama su pretražena 22 izolata (11 podrijetlom iz životinja i 11 iz ljudi iz južne Azije). Dokazano je da prouzroči tuberkulozu u životinja i ljudi iz Afrike i južne Azije, a mikobakterije su izdvojene iz gazele, jelena, antilope i vodenog bivola. Mikobakterije izdvojene iz antilopa su filogenetski različiti od drugih članova *M. tuberculosis* kompleksa pa je predloženo da budu podvrsta s imenom *M. orygis* (Van Ingen i sur., 2012.). Gey van Pittius i sur. (2012) izdvojili su *M. orygis* u afričkog bivola (*Syncerus caffer*), u dobrom fizičkom stanju, koji je bio jako pozitivan na tri uzastopna komparativna testiranja tuberkulinom. Nakon obdukcije pronađen je tuberkulozni granulom u plućima

i retrofaringalnom limfnom čvoru. Obavljeni su sveobuhvatni molekularni genetički testovi koji su potvrdili da uzročnik mikroorganizam nije bio *M. bovis*, već je identificiran kao *M. orygis*. Ova vrsta mikobakterija nikada nije bila dokazana u afričkih bivola, ali je prilično proširena u populaciji ovih životinja u južnoj Africi. *M. orygis* je izdvojen i iz jelena (*Axis axis*) i u indijske antilope (*Boselaphus tragocamelus*) u Nepal. Iz sadašnjih i ranijih istraživanja može se doći do zaključka da je južna Azija jedno od endemičnih regija za *M. orygis* (Thapa i sur., 2015.). Rahim i sur. (2016.) navode izdvajanje *M. orygis* iz 18 krava na farmi mliječnih krava i dva rezus majmuna u zoološkom vrtu u Bangladešu. Dawson i sur. (2012.) dokazali su *M. orygis* na Novom Zelandu u žene podrijetlom iz Indije. Isto tako dokazano je da je ona radeći na farmi mliječnih krava zarazila kravu. Ranije su svi slučajevi tuberkuloze pripisivani *M. tuberculosis*, *M. bovis* ili *M. africanum*, a po svemu sudeći najčešće je uzročnik bio *M. orygis*. Ovo istraživanje potvrđuje da *M. orygis* može prouzročiti kliničku tuberkulozu u ljudi. Isto tako ljudi nisu nužno završni domaćini infekcije, jer je dokazano da se uzročnik iz njih može prenijeti na životinje. Takav podatak naglašava potrebu daljnjeg epidemiološkog proučavanja ovog mikroorganizma i njegovu ulogu u širenju tuberkuloze među životinjama i ljudima.

M. suricattae je mikroorganizam koji prouzroči tuberkulozu u merkata (*Suricata suricatta*). Genetska analiza pokazala je da je to novi član kompleksa *Mycobacterium tuberculosis* i vrlo srodan s *M. mungi*. Istraživanje merkata u pustinji Kalahari pokazuje da je bolest prouzročena jedinstvenim sojem koji pripada kompleksu *M. tuberculosis*. Nova vrsta je imenovana *M. suricattae* (Parson i sur., 2013.). Godine 2002., je prvi puta tuberkuloza dokazana u slobodno živućih merkata (*Suricata suricatta*) iz pustinje

Kalahari u Južnoj Africi te je vrlo detaljno opisana epidemiologija i patologija bolesti (Drewe i sur., 2009., Drewe, 2010.). Iz merkata su se ranije izdvajale mikobakterije koje su identificirane kao *M. tuberculosis* (Alexander i sur., 2002.), *M. bovis* (Drewe i sur., 2009.) ili kao izolati koji pripadaju *M. tuberculosis* kompleksu (Drewe, 2011.). Autori navode zabrinutost zbog pojave tuberkuloze u njih, te smatraju da je to rezultat atropogene izloženosti tih životinja. Takva zaražena populacija može predstavljati rizik za infekciju drugih divljih i domaćih životinja i ljudi (Drewe i sur., 2009.). Da bi dobili bolji uvid u etiologiju ove bolesti, provedena je sveobuhvatna genetska analiza izolata mikobakterija iz ove populacije merkata iz pustinje Kalahari te se došlo do konačnog zaključka da se radi o novoj vrsti mikobakterije nazvane *M. suricattae* koja pripada kompleksu *M. tuberculosis* (Parson i sur., 2013.). Članovi *M. tuberculosis* kompleksa poput *M. suricattae*, *M. mungi* prilagođeni su životinjama koje su endemične u južnoj Africi. Raspravlja se o čimbenicima koji utječu na prijenos tuberkuloze na nove populacije, zatim o ekološkim, imunološkim i genetskim karakteristikama uzročnika. Rizici povezani s infekcijama koje prouzročavaju ove mikobakterije trenutno su nepoznati i još će mnoge studije biti potrebne za bolje razumijevanje ove bolesti (Clarke i sur., 2016.).

Rezervoari *Mycobacterium leprae*

M. leprae zauzima posebno mjesto pri podjeli mikobakterija, jer još nije izdvojena na umjetnoj podlozi (Pattyn, 1994.). *M. leprae* prouzroči lepru u čovjeka. Službena izvješća Svjetske zdravstvene organizacije za lepru navode da je prijavljena još uvijek u 143 zemlje svijeta. Godine 2016. prijavljeno je 214 783 novih slučajeva lepre u svijetu. Više od 16 milijuna ljudi je u posljednjih

20 godina od lepre liječeno višestrukom terapijom. Bolja koordinacija unutar SZO, mnoge nevladine organizacije koje rade na suzbijanju lepre i terapija rezultiralo je smanjenjem prevalencije od >5 milijuna slučajeva sredinom 1980.-ih, godina na oko 200 000 na kraju 2016. godine (WHO, 2017.).

U južnim i središnjim dijelovima SAD-a dokazano je da je pasanac (*Dasybus novemcinctus*) rezervoar lepre u prirodi. Tijekom posljednjih 30 godina na više od 5 000 životinja dokazana je infekcija u državama Arkansas, Mississippi i Teksas. Najučestalije infekcije dokazane su u Louisiani i Teksasu. Isto tako, infekcije u pasanaca dokazane su u Srednjoj i Južnoj Americi (Truman, 2005.). Kasnijim istraživanjima na osam lokacija u jugoistočnom dijelu SAD-a, pretraženo je 645 uzoraka pasanaca. Pozitivne reakcije utvrđene su na svim istraživanim lokacijama u 104 (16,4%) životinja. Na tom području lepra je dokazana u 52 čovjeka, a molekularnom genotipizacijom u njih 22 (42,3%) dokazana je povezanost genotipova *M. leprae* podrijetlom iz pasanca (Sharma i sur., 2015.). U Brazilu je lepra dokazana u deveteropojasnih (*Dasybus novemcinctus*) i šesteropojasnih pasanaca (*Euphractus sexcinctus*) u endemskim područjima lepre. Ljudi s njima često dolaze u bliski kontakt tijekom lova, čišćenja i priprema za kuhanje. Tijekom istraživanja u sjeveroistočnom području Brazila obrađeno je 29 uzoraka pasanaca, a pozitivne reakcije utvrđene su u 6 (21%) pasanaca (Frota i sur., 2012.).

Lepra je nekada u prošlosti bila endemska na britanskim otocima. U Velikoj Britaniji u crvenih vjeverica (*Sciurus vulgaris*) pronađene su promjene na glavi i udovima slične lepri. Koristeći genomiku, histopatologiju i serologiju u vjeverica iz Engleske, Irske i Škotske dokazana je vrsta *M. leprematosis*, a *M. leprae* u vjeverica s otoka Brownsea. Filogenetskom usporedbom sojeva

podrijetlom iz Velike Britanije i Meksika utvrđena je velika razlika. Soj *M. leprae* podrijetlom iz Velike Britanije najbližnji je soju koji je cirkulirao u srednjovjekovnoj Engleskoj. Na temelju ovih istraživanja može se zaključiti da su crvene vjeverice prirodni rezervoar *M. leprae* na britanskim otocima (Avanzi i sur., 2016.). Prirodna infekcija zabilježena je i u ne-humanih primata, ali još uvijek nije poznato je li to posljedica slučajne infekcije ili su sojevi *M. leprae* specifični za ne-humane primata. Provedena je studija iz tri izolata izdvojenih iz čimpanze iz Sierra Leonea, majmuna (*Cercocebus atys*) iz zapadne Afrike i makaki majmuna (*Cynomolgus* sp.) iz Filipina. Filogenetske analize pokazale su da je soj podrijetlom iz makaki majmuna iz Filipina najbližnji ljudskim izolatima iz Nove Kaledonije, a soj iz čimpanze i majmuna iz zapadne Afrike pripadaju liniji ljudskih izolata *M. leprae* koja se obično nalazi u zapadnoj Africi. Istraživanje je pokazalo da se lepra može iz ljudi proširiti na ne-humane primata, a i dalje se među njima širiti. Nepoznato je kolika je stvarna učestalost lepre u ne-primata u divljini (Honap i sur., 2018.).

Sažetak

Patogene mikobakterije imaju svoje domaćine, a većina njih i prirodne rezervoare u prirodi. Tuberkuloza prouzročena vrstom *M. tuberculosis* i dalje ostaje glavni uzročnik tuberkuloze u svijetu. *M. bovis* ima najrašireniji raspon prirodnih rezervoara od svih poznatih patogena. Različite vrste divljih životinja predstavljaju trajan rezervoar infekcije vrstom *M. bovis* za domaće životinje i ljude. U novije vrijeme otkrivene su i nove vrste mikobakterija (*M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. mungi*, *M. orygis* i *M. suricattae*) koje po svojim karakteristikama pripadaju u kompleks *M. tuberculosis*. Sve navedene vrste mikobakterija imaju svoje rezervoare u prirodi i kao zoonoze predstavljaju stalnu prijetnju za infekciju ljudi. *M. leprae* prouzroči lepru u ljudi. Dugo vremena se mislilo da je

samo čovjek domaćin i rezervoar uzročnika. Danas je poznato da su prirodni rezervoari lepre devetopojasni pasanci (*Dasyurus novemcinctus*) u SAD i Južnoj Americi, crvene vjeverice (*Sciurus vulgaris*) u Velikoj Britaniji i različite vrste majmuna u Africi i Aziji.

Ključne riječi: *tuberculosis*, *M. tuberculosis* kompleks, prirodni rezervoari

Literatura

- ALEXANDER, K. A., E. PLEYDELL, M. C. WILLIAMS, E. P. LANE, J. F. NYANGE and A. L. MICHEL (2002): *Mycobacterium tuberculosis*: an emerging disease of free-ranging wildlife. *Emerg. Infect. Dis.* 8, 598-560.
- ALEXANDER, K. A., P. N. LAVER, A. L. MICHEL, M. C. WILLIAMS, P. D. VAN HELDEN, R. M. WARREN and N. C. G. VAN PITTINS (2010): Novel *Mycobacterium tuberculosis* complex pathogen, *M. mungi*. *Emer. Infect. Dis.* 16, 1296-1299.
- ARANAZ, A., D. COUSINS, A. MATEOS and L. DOMINGUEZ (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.* 53, 1785-1789.
- AVANZI, C., J. DEL-POZO, A. BENJAK, K. STEVENSON, V. R. SIMPSON, P. BUSSO, J. MCLUCKIE, C. LOISEAU, C. LAWTON, J. SCHOENING, D. J. SHAW, J. PITON, L. VERA-CABRERA, J. S. VELARDE-FELIX, F. McDERMOTT, S. V. GORDON, S. T. COLE and A. L. MEREDITH (2016): Red squirrels in the British isles are infected with leprosy bacilli. *Science* 354, 744-747.
- BAYRAKTAR, B., E. BULUT, A. B. BARIS, B. TOKSOV, N. DALGIC, C. CELIKKAN and D. SEVGI (2011): Species distribution of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical isolates from 2007 to 2010 in Turkey: a prospective study. *J. Clin. Microbiol.* 49, 3837-3841.
- CHEN, Y., Y. CHAO, Q. DENG, T. LIU, J. XIANG, J. CHEN, J. ZHOU, Z. ZHAN, Y. KUANG, H. CAI, H. CHEN and A. GUO (2009): Potential challenges to the stop TB plan for humans in China; cattle maintain *M. bovis* and *M. tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinburgh)* 89, 95-100.
- CLARKE, C. P. VAN HELDER, M. MILLER and S. PARSONS (2016): Animal-adapted members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex endemic to the southern African subregion. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 87, 1322-1328.
- COUSINS, D. V., R. BASTIDA, A. CATALDI, V. QUSE, S. REDROBE, S. DOW, P. DUGNAN, A. MURRAY, C. DUPONT, N. AHMED, D. M. COLLINS, W. R. BUTLER, D. DAWSON, D. RODRIQUEZ, J. LOUREIRO, M. I. ROMANO, A. ALITO, M. ZUMARRAGA and A. BERNERDELLI (2003): Tuberculosis in seals caused by a novel

- member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov. Int. J. Syst. Evolut. Microbiol. 53, 1305-1314.
9. CVETNIĆ, Ž., V. KATALINIĆ-JANKOVIĆ, B. ŠOŠTARIĆ, S. ŠPIČIĆ, M. OBROVAC, S. MARJANOVIĆ, M. BENIĆ, B. K. KIRIN and I. VICKOVIĆ (2007): *Mycobacterium caprae* in cattle and humans in Croatia. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 11, 652-658.
 10. DAWSON, K. L., A. BELL, R. P. KAWAKAMI, K. COLEY, G. YATES and D. M. COLLINS (2012): Transmission of *Mycobacterium orygis* (*M. tuberculosis* complex species) from a tuberculosis patient to a dairy cow in New Zealand. J. Clin. Microbiol. 50, 3136-3138.
 11. DE JONG, B. C., I. ADETIFA, B. WALTHER, P. C. HILL, M. ANTONIO, M. OTA and R. A. ADEGBOLA (2009): Differences between TB cases infected with *M. africanum* West-African type 2, relative to Euro-American *M. tuberculosis* - an update. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 58, 102-105.
 12. DE KANTOR, I. N., P. A. LOBUE and C. O. THOEN (2010): Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in the United States, Latin America and the Caribbean. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 14, 1369-1373.
 13. DE LA RUA-DOMENECH, R. (2006): Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. Tuberculosis (Edinb) 86, 77-109.
 14. DREWE, J. A., A. K. FOOTE, R. L. SUTCLIFFE and G. P. PEARCE (2009): Pathology of *Mycobacterium bovis* infection in wild meerkats (*Suricata suricatta*). J. Comp. Pathol. 140, 12-24.
 15. DREWE, J. A. (2010): Who infects whom? Social networks and tuberculosis transmission in wild meerkats. Proc. Biol. Sci. 277, 633-642.
 16. DREWE, J. A., K. T. D. EAMES, J. R. MADDEN and G. P. PEARCE (2011): Integrating contact network structure into tuberculosis epidemiology in meerkats in South Africa. implications for control. Prev. Vet. Med. 101, 113-120.
 17. DU, Y., Y. QI, L. YU, J. LIN, S. LIU, H. NI, H. PANG, H. LIU, W. SI, H. ZHAO and C. WANG (2011): Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) isolated from cattle in northeast and northwest China. Res. Vet. Sci. 3, 385-391.
 18. EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Welfare) (2017): Scientific Opinion on the assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): bovine tuberculosis. EFSA Journal 15, 4959, 42 pp. doi. org/10.2903/j.efsa.2017.4959
 19. EMMANUEL, F. X., A. L. SEAGAR, C. DOIG, A. RAYNER, P. CLAXTON and I. LAURENSEN (2007): Human and animal infections with *Mycobacterium microti*, Scotland. Emerg. Infect. Dis. 13, 1924-1927.
 20. EVANS, J. T., E. G. SMITH, A. BANERJEE, R. M. SMITH, J. DALE, J. A. INNES, HUNT D, A. TWEDDELL, A. WOOD, C. ANDERSON, R. G. HEWINSON, N. H. SMITH, P. M. HAWKEY and P. SONNENBERG, 2007. Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: evidence for person-to-person transmission in the UK. Lancet 369, 1270-1276.
 21. FROTA, C. C., L. N. COSTA LIMA, A. da SILVA ROCHA, P. N. SUFFYS, B. N. ROLIM, L. C. RODRIGUES, M. L. BARRETO, C. KENDALL and L. R. SANSIGOLO KERR (2012): *Mycobacterium leprae* in six-banded (*Euphractus sexcinctus*) and nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in Northeast Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 107, 1 doi.org/10.1590/S0074-02762012000900029.
 22. GEY VAN PITTIUS, N. C., K. D. PERRETT, A. L. MICHEL, D. F. KEET, T. HLOKWE, E. M. STREICHER, R. M. WARREN and P. D. VAN HELDEN (2012): Infection of African buffalo (*Syncerus caffer*) by *oryx* bacillus, a rare member of the antelope clade of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. J. Wildl. Dis. 48, 849-857.
 23. GRANGE, J. M. and W. B. REDMOND (1978): Host phage relationship in the genus *Mycobacterium* and their clinical significance. Tubercle 59, 203-225.
 24. GUERRERO, A., J. COBO, J. FORTUN, E. NAVAS, C. QUEREDA, A. ASENSIO, J. CANON, J. BLAZQUEZ and E. GOMEZ-MAMPASO (1997): Nosocomial transmission of *Mycobacterium bovis* resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection. Lancet 350, 1738-1742.
 25. HALE, Y. M., E. PFYFFER and M. SALFINGER (2001): Laboratory Diagnosis of Mycobacterial Infections: New Tools and Lessons Learned. Clin. Infect. Dis. 33, 834-846.
 26. HONAP, T. P., L. A. PFISTER, G. HOUSMAN, S. MILLS, R. P. TARARA, K. SUZUKI, F. P. COUZZO, M. L. SAUTHER, M. S. ROSENBERG and A. C. STONE (2018): *Mycobacterium leprae* genomes from naturally infected nonhuman primates. PLoS Negl. Trop. Dis. 12 (1):e0006190. doi: 10.1371/journal.pntd.0006190.
 27. JANKOVIĆ-MAKEK, M. (2014): Epidemiologija i klinička važnost plućnih infekcija uzrokovanih netuberkuloznim mikobakterijama. Disertacija. Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet.
 28. KAHLA, B., M. L. BORCHIROLI, F. SOUSSINI, N. CHERIF, M. BENZARTI, J. BOUKADIDA and S. HAMMAMI (2011): Isolation and molecular characterisation of *Mycobacterium bovis* from raw milk in Tunisia. Afr. Health Sci. 11, 2-5.
 29. KIERS, A., A. KLARENBEK, B. MENDELTS, D. VAN SOOLINGEN and G. KOËTER (2008): Transmission of *Mycobacterium pinnipedii* to humans in a zoo with marine mammals. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 12, 1469-1473.
 30. LOBUE, P. A. D. A. ENARSSON and C. O. THOEN (2010): Tuberculosis in humans and animals: an overview. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 14, 1075-1078.

31. MILLER, R. S., M. L. FARNSWORTH and J. L. MALMBERG (2013): Diseases at the livestock-wildlife interface: status, challenges, and opportunities in the United States. *Prev. Vet. Med.* 110, 119-132.
32. MILLER, R. S. and S. J. SWEENEY (2013): *Mycobacterium bovis* (bovine tuberculosis) infection in North American wildlife: current status and opportunities for mitigation of risks of further infection in wildlife populations. *Epidemiol. Infect.* 141, 1357-1370.
33. MILLIAN-SUANZO, F., L. PEREZ-GUERRERO, C. ARRIAGA-DIAZ and M. ASCARTIN-CHAVEZ (2010): Molecular epidemiology of human cases of tuberculosis by *Mycobacterium bovis* in Mexico. *Prev. Vet. Med.* 97, 37-44.
34. MILTGEN, J., M. MORILLON, J. L. KOECK, A. VARNEVAT, J. F. BRIANT, G. NGUYEN, D. VERVAT, D. BONNET and V. VINCENT (2002): Two cases of pulmonary tuberculosis caused by *Mycobacterium* subsp. *canetti*. *Emer. Infect. Dis.* 8, 1350-1352.
35. MÜLLER, B., S. DÜRR, S. ALONSO, J. HATTENDORF, C. J. LAISSE, S. D. PARSONS, P. D. VAN HELDEN and J. ZINSSTAG (2013): Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans. *Emerg. Infect. Dis.* 19, 899-908.
36. PARSON, S. D. C., J. A. DREW, N. C. GEY VAN PITTIUS, R. M. WARREN and P. D. van HELDEN (2013): Novel cause of tuberculosis in meerkats, South Africa. *Emer. Infect. Dis.* 19, 2004-2007.
37. PATTY, S. R. (1994): Leprosy (Hansen's disease). In: Beran, G. W., J. H. Steele.: *Handbook of Zoonoses, Section A: Bacterial, Rickettsial, Chlamydial and Mycotic*, CRC Press, Boca Raton, Florida. Pp. 191-199.
38. PFYFFER, G. E., R. AUCKENTHALER, J. D. A. VAN EMBDEN and D. VAN SOOLINGEN (1998): *Mycobacterium canetti*, the smooth variant of *M. tuberculosis*, isolated from a Swiss patient exposed in Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 4, 631-634.
39. PRODINGER, W. M., A. EIGENTLER, F. ALLERBERGER, M. SCHONBAUER and W. GLAWISCHNIG (2002): Infection of red deer, cattle, and humans with *Mycobacterium bovis* subsp. *caprae* in western Austria. *J. Clin. Microbiol.* 40, 2270-2272.
40. PRODINGER, W. M., A. INDRA, O. K. KOKSALAN, Z. KILICASLAN and E. RICHTER (2014): *Mycobacterium caprae* infection in humans. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 12, 1501-1513.
41. QUINN, P. J., B. K. MARKEY, F. C. LEONARD, E. S. FITZPATRIK, S. FANNING and P. J. HARTIGAN (2011): *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. Blackwell Publishing, Oxford. *Mycobacterium* species, pp. 250-262.
42. RAHIM, Z., J. THAPA, Y. FUKUSHIMA, A. G. VAN DER ZANDEN, S. V. GORDON, Y. SUZUKI and C. NAKAJIMA (2016): Tuberculosis caused by *Mycobacterium orygis* in dairy cattle and captured monkeys in Bangladesh: a New scenario of tuberculosis in South Asia. *Transbound Emerg. Dis.* 64, 1965-1969. doi: 10.1111/tbed.12596.
43. REGASSA, A., G. MEDHIN and G. AMENI (2008): Bovine tuberculosis is more prevalent in cattle owned by farmers with active tuberculosis in central Ethiopia. *Vet. J.* 178, 119-125.
44. RODRIGUEZ, E., L. P. SANCHEZ, S. PEREZ, L. HERRERA, M. S. JIMENEZ, S. SAMPER and M. J. IGLESIAS (2009): Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* and *M. caprae* in Spain, 2004-2007. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 13, 1536-1541.
45. SHARMA, R., P. SINGH, W. J. LOUGHRY, J. M. LOCKHART, W. B. INMAN, M. S. DUTHIE, M. T. PENA, L. A. MARCOS, D. M. SCOLLARD, S. T. COLE and R. W. TRUMAN (2015): Zoonotic Leprosy in the Southeastern United States. *Emerg. Infect. Dis.* 21, 2127-2134.
46. SINHA, P., A. GUPTA, P. PRAKAS, S. AMUPURBA, R. TRIPATHI and G. N. SRIVASTRA (2016): Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* complex from non-tubercular mycobacteria by nested multiplex PCR targeting IS6110, MTP40 and 32 kD alpha antigen encoding gene fragments. *BMC Infect. Dis.* 16, 123-132.
47. SMITH, I. (2003): *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin. Microbiol. Rev.* 16, 463-496.
48. ŠPIČIĆ, S., M. PATE, S. DUVNJAK, V. KATALINIĆ-JANKOVIĆ, M. OBROVAC, D. DEŽDEK, G. KOMPES, B. HABRUN, M. OCEPEK i Ž. CVETNIĆ (2012): Molekularna epidemiologija infekcije vrstom *Mycobacterium tuberculosis* u goveda i ljudi – prikaz slučaja. *Vet. arhiv* 82, 303-310.
49. THAPA, J., C. NAKAJIMA, B. MAHARJAN, A. POUDELL and Y. SUZUKI (2015): Molecular characterization of *Mycobacterium orygis* isolates from wild animals of Nepal. *Jpn. J. Vet. Res.* 63, 151-158.
50. THOEN, C., P. LOBUE and I. DE KANTOR (2006): The importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis. *Vet. Microbiol.* 112, 339-345.
51. THOEN, C. O., P. A. LOBUE, D. A. ENARSON, J. B. KANEENE and I. N. DE KANTOR (2009): Tuberculosis: a re-emerging disease in animals and humans. *Vet. Ital.* 45, 135-181.
52. TORTOLI, E. (2014): Microbiology features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clin. Microbiol. Rev.* 27, 727-752.
53. TRUMAN, R. (2005): Leprosy in wild armadillos. *Lepr. Rev.* 76, 198-208.
54. VAN INGEN, J., Z. RAHIM, A. MULDER, M. J. BOEREE, R. SIMEONE, R. BROSCHE and D. VAN SOOLINGEN (2012): Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 653-655.
55. VAN IINGEN, J. (2013): Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* 34, 103-109.
56. VAN SOOLINGEN, D., T. HOOGENBOEZEN, P. E. W. DE HAAS, P. W. M. HERMANS, M. A. KOEDAN, K. S. TEPPEMA, P. J. BRENNAN, G. S. BESRA, F. PORTAELS, J. TOP, L. M.

- SSHOULS and J. D. VAN EMBDEN (1997): A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 47, 1236-1245.
57. WHO (2016): Global tuberculosis report 2016. WHO, Geneva, Switzerland.
58. WHO (2017): Global leprosy update, 2016: accelerating reduction of disease burden. *Weekly epidemiol. record.* 35, 501-520.

Reservoirs of *Mycobacterium tuberculosis* complex and their significance in the infection of animals and humans

Željko CVETNIĆ, DVM, PhD, Academician, Maja ZDELAR-TUK, DVM, PhD, Scientific Advisor, Sanja DUVNJAK, Mag. Biol. Mol., PhD, Postgraduate Student, Irena REIL, DVM, Assistant, Marina MIKULIĆ, DVM, PhD, Postgraduate Student, Željko PAVLINEC, Mag. Biol. Mol., Expert Associate, Silvio ŠPIČIĆ, DVM, PhD, Scientific Advisor, Croatian Veterinary Institute, Zagreb, Croatia; Marija CVETNIĆ, DVM, Assistant, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Croatia

Pathogenic micobacteria have their hosts and most also have natural reservoirs. Tuberculosis caused by *M. tuberculosis* remains the main cause of tuberculosis in the world. *M. bovis* has the widest natural reservoir range of all known pathogens. Different wildlife species represent a permanent reservoir of *M. bovis* infection for domestic animals and humans. New species of mycobacteria have recently been discovered (*M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. mungi*, *M. orygis* and *M. suricattae*) which by their characteristics belong to the *M. tuberculosis* complex. Each of these mycobacteria species

have their own reservoirs in nature, and as zoonoses, present a constant threat to humans. *M. leprae* causes leprosy in humans. It was previously thought that only men were the host and reservoir of the causative agent. Today, it is well-known that natural reservoirs are nine banded armadillo (*Dasypus novemcinctus*) in the United States and South America, red squirrels (*Sciurus vulgaris*) in the United Kingdom and various types of monkeys in Africa and Asia.

Key words: tuberculosis, *M. tuberculosis* complex, natural reservoirs