

# Protein MxA a jeho význam pro včasnou diagnostiku virových infekcí včetně SARS-CoV-2

Šrámková M., Lehnert P., Průša R.

Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. LF UK a FN Motol, Praha

## SOUHRN

Myxovirus resistantní proteiny mají těsnou spojitost s interferony a jejich metabolickými účinky. MxA protein má přímou antivirovou aktivitu, je účinný jak proti nukleárním, tak i cytoplazmatickým virům. Lokalizace MxA v cytoplasmě a jádře umožňuje zacílení na viry, které se mohou replikovat v obou kompartmentech. Genová exprese je striktně regulována výhradně interferony prvního a třetího typu. MxA o hmotnosti 76 kDa patří do rodiny interferonem indukovaných GTPáz. MxA je využíván jako marker virových onemocnění, neboť jeho koncentrace se významně zvyšuje v důsledku virové infekce již za 1,2 hodiny a vrcholu dosahuje po 16 hodinách. Kvalitativní stanovení MxA se provádí pomocí point of care imunotestu laterálního toku nebo kvantitativně metodou ELISA. Klinické využití MxA bylo popsáno především na odděleních urgentního příjmu a v pediatrii, zejména u pacientů s horečkou a s příznaky akutní respirační infekce včetně SARS-CoV-2. Stanovení MxA proteinu v kombinaci s CRP by mohlo být velmi cenným vyšetřením pro včasnou diagnostiku virové infekce a odlišení infekce bakteriální. Rozhodovací limity se liší podle použité analytické metody a vyšetřovaného biologického materiálu.

*Klíčová slova:* myxovirus resistantní protein, interferon, virové infekce.

## SUMMARY

### Šrámková M., Lehnert P., Průša R.: MxA protein and its application in early diagnosis of viral infections including SARS-CoV-2

Myxovirus resistant proteins are closely related to interferons and their metabolic effects. MxA protein has direct antiviral activity, it is effective against both nuclear and cytoplasmic viruses. The localization of MxA in the cytoplasm and nucleus allows the targeting of viruses that can replicate in both compartments. Gene expression is strictly regulated exclusively by first and third type interferons. 76 kDa MxA belongs to the family of interferon-induced GTPases. MxA is used as a marker of viral diseases, as its concentration increases significantly due to viral infection as early as 1.2 hours and peaks after 16 hours. Qualitative determination of MxA is performed by a point-of-care lateral flow immunoassay or quantitative by ELISA. The clinical use of MxA has been described primarily in emergency departments and pediatrics, especially in patients with fever and symptoms of acute respiratory infection, including SARS-CoV-2. Determination of MxA protein in combination with CRP could be a valuable test for early diagnosis of viral infection and differentiation of bacterial infection. Decision limits vary depending on the used analytical method and the biological material being investigated.

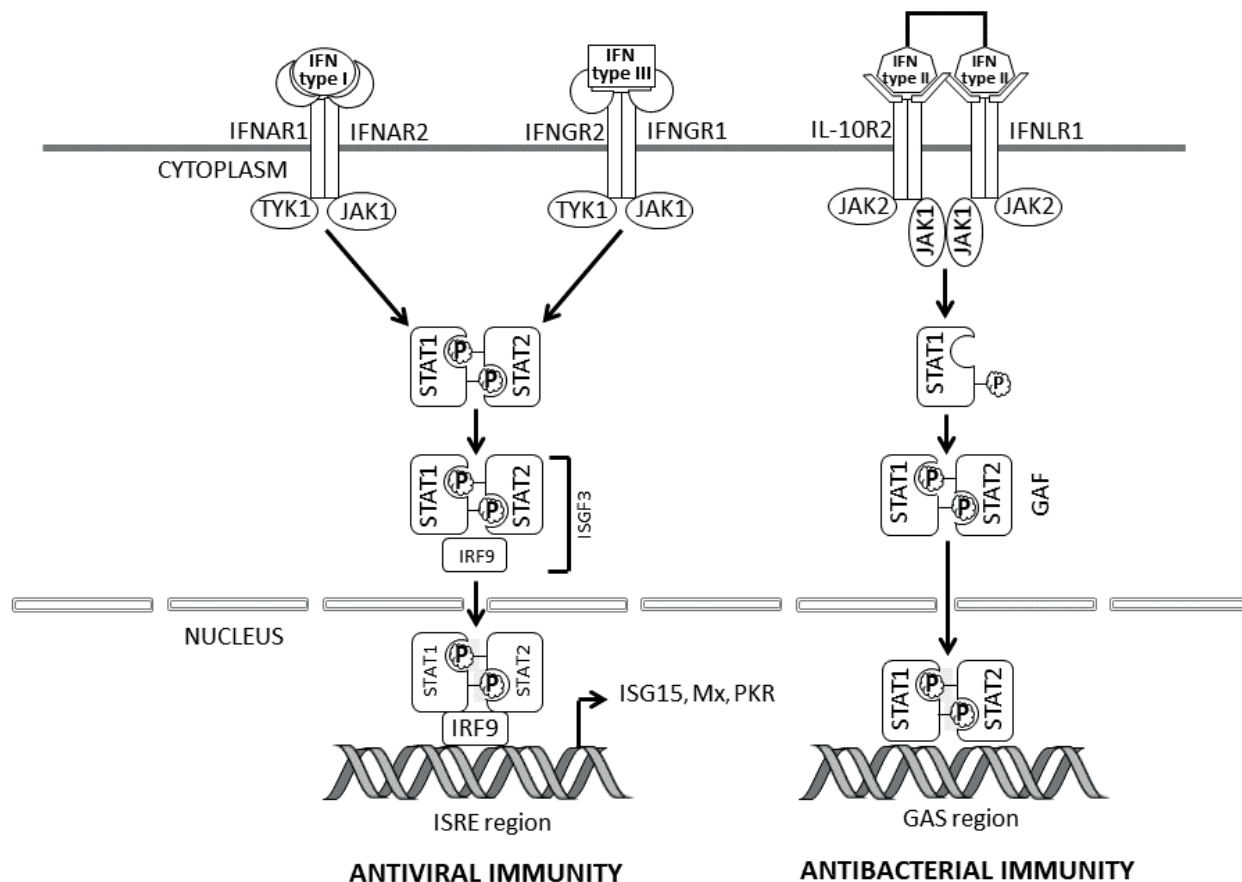
*Keywords:* myxovirus resistance protein, interferon, viral infections.

## Úvod

Myxovirus resistantní proteiny mají těsnou spojitost s interferony a jejich metabolickými účinky. Před více než 60 lety byl objeven protein nazvaný interferon, který dokáže inhibovat replikaci viru chřipky [1]. Dnes je známo několik desítek interferonů, které patří do skupiny cytokinů a hrají klíčovou roli v iniciaci imunitní odpovědi proti virové infekci. Podílejí se také na jiných buněčných procesech jako proliferace, diferenciaci nebo angiogeneze. Interferony jsou díky své funkci v současné době využívány terapeuticky. Jsou produkovány hlavně buňkami imunitního systému, ale mohou je syntetizovat i další buňky, např. fibroblasty. Interferony jsou klasifikovány do tří typů. Liší se strukturou a typem receptoru, na který se vážou a kterým je přenášén signál dále do buňky (obr. 1).

Interferonů prvního typu bylo zatím identifikováno osmnáct. Tvoří dvě velké rodiny označené řeckými písmeny: INF $\alpha$  a INF $\beta$ . Vyskytují se ve formě monomeru a

mají silný antivirový potenciál. Dokáží inhibovat virovou replikaci, stimulovat NK buňky, zvýšit expresi MHC I (major histocompatibility complex I) molekul a tím se odhalit antigenům cytotoxických T buněk. Funkce interferonů prvního typu je tedy významná pro zahájení masivní imunitní odpovědi proti virové infekci a navození virové rezistence v buňkách. INF $\alpha$  má 13 podtypů. Jde o glykoproteiny, které se vážou na ubikvitně rozšířený INF $\alpha$  (a INF $\beta$ ) receptor. Ten je složen z podjednotek IFNAR1 (interferon alpha and beta receptor subunit 1) a IFNAR2 (interferon alpha and beta receptor subunit 2). Vazba INF prvního typu na INFAR iniciuje signalizační kaskádu (nejčastěji pomocí signální dráhy JAK [Januse kinase] - STAT), která vede k indukci více než 300 interferonem stimulovaných genů, tzv. ISG [2]. Tyto geny se převážně podílejí na vrozené imunitní odpovědi. Některé hrají roli ve vyvolání antivirové aktivity. Signál je po vazbě k receptoru dále přenášén pomocí STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) a TYK2 (tyrosine kinase 2). Fosforylace IFNAR1 přenáší signál k aktivátorům transkripce (STATs). STAT homodimery



**Fig. 1:** Interferon receptor signalling (upraveno dle [7]). The action of the IFNs is mediated through three receptor complexes: a heterodimer of IFNAR1 and IFNAR2 binds type I IFNs; the interleukin-10 IL-10R2 associates with IFNLR1 to bind the three IFN $\lambda$  subtypes; and a tetramer consisting of two IFNGR2 (IFN $\gamma$  receptor 2) chains and two IFNGR1 chains binds dimers of type II.

se pojí s interferonovým regulačním proteinem 9 (IRF9) a tím dochází k tvorbě interferony stimulovanému genového faktoru 3 (ISGF3) nebo STAT homodimery vytvářejí IFN $\gamma$  aktivační faktor (GAF) (u interferonů druhého typu). Tyto komplexy se translokují v jádře a vedou k tvorbě ISG genů z interferonem stimulovaných response elementů (ISREs) nebo gama aktivovanou sekvencí (GAS) promotoru (obr. 1). ISG se převážně podílí na vrozené imunitní odpovědi. Některé mají podíl právě na vyvolání antivirové aktivity. IFNAR deficitní myši mají vyšší náchylnost k virovým infekcím, ale jsou rezistentní vůči mikrobiálním patogenům jako např. *Listeria monocytogenes* [3]. Podobně lidé se sníženou aktivitou IFNAR signální dráhy STAT1 a TYK2 mají zvýšenou mortalitu v důsledku virových onemocnění [4]. Velký počet ISG kóduje tzv. pattern recognition receptors (PRR), které dokáží detekovat virové částice a modulovat aktivitu signální dráhy nebo transkripčních faktorů tvořících amplifikační smyčku, která vede ke zvýšení produkce interferonů. Tím brání rozšíření viru a zamezují tak vzniku onemocnění. Některé ISG kódují proteiny s přímou antivirovou aktivitou. Jde o proteiny, které např. katalyzují cytoskeletální remodelaci indukující apoptózu nebo regulující post-translační události (např. splicing mRNA, editaci mRNA). Příkladem těchto proteinů jsou interferonem-stimulovaný protein o 15 kDa (ISG15), ribonukleáza L, protein kináza R (PKR) nebo

Mx (Myxovirus resistance protein), který patří mezi GT-Pázy (obr. 1). Díky těmto vlastnostem je Mx využíván jako marker virových onemocnění, neboť jeho koncentrace se zvyšuje v důsledku virové infekce [5]. Dále se využívá jako ukazatel úspěšnosti léčby interferonem  $\beta$  u roztroušené sklerózy [6].

Interferony druhého typu jsou reprezentovány pouze jedním členem, IFN $\gamma$ . Ten díky vazbě na IFN $\gamma$  receptor (IFNGR) (obr. 1) zprostředkovává v přítomnosti mikrobů nebo virů širokou imunitní odpověď. IFN $\gamma$  je exprimován ve všech typech buněk s výjimkou erytrocytů. IFN $\gamma$  dokáže zvýšit expresi nejen MHC I, ale i MHC II. Poslední popsaný třetí typ interferonů zahrnuje tři produkty genu IFN $\lambda$ . Tyto interferony se vážou na IFN $\lambda$  receptor 1 (známý jako IL-28Ra) a IL-10R2 (známý jako IL-10R $\beta$ ) (obr. 1). Podobně jako interferony prvního typu se podílí na regulaci antivirové odpovědi. Funkčně jsou si interferony prvního a třetího typu podobné a vzhledem k tomu, že k jejich produkci dochází zejména v epitelu, tvoří první obrannou linii proti virům.

## Mx proteiny

Mx proteiny jsou kódovány geny MX1 (21q22.3) [8] a MX2, které patří mezi ISG [9]. Prvně byl Mx identifikován u myši jako protein, který je zodpovědný za rezistenci k letálnímu viru chřipky typu A. Přímý účinek Mx

byl prokázán faktem, že antivirová aktivita žijících buněk se neutralizovala mikroinjekcí specifických protilátek [10]. Mimo to je exprese Mx spojována se zvýšenou citlivostí buněk k apoptotickým stimulům [11] a k inhibici šíření nádorových buněk [12]. U lidí reprezentují tyto ISG GTPázy proteiny MxA a MxB. MX1 gen o velikosti 33 kb obsahuje 17 exonů [13]. Oblast MX1 genu je vysoce homologní s myším Mx v oblasti mezi 6. a 16. exonem [14]. Ukázalo se, že antivirové schopnosti má pouze MxA, a ten je účinný jak proti nukleárním, tak i cytoplazmatickým virům [15]. S tím souvisí lokalizace MxA v cytoplazmě a jádře. Různá distribuce MxA umožňuje zacílení na viry, které se mohou replikovat v obou kompartmentech. Genová exprese je striktně regulována výhradně interferony prvního a třetího typu. Mezi viry, které jsou snadno eliminovány prostřednictvím MxA, patří například orthomyxomavirus, paramyxomavirus, rhabdovirus, togavirus. MxA dokáže inhibovat také infekce způsobené viry z čeledi Bunyviridae [16] stejně jako klinicky významný virus Cocksackie (Picornaviridae) a virus hepatitidy typu B (Hepadnaviridae) [17]. MxA je exprimován v těle v různých typech buněk, např. v hepatocytech, endotelálních buňkách, mononukleárních, dendritických a dalších. Exprese Mx je široce využívána jako marker interferonové aktivity v experimentálních a klinických studiích [18, 19].

## Struktura a funkce MxA proteinu

MxA o hmotnosti 76 kDa (662 aminokyselin) patří do rodiny interferonem indukovaných GTPáz, která se podílí na obraně proti intracelulárním patogenům. MxA proteiny jsou svými biochemickými a strukturálními vlastnostmi velmi podobné třídě dynaminu podobným GTPázám, které zprostředkovávají základní buněčné procesy, jako je například remodelace membrány [20]. MxA je úzce spojeno s intracelulárními membránami, zejména s endoplazmatickým retikulem [21], využívaným mnohými patogeny pro intracelulární replikaci [22]. Pokud se nachází virus v blízkosti hladkého endoplazmatického retikula, MxA dokáže zmapovat exocytické procesy v buňce a zprostředkovat vezikulární transport s cílem zachytit virové komponenty, které tak mohou být degradovány, a tím zabránit replikaci viru [23]. MxA je složen jako ostatní dynaminu podobné GTPázy z domény N-terminálního konce (G), centrální středové domény (MD), GTPázové efektorové domény (GED) a karboxy-terminálního konce (CD). Mx vytváří tetramery a má slabou vazbu ke guaninovým nukleotidům. Oligomerizace je závislá na koncentraci a je stimulována aktivací GTPázami [24]. Jak MD, tak GED jsou zapotřebí k rozpoznání cílových virových struktur. Hlavním cílem se zdají být struktury podobné nukleokapsidu [25]. MxA má, co se týče struktury, tendenci tvořit vysoce uspořádané oligomery, nejčastěji tetramery, přičemž toto uspořádání je zásadní pro účinné rozpoznání cílových virových částic. Elektronová mikroskopie purifikovaného MxA odhalila strukturu oligomerů ve tvaru kruhu o různých průměrech [23]. K doméně G se váží a jsou zde hydrolyzovány GTP, změní kruhovitou strukturu do vzhledu spirál a stohů kruhů. Podob-

ně vypadá krystalická struktura zmíněného dynaminu. V přítomnosti lipozomů se Mx shlukuje do uniformních kruhů, což vede k tubulizaci lipozómu [23]. Shlukovací proces zahrnuje domény CD a GED. Tyto dvě domény společně vytvářejí dlouhé alfa helikální struktury zvané „stalk“ (stonek). Krystalická struktura stalku již byla objasněna [24], připojení k GTP doméně se nachází na jednom konci stalku, zatímco z druhého konce je připojen ke dvěma postranním řetězcům.

## Možnosti laboratorního stanovení proteinu MxA

MxA lze měřit pomocí přenosného *in vitro* point of care kvalitativního testu FebriDx, který detekuje ze vzorku kapilární krve z prstu jak MxA, tak i CRP. Test distribuuje americká firma Lumos diagnostics (Florida, USA) a na trh byl uveden v roce 2020. V Evropě, Velké Británii a v Kanadě je schválen pro klinickou IVD diagnostiku, v USA je aktuálně ve schvalovacím procesu FDA. Test je určen k rozlišení virové a bakteriální infekce, ideálně u pacientů s horečkou a příznaky akutní respirační infekce. Test je cenově dostupný a nevyžaduje instrumentaci, výsledek lze odečíst po 10 minutách. Jedná se o imunotest laterálního toku používající dvě monoklonální protilátky proti MxA a CRP. Balení testu obsahuje lancetu k propíchnutí břicha prstu. První kapka se otře a pak pod úhlem 45 stupňů se nechá vtékat krev do komůrky. Následně zmáčkneme tlačítko, které vhání pufr s krví k protilátkám a dojde k imunoreakci. Výsledek se odečítá vizuálně v podobě vybarveného proužku u jednotlivých analytů v případě positivity. Práhová hodnota pro detekci MxA je 40 µg/L a pro CRP 20 mg/L. Beard a kolektiv použili tento test k detekci MxA jako markeru indukovaného tvorbou interferonů v důsledku antivirové odpovědi organismu u hospitalizovaných pacientů k rozlišení chřipky během chřipkové sezóny, přičemž test vykazoval citlivost 75 % a specificitu 91 % [26]. Clarc a kolektiv měli za cíl zhodnotit přesnost FebriDx testu, který používali k identifikaci koronaviru (SARS-CoV-2) u hospitalizovaných dospělých pacientů s podezřením na SARS-CoV-2 během první vlny pandemie. Vycházeli z faktu, že MxA je signifikantně vyšší u COVID-19 pozitivních pacientů. Senzitivita FebriDx testu k určení SARS-CoV-2 byla 93 % a specificita 86 % [27].

Dále lze stanovit koncentraci MxA z plné krve (z buněčného lyzátu) pomocí ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) metody (např. BioVendor R&D). Kity jsou k použití pouze pro vědecké účely. Kit firmy BioVendor má měřicí rozsah 0,375 – 12 µg/L, limit detekce 0,001 µg/L. Jedná se o sendvičovou metodu s dvěma monoklonálními protilátkami proti GTP vazebné doméně. Výrobce používá biotinem značenou protilátku. Analýza trvá přibližně tři hodiny. Normální hodnoty MxA naměřené touto soupravou jsou <10 µg/L, u virových infekcí jsou typické hodnoty 40 – 200 µg/L.

Genovou expresi MxA lze sledovat pomocí kvantitativní real time RT-PCR (polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí) analýzou mRNA. Tímto způsobem kontrolovali úspěšnost terapie roztroušené skleró-

zy interferonem. Nejprve se za pomoci komerčního kitu izoluje mRNA z krve a dále se změří koncentrace mRNA MxA, která je vztažena k mRNA genu GAPDH (glyceraldehyd-3-fosfát-dehydrogenáza), jehož exprese na stimulaci interferonu nereaguje a zůstává stabilní. Genová exprese MxA je vyjádřena poměrem komparativních koncentrací MxA/GAPDH [6].

## Protein MxA – biomarker virových infekcí

Světová zdravotnická organizace schválila na svém 68. sjezdu plán k zvládnutí antibiotické rezistence. Jeden z pěti hlavních cílů tohoto plánu bylo optimalizovat užívání antibiotik [28]. Zhruba 80 % antibiotik je předepisováno v primární péči a z toho velká část na léčbu infekcí respiračního traktu [29]. Závažné virové infekce jsou velmi časté především u dětí. Užívání antibiotik je při nich zbytečné a navíc se jejich nevhodným podáním zvyšuje antibiotická rezistence bakteriálních kmenů [30]. Preskripce antibiotik je založena málokdy na základě stanovení definitivní diagnózy, proto je zapotřebí rychlého, efektivního, cenově dostupného markeru, který by zajistil optimální užívání antibiotik.

MxA jako jeden z nových biomarkerů vykazuje slibné výsledky. MxA je intracelulární protein, tudíž jeho detekce je závislá na jeho uvolnění z buněk. MxA může být detekován v kapilární krvi, což je výhodné zejména v pediatrii. Koncentrace MxA v periferní krvi se ukázala být senzitivním a specifickým markerem virové infekce [31, 32]. U zdravých jedinců je jeho koncentrace < 50 µg/L. K jeho produkci dochází už 1,2 hodiny po infekci a biologický poločas je 2,3 dne [33]. Koncentrace MxA dosahuje svého vrcholu po 16 hodinách a zůstává zvýšená spolu se zvýšenými koncentracemi interferonů. Virová infekce indukuje zvýšení koncentrace MxA a jen mírně zvýší koncentraci CRP, což je naopak vhodný marker bakteriální infekce [34]. MxA je indukován interferony, proto jejich produkce může být indukována i autoimunitními chorobami nebo hematologickými malignitami. Proto u těchto pacientů není detekce MxA relevantní [35].

Toivonen a kolektiv odebrali vzorky krve a stěry z nosní sliznice 153 dětem s příznaky respiračního onemocnění a 77 dětem bez příznaků. MxA byl stanoven pomocí ELISA metody a přítomnost respiračních virů byla vyšetřena pomocí PCR. U symptomatických dětí byly respirační viry potvrzeny v 81 %. Tito symptomatictí pacienti měli signifikantně vyšší koncentraci MxA, medián byl 695 (345 – 1370) µg/L ve srovnání s kontrolní skupinou 110 (55 – 170) µg/L. U asymptomatických dětí nebyly pozorovány rozdíly v koncentraci MxA mezi virus pozitivními a negativními. Stanovili cut-off hodnotu 175 µg/L, která vykazuje 92% senzitivitu a 77% specifitu pro respirační virovou infekci [36]. Do studie Engelmana a kolektivu byly zahrnuty 533 dětí, ale potvrzené virové onemocnění jich mělo 41. Krev byla odebrána skupině dětí s potvrzenou virovou infekcí, dále s bakteriálním onemocněním, zdravým, a skupině dětí s neznámou infekcí. Ve studii byly použity k detekci MxA dva typy monoklonálních protilátek, jedna zacílená proti C terminálnímu konci a druhá proti N terminálnímu konci pomocí sendvičové imunoanalýzy. Stanovili hodnotu cut-off 200 µg/L, při

kteří je senzitivita 96,4 % a specifita 66,7 %. Autoři se zamýšleli nad potvrzeným bakteriálním onemocněním, při kterém jsou současně detekovány zvýšené hodnoty MxA. Bakteriální infekce v takovém případě předjímá tu virovou. Vysvětlením může být fakt, že MxA zůstává zvýšené až po dobu deseti dnů po virovém ataku, kdežto interferony mají oproti tomu velmi krátký poločas [37]. Autoři dále provedli korelaci s CRP. Hodnota CRP nižší než 40 mg/L v kombinaci s MxA vyšší než 200 µg/L svědčí pro virovou etiologii. Kombinace těchto biomarkerů značně zlepšuje management léčby dětí vykazující klinické známky infekce [38].

## Závěr

Stanovení MxA proteinu v kombinaci s CRP by mohlo být velmi cenným vyšetřením pro diagnostiku virové infekce a odlišení infekce bakteriální, zejména u pacientů s horečkou a příznaky akutní respirační infekce. Rozhodovací limity se liší podle použité imunochemické analytické metody, vyšetřovaného biologického materiálu, klinického kontextu a volbě poměru mezi senzitivitou a specificitou.

## Seznam zkratk

<b>CD</b>	karboxy-terminální konec
<b>ELISA</b>	enzyme-linked immunosorbent assay
<b>G</b>	doména N-terminálního konce
<b>GAF</b>	IFN $\gamma$ aktivační faktor
<b>GAPDH</b>	glyceraldehyd-3-fosfát-dehydrogenáza
<b>GAS</b>	gama aktivovaná sekvence
<b>GED</b>	GTPázová efektorová doména
<b>IFNAR1</b>	interferon alpha and beta receptor – podjednotka 1
<b>IFNAR2</b>	interferon alpha and beta receptor – podjednotka 2
<b>IFNGR</b>	IFN $\gamma$ receptor
<b>IRF9</b>	interferonový regulační protein 9
<b>ISGF3</b>	interferony stimulovaný genový faktor 3
<b>ISREs</b>	interferonem stimulované response elementy
<b>JAK</b>	Janus kináza
<b>MD</b>	centrální středové domény
<b>MHC I</b>	major histocompatibility complex I
<b>Mx</b>	Myxovirus resistance protein
<b>PKR</b>	protein kináza R
<b>PRR</b>	pattern recognition receptors
<b>RT PCR</b>	polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí
<b>STAT1</b>	signální transducer a aktivátor transkripce 1
<b>TYK2</b>	tyrosinová kináza 2

## Literatura

1. **Isaacs, A., Lindermann, J.** Virus interference I: the interferon. *Proc. Roy. Soc. London Ser. B*, 1957, 147, 258–267.
2. **Schneider, W. M., Chevillotte, M. D., Rice, C. M.** Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu. Rev. Immunol.*, 2014, 32, 513–545.
3. **O'Connell, R. M., Saha, S. K., Vaidya, S. A., Bruhn,**

- K. W., Miranda, G. A., Zarnegar, B., Perry, A. K., Nguyen, B. O., Lane, T. F., Taniguchi, T., Miller, J. F., Cheng, G. Type I interferon production enhances susceptibility to *Listeria monocytogenes* infection. *J. Exp. Med.*, 2004, 200, 437–445.
4. Jouanguy E, Zhang, S. Y., Chappier, A., Sancho-Shimizu, V., Puel, A., Picard, C., Boisson-Dupuis, S., Abel, L., Casanova, J. L. Human primary immunodeficiencies of type I interferons. *Biochemie*, 2007, 89, 878–883.
  5. Makela, M. J., Puhakka, T., Ruuskanen, O., Leinonen, M., Saikku, P., Kimpimaki, M. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 539–542.
  6. Libertínová, J., Kumstýřová, T., Meluzínová, E., Havrdová, E., Horáková, D., Kovářová, I., Hynčicová, E., Lišková, P., Houžvičková, E., Maťoška, V., Zajac, M., Tomek, A., Bojar, M., Marusič, P. mRNA MxA jako marker biologické účinnosti léčby interferonem- $\beta$  u pacientů s RS v ČR. *Cesk. Slov. Neurol. N.*, 2009, 72, 547–551.
  7. Sadler, A. J., Williams, B. R. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat Rev Immunol.*, 2008, 8, 559–568.
  8. Petersen, M. B., Slaugenhaupt, S. A., Lewis, J. G., Warren, A. C., Chakravarti, A., Antonarakis, S. E. A genetic linkage map of 27 markers on human chromosome 21. *Genomics*, 1991, 9, 407–419.
  9. Haller, O., Kochs, G. Human MxA protein: an interferon-induced dynamin like GTPase with broad antiviral activity. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2011, 31, 79–87.
  10. Arnheiter, H., Haller, O. Antiviral state against influenza virus neutralized by microinjection of antibodies to interferon-induced Mx proteins. *EMBO J.*, 1988, 7, 1315–1320.
  11. Mibayashi, M., Nakad, K., Nagata, K. Promoted cell death of cells expressing human MxA by influenza virus infection. *Microbiol. Immunol.*, 2002, 46, 29–36.
  12. Mushinski, J. F., Nguyen, P., Stevens, L. M., Khanna, C., Lee, S., Chung, E. J., Lee, M. J., Kim, Y. S., Linehan, W. M., Horisberger, M. A., Trepel, J. B. Inhibition of tumor cell motility by the interferon-inducible GTPase MxA. *J. Biol. Chem.*, 2009, 284, 15206–15214.
  13. Tazi-Ahnini, R., di Giovine, F. S., McDonagh, A. J. G., Messenger, A. G., Amadou, C., Cox, A., Duff, G. W., Cork, M. J. Structure and polymorphism of the human gene for the interferon-induced p78 protein (MX1): evidence of association with alopecia areata in the Down syndrome region. *Hum. Genet.*, 2000, 106, 639–645.
  14. Aebi, M., Fäh, J., Hurt, N., Samuel, C. E., Thomis, D., Bazzigher, L., Pavlovic, J., Haller, O., Staeheli, P. cDNA structures and regulation of two interferon-induced human Mx proteins. *Mol. Cell. Biol.*, 1989, 9, 5062–5072.
  15. Haller, O., Frese, M., Rost, D., Nuttall, P. A., Kochs, G. Tick-borne thogoto virus infection in mice is inhibited by the orthomyxovirus resistance gene product Mx1. *J. Virol.*, 1995, 69, 2596–2601.
  16. Andersson, I., Bladh, L., Mousavi-Jazi, M., Magnusson, K. E., Lundkvist, A., Haller, O., & Mirazimi, A. Human MxA protein inhibits the replication of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J. Virol.*, 2004, 78, 4323–4329.
  17. Gordien, E., Rosmorduc, O., Peltekian, C., Garreau, F., Bréchet, C., Kremsdorf, D. Inhibition of hepatitis B virus replication by the interferon-inducible MxA protein. *J. Virol.*, 2001, 75, 2684–2691.
  18. MacQuillan, G. C., de Boer, W. B., Allan, J. E., Platten, M. A., Reed, W. D., Jeffrey, G. P. 2010. Hepatocellular MxA protein expression supports the differentiation of recurrent hepatitis C disease from acute cellular rejection after liver transplantation. *Clin. Transplant.*, 2010, 24, 252–258.
  19. Shaker, O., Ahmed, A., Doss, W., Abdel-Hamid, M. MxA expression as marker for assessing the therapeutic response in HCV genotype 4 Egyptian patients. *J. Viral Hepat.*, 2010, 17, 794–799.
  20. Low, H. H., Lowe, J. Dynamin architecture—from monomer to polymer. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2010, 20, 791–798.
  21. Stertz, S., Reichelt, M., Krijnse-Locker, J., Mackenzie, J., Simpson, J. C., Haller, O., and Kochs, G. Interferon-induced, antiviral human MxA protein localizes to a distinct subcompartment of the smooth endoplasmic reticulum. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2006, 26, 650–660.
  22. Miller, S., Krijnse-Locker, J. Modification of intracellular membrane structures for virus replication. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008, 6, 363–374.
  23. Accola, M. A., Huang, B., Masri, A. A., McNiven, M. A. The antiviral dynamin family member, MxA, tubulates lipids and localizes to the smooth endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 21829–21835.
  24. Gao S, von der Malsburg, A., Paeschke, S., Behlke, J., Haller, O., Kochs, G., Daumke, O. Structural basis of oligomerisation in the stalk region of dynamin-like MxA. *Nature*, 2010, 465, 502–506.
  25. Kochs, G., Haller, O. Interferon-induced human MxA GTPase blocks nuclear import of Thogoto virus nucleocapsids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1999, 96, 2082–2086.
  26. Beard, K., Chan, C., Mills, S., Poole, S., Brendish, N. J., Clark, T. W. Evaluation of the Febridx Host Response Point-of-Care Test to Differentiate Viral From Bacterial Aetiology in Adults Hospitalized with Acute Respiratory Illness During Influenza Season. *Open Forum Infect. Dis.*, 2019, 6, S300–S301.
  27. Clark, T. W., Brendish, N. J., Poole, S., Naidu, V. V., Mansbridge, C., Norton, N., Wheeler, H., Presland, L., Ewings, S. Diagnostic accuracy of the Febridx host response point-of-care test in patients hospitalised with suspected COVID-19. *J. Infect.*, 2020, 81, 607–613.
  28. World Health Organization. (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736>
  29. Cals, J. W., Hopstaken, R. M., Butler, C. C., Hood, K., Severens, J. L., Dinant, G. J. Improving management of patients with acute cough by C-reactive protein point of care testing and communication training (IMPAC3T): study protocol of a cluster randomised controlled trial. *BMC Fam. Pract.*, 2007, 8, 15.
  30. Gonzales, R., Bartlett, J. G., Besser, R. E., Cooper, R. J., Hickner, J. M., Hoffman, J. R., Sande, M. A. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann. Emerg. Med.*, 2001, 37, 690–697.
  31. Nakabayashi, M., Adachi, Y., Itazawa, T., Okabe, Y., Kanegane, H., Kawamura, M. MxA-based recognition of viral illness in febrile children by a whole blood assay. *Pediatr. Res.*, 2006, 60, 770–774.
  32. Itazawa, T., Adachi, Y., Nakabayashi, M., Fuchizawa, T., Murakami, G., Miyawaki, T. Theophylline metabolism in acute asthma with MxA-indicated viral infection. *Pediatr. Int.*, 2006, 48, 54–57.
  33. Ronni, T., Melen, K., Malygin, A., Julkunen, I. Control of IFN inducible MxA gene expression in human cells. *J. Immunol.*, 1993, 150, 1715–26.
  34. Huang, N., Morlock, L., Lee, C. H., Chen, L. S.,

- Chou, Y. J.** Antibiotic prescribing for children with nasopharyngitis (common colds), upper respiratory infections, and bronchitis who have health professional parents. *Pediatrics* 2005, 116, 826–832.
35. **Kallioliias, G. D., Ivashkiv, L. B.** Overview of the biology of type I interferons. *Arthritis. Res. Ther.*, 2010, 12, S1.
36. **Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Rulli M, Ilonen J, Pelkonen J, Melen K.** Blood MxA protein as a marker for respiratory virus infections in young children. *J. Clin. Virol.*, 2015, 62, 8–13.
37. **Haller, O., Kochs, G.** Human MxA protein: an interferon-induced dynamin-like GTPase with broad antiviral activity. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011, 31, 79–87.
38. **Engelmann, I., Dubos, F., Lobert, P. E., Houssin, C., Degas, V., Sardet, A.** Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA). *Pediatrics*, 2015, 135, e985–93.

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 10. 5. 2022

*Adresa pro korespondenci*  
*Mgr. Monika Šrámková*  
*Ústav lékařské chemie a klinické biochemie*  
*2. LF UK a FN Motol*  
*V Úvalu 84*  
*150 06 Praha 5*  
*e-mail: monika.sramkova@fnmotol.cz*