



## Human MxA

### **Personalizovaná medicína: Úloha MxA v imunitní reakci a léčbě infekcí**

- Rozlišení virových a bakteriálních infekcí
- Detekce a hodnocení aktivní fáze virových infekcí
- Hodnocení imunitní odpovědi
- Marker aktivity autoimunitních a zánětlivých onemocnění
- Terapeutické monitorování léčby interferonem



# Proč se vyhnout nadměrnému používání antibiotik?

## Antimikrobiální rezistence představuje celosvětový problém v oblasti veřejného zdraví, který byl urychlen nadměrným užíváním antibiotik

Zvýšená rezistence na antimikrobiální látky vede k závažným infekcím, zdravotním komplikacím, delší hospitalizaci a zvýšené úmrtnosti.

Problém antimikrobiální rezistence se týká zejména primární péče, kde je většina infekcí virových. Praktičtí lékaři vystavují přibližně 90 % všech receptů na antibiotika, především na infekce dýchacích cest. Nadměrné předepisování antibiotik nejenže přispívá ke vzniku rezistence, ale také zvyšuje riziko nežádoucích účinků a opakovaných vyšetření pacientů lékařem. Problém nadužívání antibiotik se neomezuje pouze na infekce dýchacích cest u dospělých, ale významně ovlivňuje také zranitelné skupiny jedinců, jako jsou novorozenci.

U novorozenců, zejména předčasně narozených, nadměrné užívání antibiotik narušuje maturaci imunitního systému, takže jsou náchylnější k infekcím a obecně zhoršenou imunitní odpovědí. Antibiotika mohou ovlivnit vývoj a funkci T a B buněk, které jsou klíčové pro adaptivní imunitu.

Akutní respirační infekce (ARI) představují příčinu u 41 % ze všech všech ambulantně podávaných antibiotik, přičemž přibližně polovina z nich je z lékařského hlediska nadbytečná.<sup>1</sup> Navíc se odhaduje, že náklady na léčbu související s rezistencí na antibiotika jsou ve srovnání s antibiotickou léčbou dvojnásobné.<sup>1,2</sup>

Účinné zásahy ke snížení nadměrného užívání antibiotik zahrnují zdokonalené laboratorní testy nebo spolehlivé POCT testy, které snižují diagnostickou nejistotu.

Jednoduché a levné testy mohou být vodítkem pro předepisování antibiotik v ambulantním prostředí a jsou považovány za úspěšnou strategii pro snížení nadužívání antibiotik.<sup>3,4,5</sup>

Použití testu MxA umožňuje vyloučit virovou infekci s až 95% citlivostí a 94% specificitou<sup>6</sup> a výsledně umožňuje selektovat vhodné kandidáty pro léčbu antibiotiky.<sup>7</sup>

Ekonomické přínosy testu MxA zsovisí se snížením počtu ambulantních návštěv, návštěv pohotovosti, hospitalizací a snížením nákladů souvisejících s rezistencí na antibiotika.

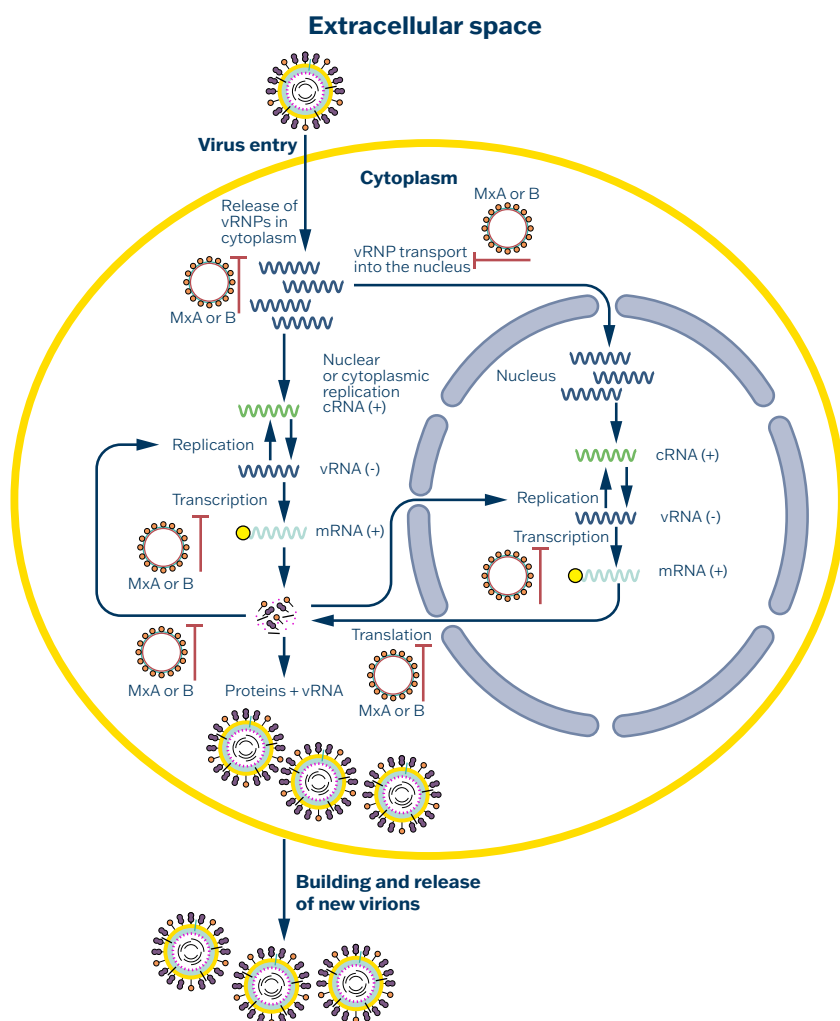
# MxA: klíčový hráč v imunitní odpovědi na virové infekce

Lidský protein MxA (Myxovirus resistance protein1), kódovaný genem MX1, je 76kDa protein složený z 662 aminokyselinových zbytků, a který patří do nadrodiny dynamických velkých GTPáz. Protein MxA hraje klíčovou roli v protivirové intracelulární obraně buněk a poskytuje ochranu proti široké škále virů, včetně virů chřipky, parainfluenzy, spalniček, coxsackie, hepatitidy B a togavirů.

Viry jsou inhibovány proteinem MxA v rané fázi jejich životního cyklu, tedy bezprostředně po vstupu do hostitelské buňky a před amplifikací jejich genomu.

Protein MxA je lokalizován především v cytoplasmě a endoplazmatickém retikulu. Zdá se, že membrána endoplazmatického retikula poskytuje interakční platformu, která usnadňuje rozpoznání a zachycení virového cíle. MxA rozpoznává virovou infekci tím, že detekuje a zachycuje struktury nukleokapsidů a virus se tak stává nedostupným pro tvorbu nových virových částic.

Expresce lidského proteinu MxA je indukována výhradně a zároveň v závislosti na dávce IFN-alfa anebo IFN-beta, nikoli však IFN-gama, IL-1, TNF-alfa nebo jiných cytokinů.<sup>8</sup>



## Kinetické vlastnosti

Protein MxA je vhodný laboratorní ukazatel, protože jeho bazální koncentrace je velmi nízká, zvyšuje se během 1–2 hodin po začátku infekce a jeho poločas rozpadu v leukocytech je přibližně 2–3 dny.<sup>9</sup>

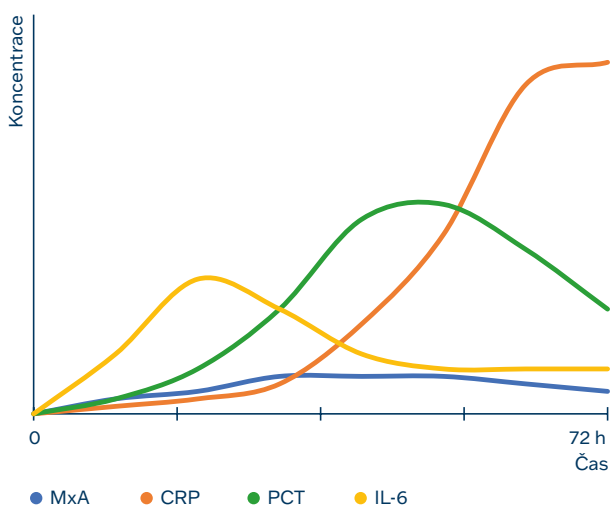
V mononukleárních buňkách stimulovaných vysokými

dávkami leukocytárního IFN-alfa se hladina mRNA pro protein MxA zvyšuje přibližně desetkrát během 4 hodin a zvýšená hladina proteinu MxA přetrvává dalších 48 hodin.<sup>8,12</sup>

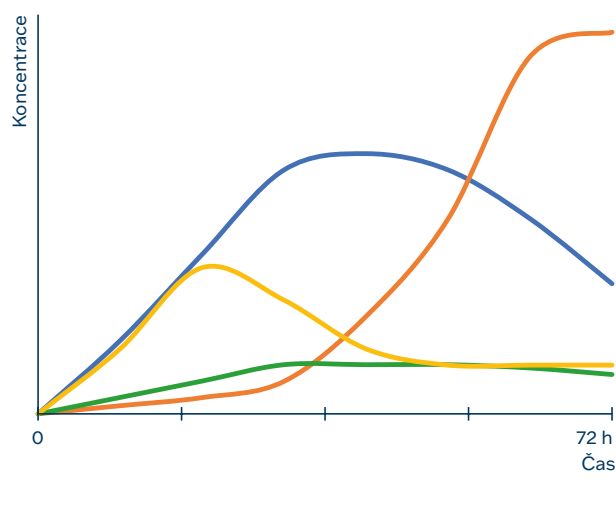
### Kinetické vlastnosti CRP, Procalcitoninu, IL-6 a MxA

Laboratorní parametr	Zahájení indukce	Doba pro dosažení maxima	Poločas	Klinická relevance
C-Reactive Protein (CRP)	4–6 hodin	48 hodin	19 hodin	Zánět, bakteriální a virové infekce
Procalcitonin	3 hodiny	12–24 hodin	20–24 hodin	Bakteriální infekce
IL-6	1–2 hodiny	4–24 hodin, podle závažnosti nebo povahy infekce	15 hodin	Zánět, bakteriální a virové infekce
MxA (Myxovirus resistantní protein A)	1–2 hodiny	16 hodin, a zůstává zvýšená v přítomnosti zvýšeného IFN	2–3 dny	Virové infekce, včetně respiračních virů

### Bakteriální infekce



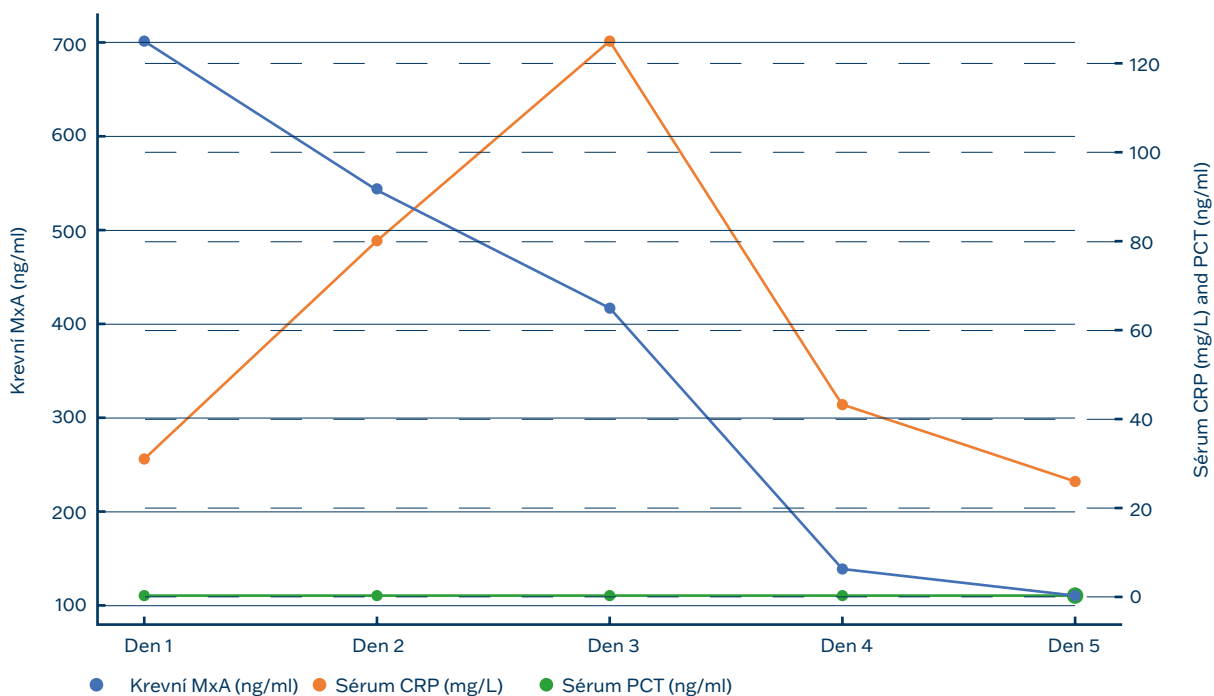
### Virové infekce



## Kazuistika

Pacient s COVID-19 byl přijat na jednotku intenzivní péče s těžkou virovou infekcí dýchacích cest. V průběhu hospitalizace došlo k podstatnému zlepšení jeho zdravotního stavu. U pacienta byly prováděny opakované odběry žilní krve za účelem stanovení hladiny MxA, CRP a PCT. Závažnost

klinického stavu byla doprovázena vysokými hladinami MxA, zatímco při zlepšení klinického stavu byl pozorován pokles MxA. Hladiny CRP vykazovaly opožděnou reakci ve srovnání s MxA, koncentrace PCT ukazovaly na nepřítomnost bakteriální koinfekce.



## Význam MxA v klinické diagnostice

Protein MxA s nízkou bazální koncentrací a dlouhým poločasem má jako laboratorní ukazatel virové infekce své výhody. Klinické studie uvádí protein MxA v krvi jako laboratorní ukazatel rozlišující systémové a bakteriální infekce a jako spolehlivý

ukazatel biologické dostupnosti IFN typu I během léčby pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) podle doporučení EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky).

1

**Rozlišení virových a bakteriálních infekcí**

2

**Detekce a hodnocení aktivní fáze virových infekcí**

3

**Hodnocení imunitní odpovědi**

4

**Marker aktivity autoimunitních a zánětlivých onemocnění**

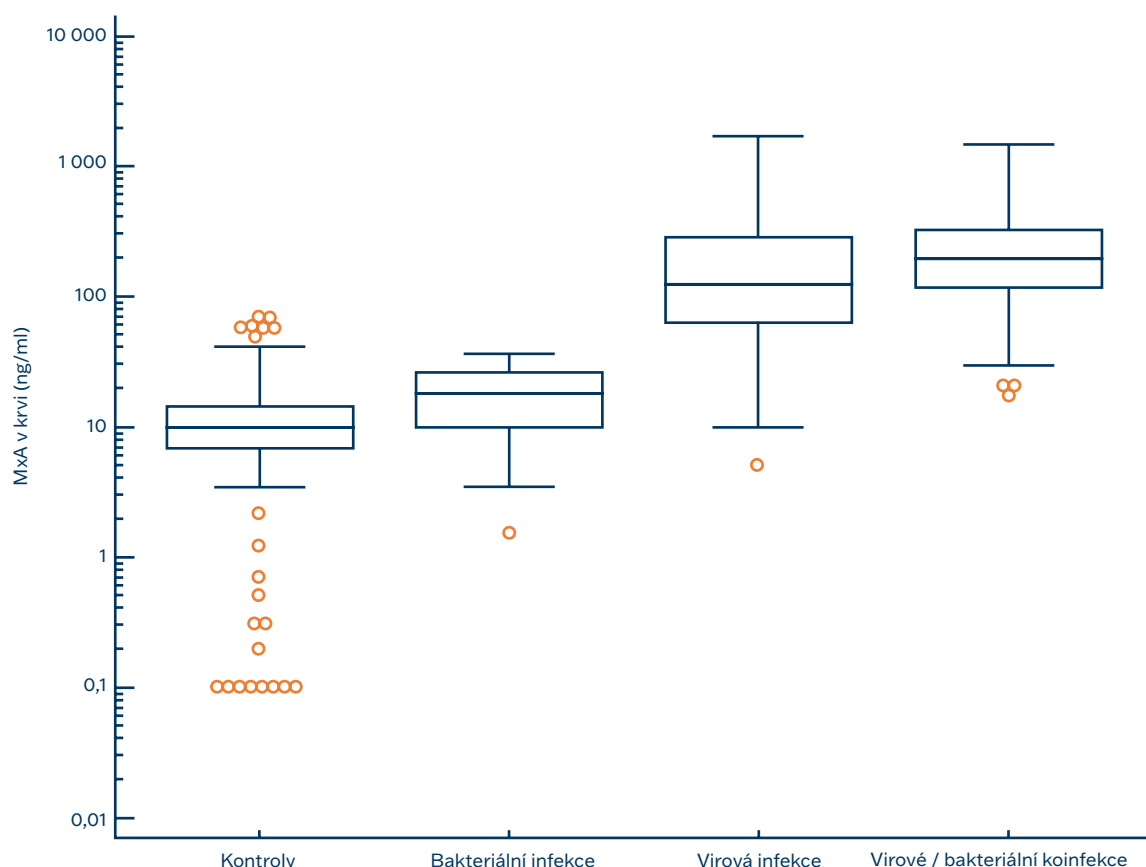
5

**Terapeutické monitorování léčby interferonem**

## 1 Rozlišení virových a bakteriálních infekcí

Vysoké hladiny MxA v krvi jsou specifické pro virové infekce a pomáhají odlišit virové infekce od bakteriálních. Využití MxA v klinické praxi vede ke snížení nadužívání léčby antibiotiky u virových infekcí. MxA byl studován zejména v souvislosti s respiračními infekcemi, jako je chřipka a respirační syncytiální virus (RSV), protože jeho hladiny se při

těchto stavech výrazně zvyšují. Četnost virových infekcí u novorozenců nebo předčasně narozených dětí je 6-8krát vyšší než u bakteriálních infekcí a antibiotická léčba je nadužívána. Vyhýbání se zbytečné antibiotické léčbě podstatně snižuje rizika poškození imunity nebo pozdějšího rozvoje autoimunitních poruch.



## 2 Zjišťování a hodnocení aktivní fáze virových infekcí

Expres MxA je významně zvýšena v mononukleárních buňkách periferní krve v reakci na interferony typu I (IFN- $\alpha/\beta$ ), které jsou obvykle produkovány v reakci na virové infekce, nebo přímo

viry. Měření hladin MxA tak zlepšuje diagnostiku virových infekcí, i když konkrétní virus není snadno zjištělný.

### 3 Hodnocení imunitní odpovědi

MxA slouží jako marker pro hodnocení celkové schopnosti imunitní odpovědi, zejména u imunodeficiencí nebo po transplantacích orgánů.

### 4 Marker aktivity autoimunitních a zánětlivých onemocnění

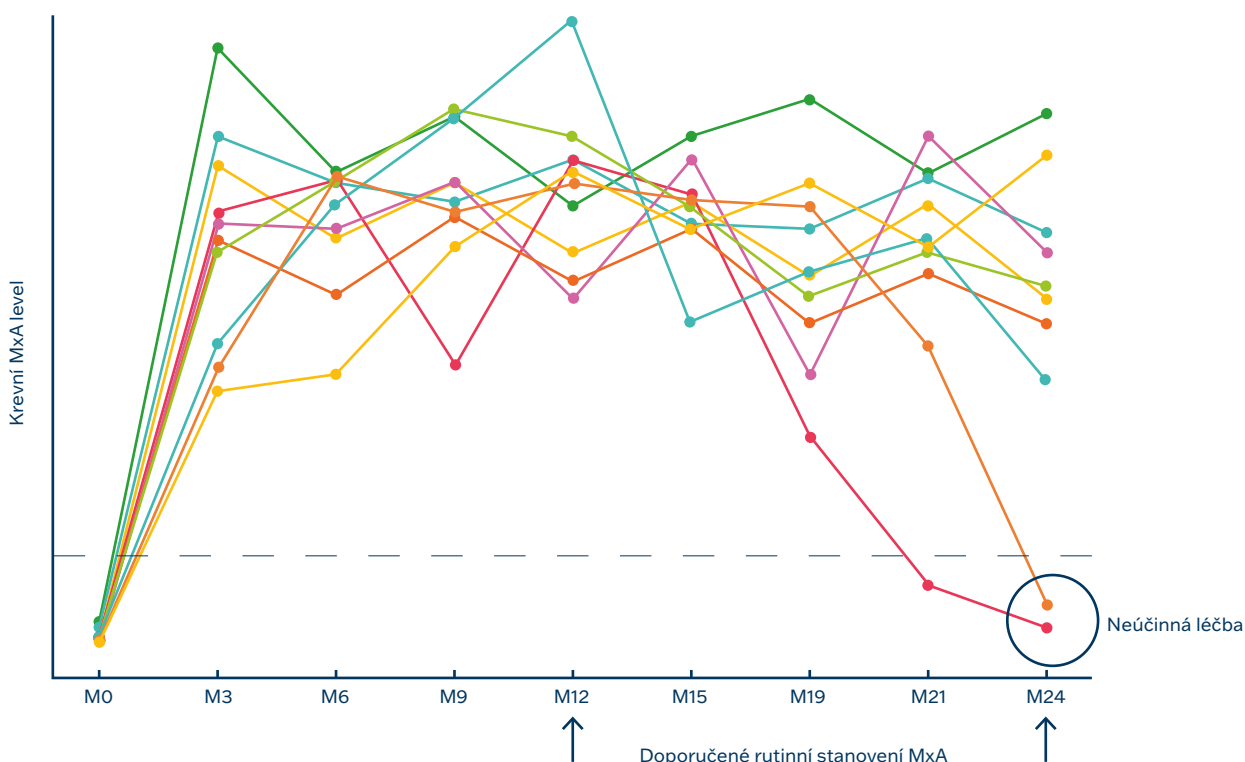
U nemocnění spojených s patogenezi interferonů typu I, jako je systémový lupus erythematoses (SLE), hladiny proteinu MxA odráží aktivitu onemocnění

a mohou sloužit k monitorování jeho progresu anebo odpovědi na léčbu.

### 5 Terapeutické monitorování léčby interferonem

U pacientů léčených interferonem, například u pacientů s roztroušenou sklerózou<sup>10</sup> nebo některými druhy rakoviny, lze hladiny MxA využít pro posouzení účinnosti léčby. Zvýšení hladiny MxA ukazuje na očekávanou odpověď na léčbu. U 2-40 % pacientů s RS se vyvinou protilátky neutralizující IFN-beta (NAb), což je provázeno útlumem indukce proteinu MxA. Test MxA lze podle doporučení EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky) použít k hodnocení

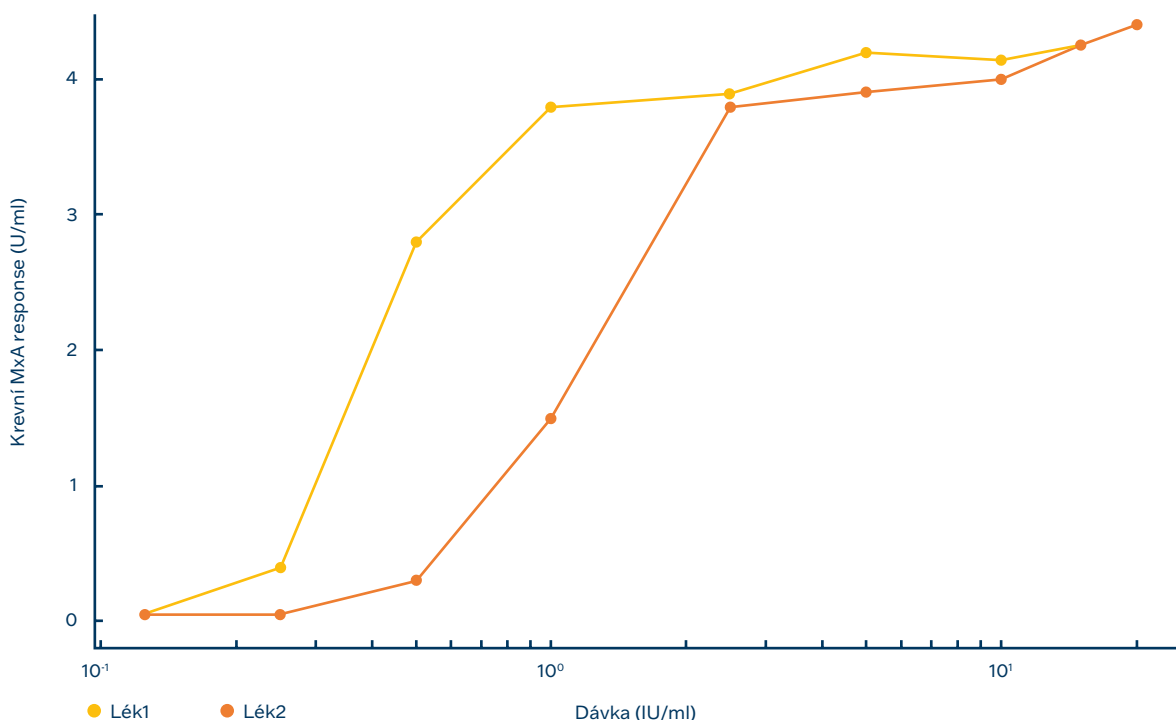
zvýšených NAb. Hladiny MxA byly sledovány u 10 pacientů s roztroušenou sklerózou léčených IFN-1b po dobu 24 měsíců od zahájení léčby. U dvou pacientů byly po 24 měsících zjištěny nízké hladiny MxA, což svědčí o špatné odpovědi na IFN, a proto byla u těchto pacientů navržena změna léčby. Pro vyhodnocení přítomnosti NAb je vhodné laboratorní vyšetření MxA po 12 měsících od zahájení léčby a toto vyšetření opakovat každých 12 měsíců.





Hodnocení biologické aktivity rekombinantního IFN beta-1a od dvou výrobců pomocí testu MxA. Ze srovnání vyplývá, že Lék1 je účinnější než Lék2,

přičemž pro dosažení stejného účinku jako u Léku1 je zapotřebí přibližně trojnásobná dávka Léku2.<sup>11</sup>



## Pokyny Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) doporučující použití MxA

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) vydal v roce 2013 pokyny ke klinickým požadavkům na léčivé přípravky obsahující interferon beta (IFN-β): EMA/CHMP/BMWP/652000/2010.

### Farmakokinetika

Sérové koncentrace IFN-β jsou po podání terapeutických dávek velmi nízké a jejich měření je technicky obtížné. Mezi možné metody detekce patří buněčný test indukce myxovirus rezistentního proteinu A (MxA), který měří biologickou aktivitu IFN-β.

### Farmakodynamika

Indukci MxA lze měřit z leukocytů periferní krve jak na úrovni proteinu, tak na úrovni mRNA; v současné době je považován za jeden z nejcitlivějších markerů biologické aktivity interferonů typu I.

### Klinická bezpečnost

Pro posouzení klinické bezpečnosti léčiva s aktivní složkou IFN-β je doporučeno použití standardizovaného testu pro stanovení MxA nebo testu pro stanovení přirozených protilátek (NAb), který byl validován pomocí testu pro stanovení MxA (EMA/CHMP/BWP/580136/2007).

# Pro koho je test MxA přínosný?

## Pacienti

s infekcí horních dýchacích cest

## Krevní biobanka

pro screening dárců krve

## Nemocnice

pro sledování příjemců transplantovaných orgánů a předoperační a/nebo pooperační vyšetření

## Soukromá centra lékařské péče

s oddělením cestovní a tropické medicíny pro screening krví přenosných tropických horeček virového původu (např. horečka dengue, malárie nebo žlutá zimnice)

## Specializovaná zdravotnická střediska

pro diagnózy jako Sjögrenův syndrom (MxA lze využít pro stratifikace pacientů s primárním Sjögrenovým syndromem) a roztroušená skleróza (sledování účinnosti léčby u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených interferonem beta)

# Informace o produktu



CL-MxA050

## CLIA MxA

Typ testu	Velikost	Regulatorní status
Chemiluminescence Immunoassay	50 testů	IVD CE



BI005-10

## Human MxA POCT

Typ testu	Velikost	Regulatorní status
Lateral Flow Test	10 testů	IVD CE



RD194349220R

## Human MxA ELISA

Typ testu	Velikost	Regulatorní status
Sandwich ELISA, Biotin-labelled Antibody	96 testů	RUO

### Reference

- 1/ Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016;164(6):425-434
- 2/ Ebell MH, Radke T. Antibiotic use for viral acute respiratory tract infections remains common. *Am J Manag Car.* 2015;21(10):e567-e575
- 3/ Centers for Disease Control. Antibiotic Resistance Threats in the United States. Published online 2019. Accessed June 16, 2020
- 4/ Dittrich S, Tadesse BT, Moussy F, et al. Target product profile for a diagnostic assay to differentiate between bacterial and non-bacterial infections and reduce antimicrobial overuse in resource-limited settings: an expert consensus. *PLoS ONE.* 2016;11(8):e0161721
- 5/ The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Published online 2016. Accessed May 21, 2021
- 6/ Shapiro NI, Self WH, Rosen J, et al. A prospective, multi-centre US clinical trial to determine accuracy of FebriDx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever. *Ann Med.* 2018;50(5):420-429
- 7/ Dick K, Schneider J. Economic evaluation of FebriDx®: a novel rapid, point-of-care test for differentiation of viral versus bacterial acute respiratory infection in the United States. *JHEOR.* 2021;8(2):56-62
- 8/ Ronni T, Melén K, Malygin A, Julkunen I. Control of IFN-inducible MxA gene expression in human cells. *J Immunol.* 1993 Mar 1;150(5):1715-26
- 9/ Verhelst J, Hulpiau P, Saelens X. Mx proteins: antiviral gatekeepers that restrain the uninvited. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2013 Dec;77(4):551-66
- 10/ Glaser A et al. (32 authors), Multiple sclerosis registries in Europe - An updated mapping survey. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jan;27:171-178
- 11/ Shokrollahi Barough M et al.. Neutralizing antibody production against Rebif® and ReCiGen® in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) patients and its association with patient's disability. *Int Immunopharmacol.* 2018 Sep;62:109-113
- 12/ Mataka N, Ohmura H, Kodama T, Nakamura S, Kichikawa Y, Nishimura K, Nakai M, Nagura M, Tabata S, Miyoshi K, Sasaki H, Kawano S, Mimura S, Aono S, Ito T, Uwabe Y. Myxovirus resistance protein A in peripheral blood predicts supplemental oxygen need in COVID-19. *J Infect.* 2021 May;82(5):186-230

# Kontaktujte nás



## Produktový specialista

Michal Karpíšek  
Scientific Product Manager  
+420 549 124 186  
karpisek@biovendor.com



### BioVendor – Laboratorní medicína a.s.

Karásek 1767/1  
621 00 Brno  
Česká republika  
+420 549 124 111  
info@biovendor.cz  
www.biovendor.cz



### BioVendor Research & Diagnostic Products

Karásek 1767/1  
621 00 Brno  
Česká republika  
+420 549 124 185  
info@biovendor.com  
www.biovendor.com



### BioVendor Group

Karásek 1767/1  
621 00 Brno  
Česká republika



FOLLOW US

BIOVENDOR.GROUP