
Využití diagnostiky polyomavirů v klinické praxi

RNDr. Martina Saláková, Ph.D.

Národní referenční laboratoř pro papillomaviry, Oddělení Imunologie, ÚHK

www.papillomavirus.cz

Katedra genetiky a mikrobiologie, PŘF UK, Biotechnologické a biomedicínské centrum
Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci

Pův. čeleď Papovaviridae

Papovaviridae – králíčí papillomavirus CRPV -cottontail rabbit papillomavirus, objevený v r.1933 u severoamerických králíků *Sylvilagus floridanus* u nichž vyvolává papillomatózu



– myší polyomavirus -*Murine polyomavirus*, objevený v r. 1953 při studiu leukemie u myší způsobující solidní nádory na řadě míst u novorozených myší



– vakuolizující virus (= SV40) -*Simian Vacuolating Virus 40*, objevený v r.1960 u buněčné linie makaka rhesuse použitá pro přípravu poliovakcíny



Pův. čeled' Papovaviridae

Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Calisher CH, Carsten EB, Estes MK, Lemon SM, Maniloff J, Mayo MA, McGeoch DJ, Pringle CR, Wickner RB. Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee for the Taxonomy of Viruses"; Academic Press, New-York, San Diego. 2002

rozdělení na dvě čeledi Papillomaviridae a Polyomaviridae



Arch Virol
DOI 10.1007/s00705-016-2794-y



VIROLOGY DIVISION NEWS

A taxonomy update for the family *Polyomaviridae*

Polyomaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses · Sébastien Calvignac-Spencer^{1,2} · Mariet C. W. Feltkamp³ · Matthew D. Daugherty^{4,5} · Ugo Moens⁶ · Torbjörn Ramqvist⁷ · Reimar Johne⁸ · Bernhard Ehlers⁹

Received: 28 December 2015 / Accepted: 12 February 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

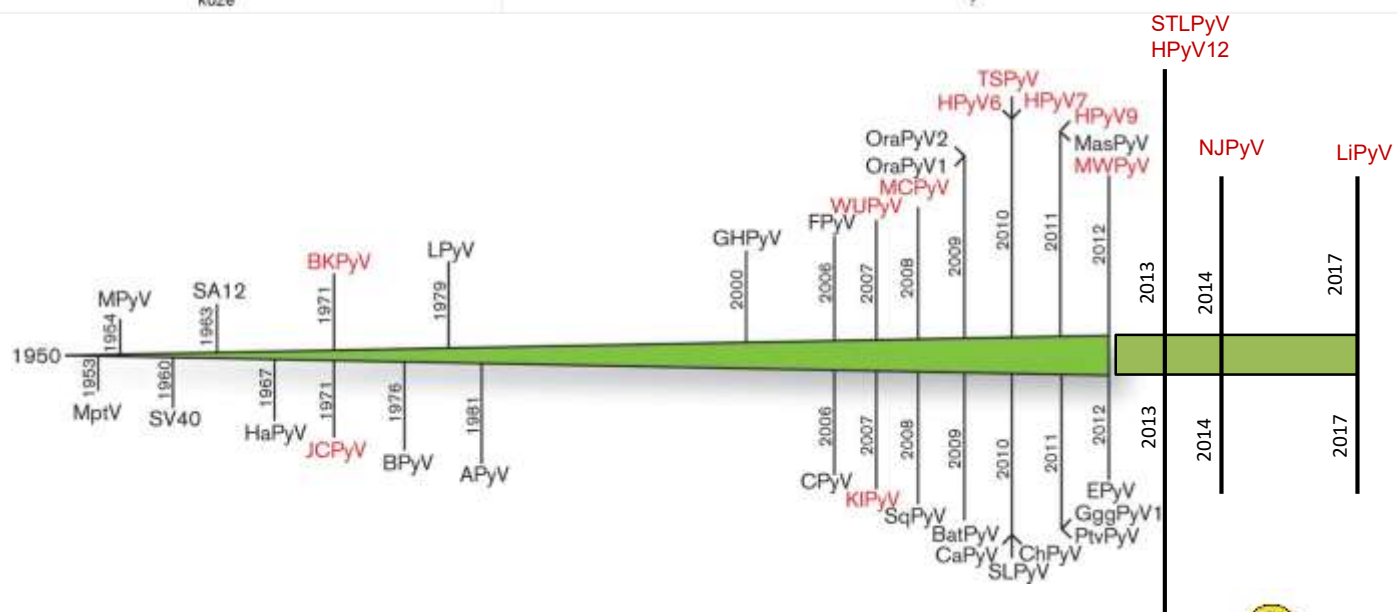
Abstract Many distinct polyomaviruses infecting a variety of vertebrate hosts have recently been discovered, and their complete genome sequence could often be

polyomavirus species were established that were based on the observed distance between large T antigen sequences. Four genera (*Alpha-*, *Beta*, *Gam*



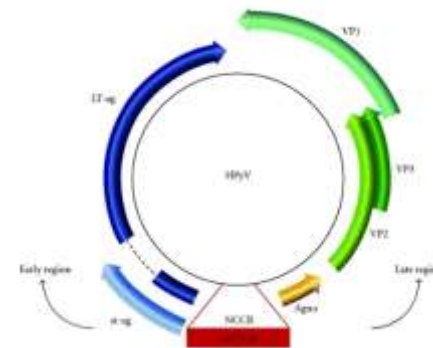
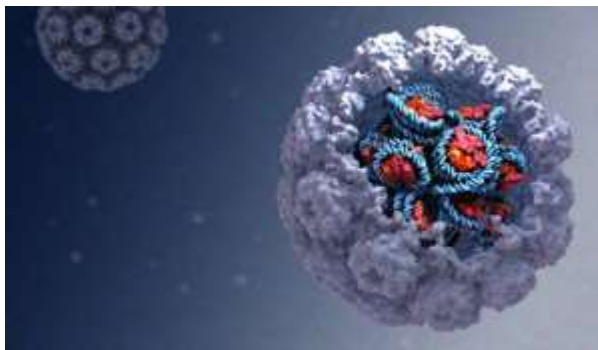
Lidské polyomaviry

virus	výskyt	komplikace	seroprevalence
JCPyV	běžná infekce v dětství, virus persistuje v epitelu ledvin, B- lymfocytech	reaktivace při imunodeficitu (transplantace) terapie AIDS, do CNS, progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)	50-80%
BKPyV	běžná infekce v dětství, virus persistuje v epitelu ledvin	reaktivace při imunodeficitu, hemoragická cystitida (HSCT), polyomavirová nefropatie (transplantace ledviny)	80-90%
KIPyV	respirační trakt, děti	respirační ?	55-90%
WUPyV	respirační trakt, děti	respirační ?	69-98%
MCPyV	kůže	karcinom z Merkelových buněk	45-80%
HPyV6	kůže	dermatózy ?	69-80%
HPyV7	kůže, sliznice	dermatózy, vyrážky ?	35-60%
TSPyV	kůže	trichodysplasia spinulosa při imunodeficitu	70-80%
HPyV9	sérum	?	18-50%
HPyV10	kůže, stolice	?	?
STLPyV, HPV12	stolice	?	?
NJPyV	kůže	?	?
LIPyV	kůže	?	?



Polyomavirus

- Neobalené (stabilní ve vlhkém prostředí)
- Ikosahedrální kapsida tvořená 72 kapsomery, velikost kapsidy 40-50nm
- V kapsidě uzavřena jedna molekula kruhové dvouvláknové molekuly DNA
- Virová DNA v kapsidě asociována s buněčnými histonovými proteiny H2a, H2b, HH3 a H4 v komplexu podobným chromatinu
- Časně geny a pozdní geny
- Nekódující oblast (upstream regulatory region URR)



A sample from Dr. McGill's portfolio: Simian virus 40 (SV40)

HPyV onemocnění

•HPyV způsobují vážné komplikace u pacientů po transplantaci solidních orgánů (SOT), především po transplantaci ledvin, pacientů po transplantaci kmenových krvevorných buněk (HSCT), HIV/AIDS pacientů a pacientů s roztroušenou sklerózou podstupující biologickou léčbu (natalizumab).

•Polyomavirus asociovaná nefropatie (PyVAN) - pacienti po transplantaci ledvin, u ostatních transplantovaných pacientů vzácné onemocnění

•Hemoragická cystitida u příjemců HSCT

•Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) – u pacientů po transplantaci, s RS a HIV/AIDS

•Trichodisplasia spinulosa

•Karcinom z Merkelových buněk,

•Dermatitidy a vyrážky

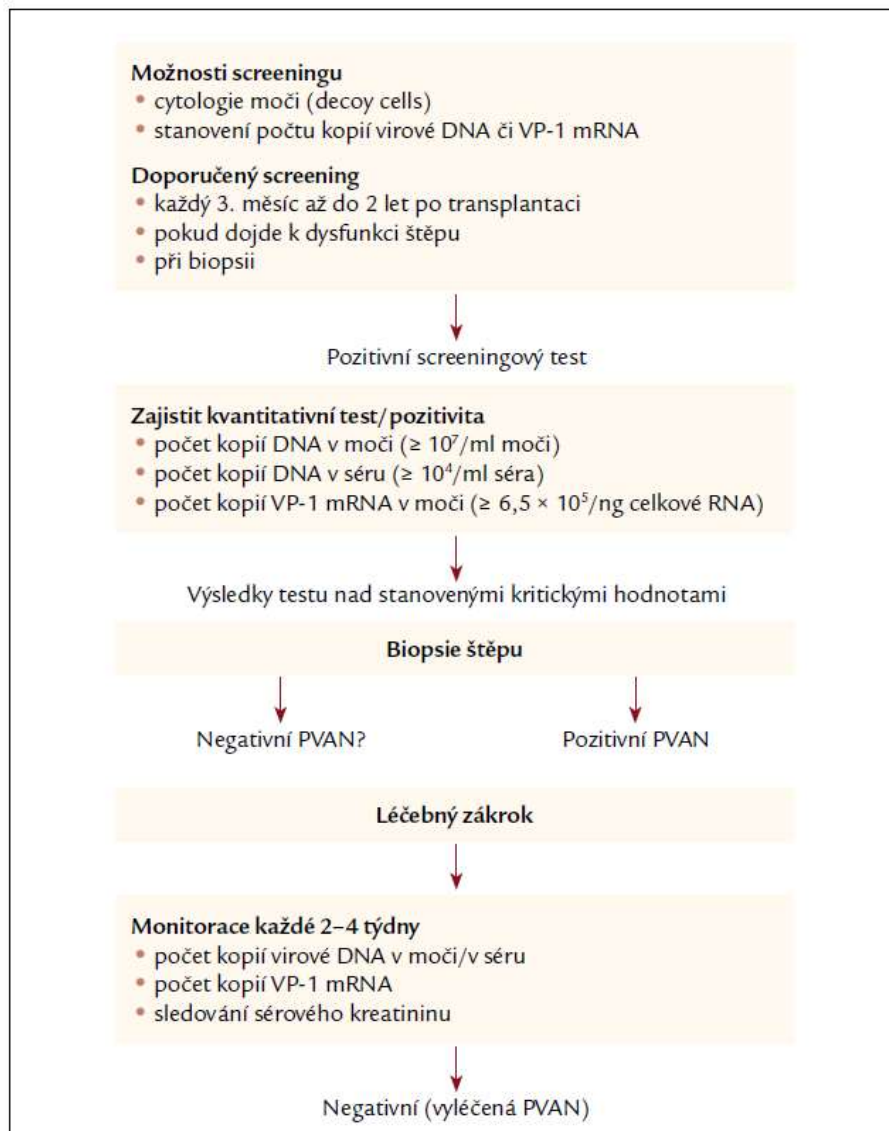
•Infekce horních cest dýchacích, gastrointestinální onemocnění

•Nemelanomový karcinom kůže

HPyV onemocnění a diagnostika

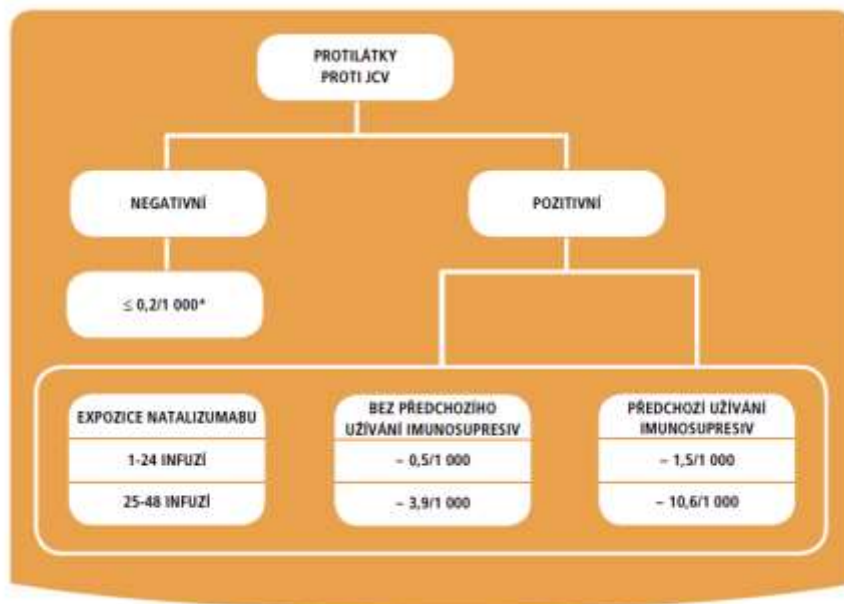
- Transplantovaní pacienti SOT, HSCT
 - Před transplantací - žádná předtransplantační HPyV diagnostika (DNA, protilátky) není doporučena
 - Po transplantaci - žádný rutinní screening HPyV DNA/protilátek s výjimkou BKPyV u pacientů po transplantaci ledvin (detekce BKPyV v plazmě)
 - detekce HPyV při podezření na onemocnění spojené s polyomavirovou infekcí
 - pravidelná prohlídka kůže kvůli identifikaci zhoubných kožních onemocnění spojených s HPyV, jakož i melanomu a ne-melanomovému karcinomu kůže
- Pacienti s roztroušenou sklerózou
 - Před zahájením terapie natalizumabem musí být velmi pečlivě zvážena všechna rizika léčby, včasná diagnostika PML, stanovení JCPyV protilátek
- HIV/AIDS pacienti
 - Žádná HPyV diagnostika není doporučena

Diagnostika BKPyV



BK polyomavirus monitoring u pacientů po transplantaci ledvin

Diagnostika JCPyV



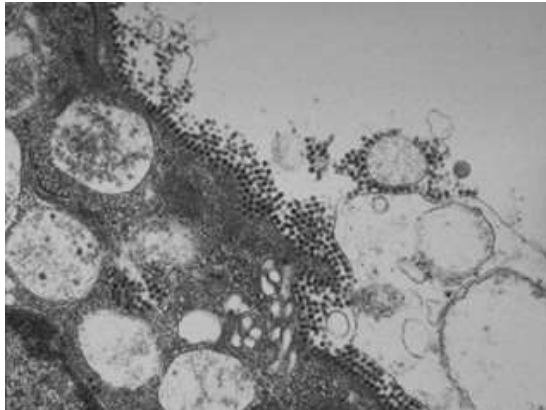
Odhadovaná incidence PML stratifikovaná podle rizikového faktoru



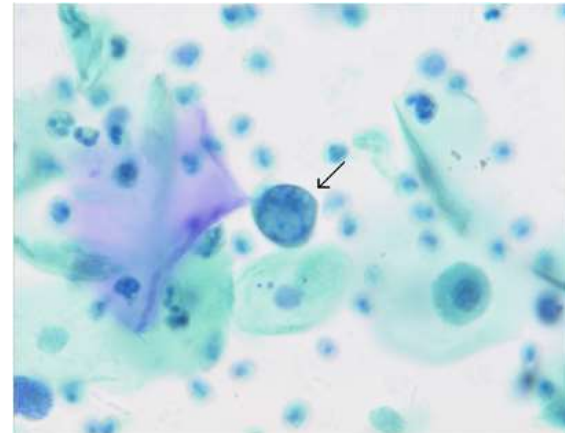
Vyšetření protilátek proti JCV v seru před zahájením podávání TYSABRI nebo u pacientů, kteří jsou již TYSABRI léčeni, ale kteří nebyli dříve testováni, poskytuje dodatečné informace o úrovni rizika PML. Jestliže je pacient jednou pozitivní na přítomnost protilátek proti JCV, považuje se to za zvýšené riziko rozvoje PML a protilátky se později již nemusí znovu vyšetřovat. Re testování u pacientů negativních na přítomnost protilátek proti JCV by mělo být zvažováno alespoň každých 12 měsíců. Vyšetření by se mělo provádět pouze pomocí vhodného a ověřeného testu - **Stratify JCV**. Vyšetření protilátek na JCV by nemělo být využíváno k diagnóze PML.

Metody detekce HPyV

- Buněčné kultury - Kultivace viru je zřídka použita k detekci infekce virem JC a BK mimo výzkumném prostředí. Tyto viry rostou pomalu ve tkáňové kultuře, a citlivé buněčné linie nejsou snadno dostupné. Izolace virů z klinických vzorků může trvat několik týdnů až měsíců
- Cytologie moči - Přítomnost buněk se zvětšeným jádrem s jednou velkou bazofilní intranukleární inkluzí (decoy cells). Cytopatologické změny lze zaměnit s těmi, které jsou v důsledku zhoubného bujení, nebo s jinými viry, jako je adenovirus. Nerozlišuje JC a BK polyomavirus.
- Elektronová mikroskopie – Detekce virových částic v sedimentu moči nebo v jádrech oligodendrocytů v biopsii mozku.



Virové partikule BK vylučované v moči, převzato **Transplant and Hepatic Pathology Center of Excellence**



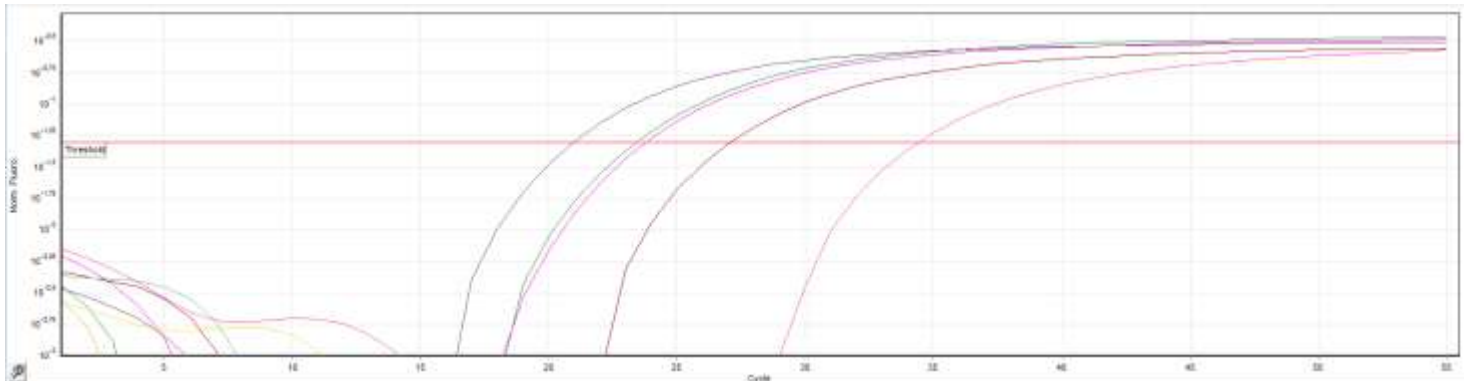
Buňky infikované polyomavirem „decoy cells“, zvětšeno dr Dorothy Rosenthal.

Metody detekce HPyV - PCR

- Polymerázová řetězová reakce (PCR) - Detekce HPyV infekce v různých klinických materiálech s vysokou citlivostí a specifitou.

- Kvalitativní výsledek - Důležitá interpretace výsledků. Klinická citlivost.

- Kvantitativní výsledek – Virová nálož vyjádřena jako Genome Equivalent (GEq) na ml referenčního vzorku nebo na počet diploidních hostitelských buněk. Pro hodnocení je důležitá signifikantní změna virové nálože, signifikantně vyšší virová nálož (obecně akceptovaná změna virové nálože v plazmě a mozkomíšním moku >1 log Geq/ml a >2 log Geq/ml v moči Hirsch et al., Clin Microbiol Infect, 2014)



qPCR standardizace

Mezinárodní společnosti, které zajišťují Externí hodnocení kvality (EHK) / zkoušení způsobilosti (PT) - International External Quality Assessment (EQA) / Proficiency Testing (PT)

- Poskytují podporu laboratořím, zaměřují se na zlepšování kvality molekulární diagnostiky prostřednictvím externího hodnocení kvality (EQA), zkoušení způsobilosti (PT) a další podpůrné iniciativy v oblasti kvality molekulární detekce infekčních onemocnění



The National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) is a global leader in the characterisation, standardisation and control of biological medicines.

NIBSC plays a major role in assuring the quality of biological medicines worldwide through the provision of biological reference materials, by testing products and carrying out research. Our expert scientists also provide advice on a routine basis and in response to emergencies.



Postal Address

QCMD
Unit 5, Technology Terrace,
Todd Campus,
West of Scotland Science Park
Glasgow
G20 0XA
Scotland, UK

Contact Numbers

Tel: +44 (0) 141 945 6474
Fax: +44 (0) 141 945 5795

Test Programme	Analysis Type	Issuing Certificate
EU Virus DNA	Qualitative & Quantitative	Yes/No
EU Virus RNA	Qualitative & Quantitative	Yes/No
Human Herpes Virus 8 (HHV-8)	Qualitative & Quantitative	Yes/No
Human Cytomegalovirus (CMV)	Qualitative & Quantitative	Yes/No
HPV	Qualitative & Quantitative	Yes/No



qPCR standardizace



Collaborative study to evaluate the 1st WHO International Standard candidate for BK virus (BKV) NAT-based assays

Sample	BKV Sample ID	Estimated viral copies/mL	Sample	Assay	n	Mean	SD	GCV	Min	Max
A	BKV plasmid construct	9.18 -9.26E +00	A	Quantitative	34	8.97	0.85	607%	7.01	11.24
B	Proposed BKV candidate IS 14/202	6.73E+00	B	Qualitative	3	4.56	0.40	152%	4.12	4.90
C	14/202 Liquid bulk	6.69E+00		Quantitative	35	6.65	0.68	375%	4.38	7.89
D	Proposed BKV candidate IS 14/212	6.75E+00		Combined	38	6.48	0.87	637%	4.12	7.89
E	14/212 Liquid bulk	6.75E+00	C	Quantitative	34	6.71	0.77	494%	3.62	8.05
F	Urine sample (BMT patient)	3.91E+00	D	Qualitative	3	4.67	1.33	2034%	3.60	6.19
G	Plasma sample (BMT patient)	3.47E+00		Quantitative	35	7.19	0.63	325%	5.69	8.33
				Combined	38	6.99	0.96	819%	3.6	8.33
			E	Quantitative	35	7.21	0.71	415%	4.92	8.35
			F	Quantitative	28	2.67	0.88	660%	1.00	4.82
			G	Quantitative	28	2.99	0.72	427%	1.24	4.60

Study sample details

Overall Mean Estimates and Inter-Laboratory Variation (\log_{10} copies/ml for quantitative or NAT-detectable units/ml for qualitative assays)

qPCR standardize



Collaborative study to evaluate the 1st WHO International Standard candidate for BK virus (BKV) NAT-based assays



Recommendation

It is proposed that the candidate standard (NIBSC code 14/212) is established as the International Standard for BKV with an assigned potency of 1×10^7 or $7.0 \log_{10}$ International Units when reconstituted in 1 mL of nuclease-free water. The proposed standard is intended for use by IVD manufacturers for kit calibration and for use by clinical, reference and research laboratories for the calibration of secondary reference reagents used in routine NAT-assays for BKV detection

12.12.2017

Sample	Assay	n	Mean	SD	GCV	Min	Max
A	Quantitative	34	8.97	0.85	607%	7.01	11.24
B	Qualitative	3	4.56	0.40	152%	4.12	4.90
	Quantitative	35	6.65	0.68	375%	4.38	7.89
	Combined	38	6.48	0.87	637%	4.12	7.89
C	Quantitative	34	6.71	0.77	494%	3.62	8.05
D	Qualitative	3	4.67	1.33	2034%	3.60	6.19
	Quantitative	35	7.19	0.63	325%	5.69	8.33
	Combined	38	6.99	0.96	819%	3.6	8.33
E	Quantitative	35	7.21	0.71	415%	4.92	8.35
F	Quantitative	28	2.67	0.88	660%	1.00	4.82
G	Quantitative	28	2.99	0.72	427%	1.24	4.60

qPCR standardizace



Collaborative study to evaluate the 1st WHO International Standard candidate for JC virus (JCV) NAT-based assays

Product Number: 14114

Product Description: JC Virus (JCV) DNA (1st International Standard)

Type of Standard: WHO International Standard

Category: Diagnostics - Blood Transfusion and Therapeutics

Instructions for Use: 14114.pdf

Keywords: JCV, NAT-PCR

Related Products:

Customer Notes: Maximum order of 3 units per customer per year

Minimum Quantity: 1

Unit Price: £129.00

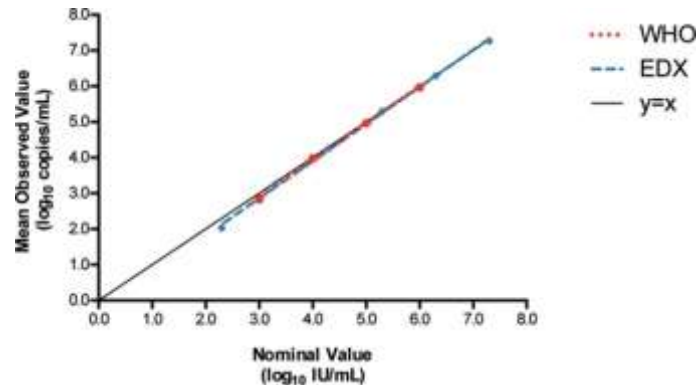
Sample	Assay	n	Mean	SD	GCV	Min	Max
E	Qualitative	5	5.16	1.41	2462%	3.50	7.38
	Quantitative	21	7.37	0.89	673%	5.78	9.08
	Combined	26	6.95	1.32	1978%	3.50	9.08
F	Qualitative						
	Quantitative	21	7.40	0.89	677%	5.94	9.38
A	Qualitative						
	Quantitative	17	4.38	1.00	891%	1.87	6.19
B	Qualitative						
	Quantitative	17	5.68	0.74	446%	4.06	6.97
C	Qualitative						
	Quantitative	11	5.81	0.58	279%	4.66	6.90
D	Qualitative						
	Quantitative	15	5.52	0.87	641%	3.52	6.71

Overall Mean Estimates and Inter-Laboratory Variation (\log_{10} copies/ml for quantitative or NAT-detectable units/ml for qualitative assays)

qPCR standardizace



Collaborative study to evaluate the 1st WHO International Standard candidate for BK virus (BKV) NAT-based assays



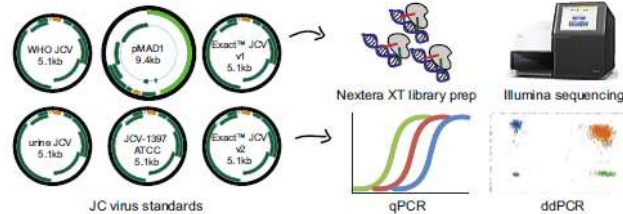
Comparison of the Exact Diagnostics BK virus verification panel and the 1st World Health Organization International Standard for BK virus on the Altona RealStar BK virus assay. The line of identity is shown as a dashed line.



Tan et al., 2017, J Clin Microbiol

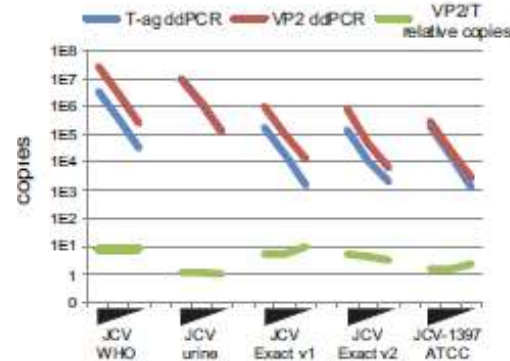
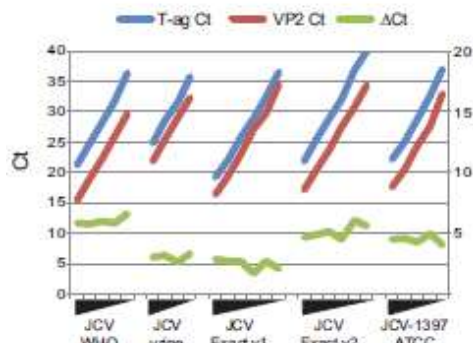
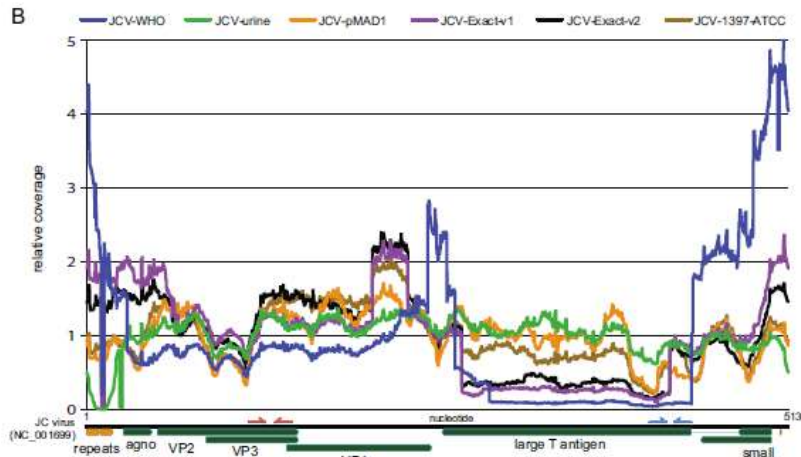
qPCR standardizace - rizika

•Standardy



Heterogenita počtu kopií standardů pro JCPyV

- NGS analýza 6 různých JCPyV materiálů
- Porovnání qPCR a droplet dPCR

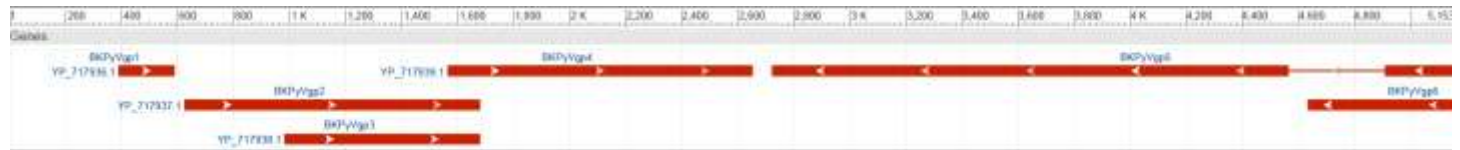


JCPyV Greninger a spol., 2017, J Clin Microbiol

BKPyV Bateman a spol., 2017, Clin Chem

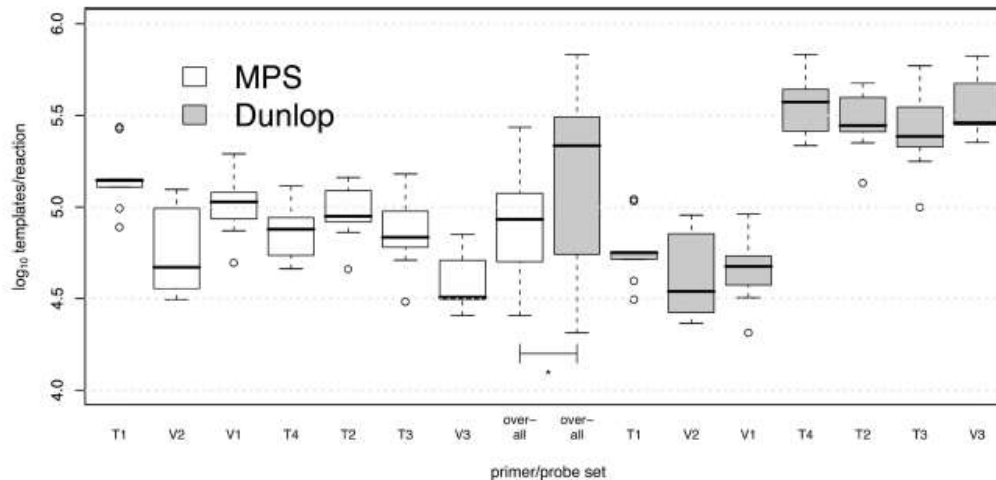
qPCR standardizace - rizika

- Výběr vhodné cílové oblasti
- Variabilita v jednotlivých testů pro qPCR



- VP1 - V1 oblast
- VP1 - V2 oblast
- VP1 - V3 oblast

- LT antigen - T1 oblast
- LT antigen - T2 oblast
- LT antigen - T3 oblast
- LT antigen - T4 oblast

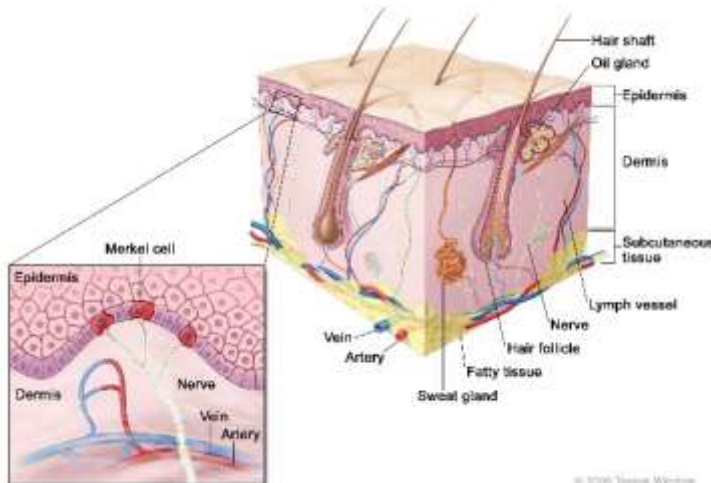


Měření vzorků s každou sadou primerů/sond. Každý box s názvem sady primerů/sond představuje distribuci průměrů log virové nálože každé sady duplicitních reakcí v každém z devíti PCR pokusů. Boxy s označením "celkově" ukazují celkové distribuce hodnot shromážděných ze všech sedmi různých qPCR. Hodnoty byly vypočteny pomocí standardních křivek konstruovaných buď pomocí mixu vzorků moče (MSP) nebo Plazmidu s BKPyV Dunlop.

Detekce MCPyV DNA - příklady

- Neuroendokrinní karcinom kůže karcinom z Merkelových buněk je agresivní neuroendokrinní karcinom vznikající mezi dermis a epidermis. Ačkoliv přesný původ a funkce Merkelových buněk je stále ještě předmětem výzkumu, předpokládá se, že mají vlastnosti jak epiteliálního a neuroendokrinního původu a mají funkci dotykové citlivosti (mechanoreceptory)

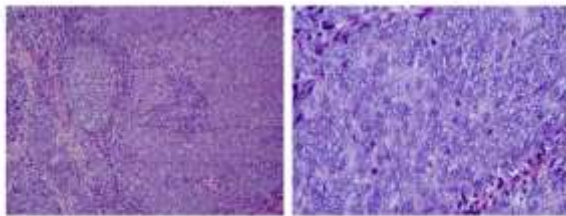
- Imunohistochemie - V současné době se doporučuje vyšetřit nádor panelem protilátek, který zahrnuje CK 20, CK 7, TTF-1, NSE a/nebo neurofilamenta, případně chromogranin A. Výsledky imunohistochemie ale nemusí být jednoznačné.



www.cancer.gov

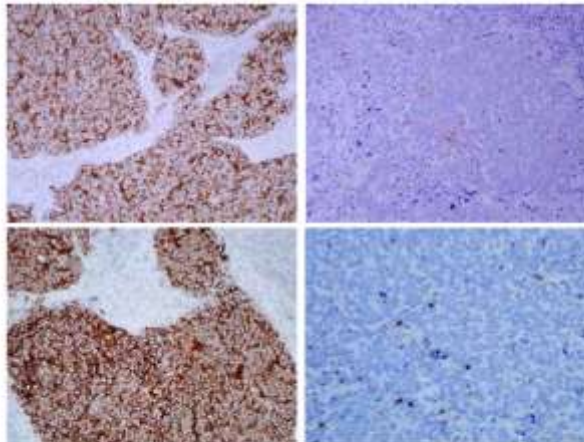
Detekce MCPyV DNA - příklady

Pacient (42) s tříselnou lymfadenopatií, s histologickým nálezem karcinomu z Merkelových buněk. Dermatologické vyšetření ani staging pomocí PET CT ložisko primárního nádoru v jiné lokalizaci u pacienta neprokázalo



Obr. 1. Mikroskopicky je histologicky zjištěna infiltrační nádorová tvorba s středně velkými solitárními uzlovitými prvky s hyperchromatickými jádry. Jsou přítomny četné mitotické figury. A - hematoxylin-eosin, 100x. B - hematoxylin-eosin, 400x.

Imunohistochemicky byla v nádoru prokázána exprese chromograninu-A, synaptofyzinu a tečkovitá pozitivita cytokeratinu 20.

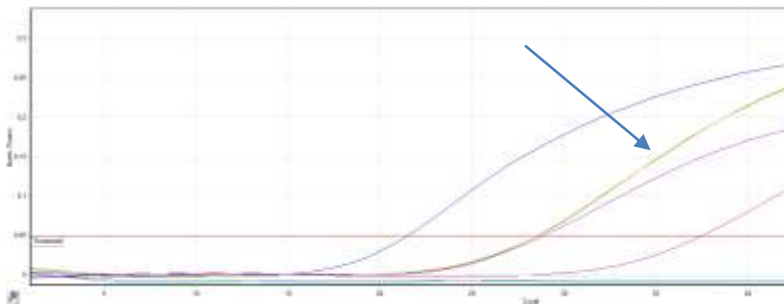


Obr. 2. Imunohistochemický nálezn. A - silná pozitivita synaptofyzinu v nádoru. B - tečkovitá pozitivita chromograninu A. C - tečkovitá pozitivita CD56. D - tečkovitá pozitivita cytokeratinu 20. E - 65-67. (převzato z časopisu 2006, 2009, 2009, 400x, 400x)

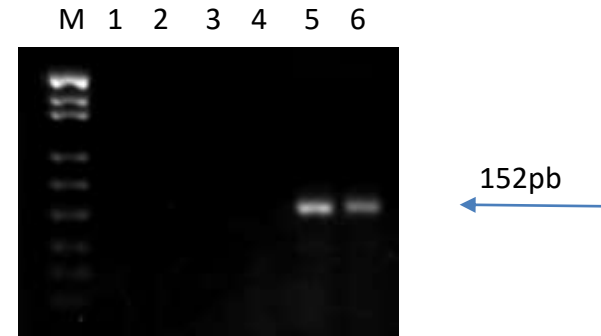
Szabo a spol. , 2017, Česko-slovenská Patologie; 53(3):135-138

Detekce MCPyV DNA - příklady

Pomocí metody real-time PCR detekována přítomnost genomu MCPyV v nádorových buňkách, virová nálož byla 5 kopií viru na buňku. Ve vzorku byla též detekována virová LT mRNA, transkripčně aktivní virus.



Kvantitativní analýza qPCR s primery a próbami pro amplifikaci LT antigenu MCPyV. Osa x značí počet cyklů, osa y hodnoty fluorescence. Testovaný vzorek označen zelenou a okrovou barvou, testovaný v duplikátu (v grafu splývají). Modře, fialově a vínově jsou standardy pCR.MCV350 o koncentraci 10^6 , 10^4 a 10^2 na PCR reakci. Ostatní křivky představují negativní kontrolu krájení (světle modrá), kontrolu izolace (tyrkysová) a negativní kontrolu PCR (světle šedivá).



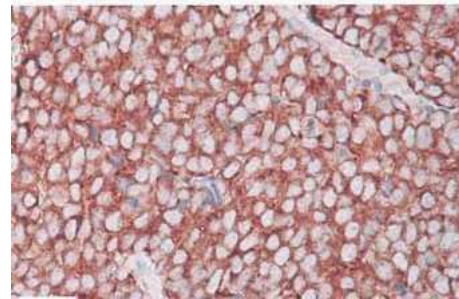
Reverzní transkripce a PCR s primery pro amplifikaci mRNA LT antigenu MCPyV. M hmotnostní marker pUC18/MspI, 1-4 představují negativní kontrolu krájení, kontrolu izolace, kontrolu DNázování a negativní kontrolu PCR, 5 testovaný vzorek, 6 pozitivní kontrola RNA z karcinomu z Merkelových buněk. Velikost RT-PCR produktu je 152pb.

→ Závěr: karcinom z Merkelových buněk s postižením inguinální lymfatické uzliny (UPMCC) bez kožního primárního ložiska

Detekce MCPyV DNA - příklady

Pacientka 71 let, excize suspektního basaliomu na nosním křídle vlevo, exprese CK-20, CD56, EMA, chromograninu, synaptofysinu a neuron-specifickou enolasu (NSE), závěr – na základě morfologického a imunohistochemického nálezu uzavřeno jako karcinom z Merkelových buněk, tumor neexprimuje TTF-1, nelze s úplnou jistotou vyloučit metastázu malobuněčného karcinomu plic

MCPyV DNA detekce pomocí qPCR – 7 kopií virového genomu na buňku



Ložisko čepičkovite pozitivní cytokeratinu 7 v cytoplasmě nádorových buněk v jednom z vyšetřených karcinomů, 400krát, Jirásek a spol., 2009

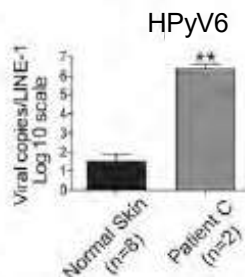
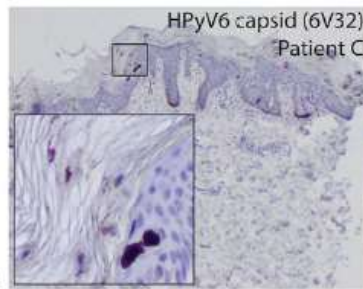
→ Závěr: karcinom z Merkelových buněk

Detekce HPyV6 DNA - příklady

Pacient 52 let po transplantaci ledvin a slinivky, více než 2 roky pruritická vyrážka, převážně na rukou, histologický nález columnar dyskeratosis, HPV neg 2008

imunohistochemicky detekce LT antigenu HPyV6, detekce HPyV6 DNA PCR a i qPCR

Výsledky shrnuty v Pock a Stork, 2010, Dermatology a Nguyen a spol., 2016, Dermatopathology



Sledování v roce 2016 v NRL

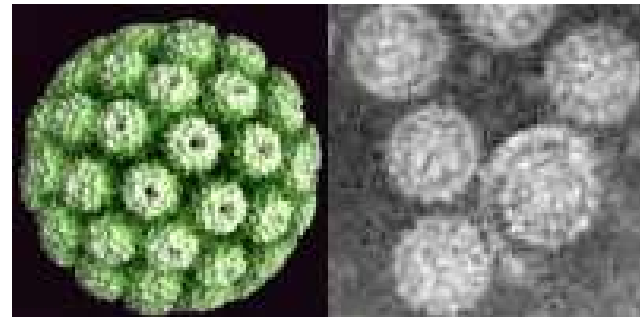
	HPyV6 DNA	MCPyV DNA	HPyV6 viral load/mg DNA	MCPyV viral load/mg DNA
Forehead	+	+	0,2	36,6
Palm upper limb	+	+	520,6	14,3
Soles limb -lower limb	+	+	409,3	0,8
Genital area	+	+	3,6	391,3
Mouth	-	+	0	0
Plasma	-	-	0	0

Metody detekce HPyV - serologie

- Serologie – Využití rekombinantně exprimovaného virového proteinu VP1 (virus like particles VLP) nebo části T-antigenu. Antigen připravený v bakulovirovém expresním systému, v kvasinkách, bakteriích nebo buněčných kulturách. Detekce IgG, IgM a IgA pomocí ELISA testů, neutralizačních testů, Luminex.

- Role HPyV serologie u pacientů po transplantaci – zatím málo dat. BK virová infekce po transplantaci ledvin u BK séropozitivních pacientů, protilátky nechrání proti PyVAN, vliv virově specifických T-buněk

- Virově specifická T-buněčná odpověď – sledování množství T-buněk produkujících cytokiny po stimulaci specifickými virovými epitopy pomocí ELISPOT (The Enzyme-Linked ImmunoSpot), intrabuněčné barvení cytokinů a průtoková cytometrie



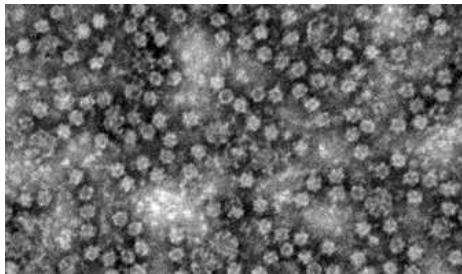
Polyomaviry –velikost kapsidy 40-45nm

HPyV serologie v NRL

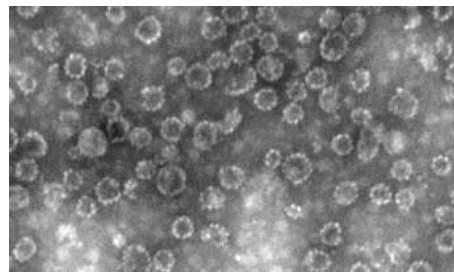
- VLP (BKPyV, JCPyV, MCPyV, HPyV6, HPyV7, TSPyV, HPyV9, MWPyV, KiPyV) připravené v bakulovirovém expresním systému, rekombinantní HPyV VP1 protein připraveny z referenčních plasmidů pomocí PCR s primery k VP1 oblasti (Bac-to bac systém, Invitrogene).

- Optimalizované ELISA testy pro všechny připravené VLPs

- VLP ELISA test- kontrolní séra při každém testování, hodnota cut-off (CO) je vypočtena zvlášť pro každý antigen / desky. Každý výsledek ELISA je prezentován jako poměr mezi absorbance vzorku a příslušné hodnoty CO (index OD). Pro potvrzení výsledků, vzorky v rámci 10% nad hodnotou CO, stejně jako asi jedna čtvrtina všech vzorků séra jsou testovány znovu. Pouze vzorky s opakovanými pozitivní výsledky jsou považovány za reaktivní.



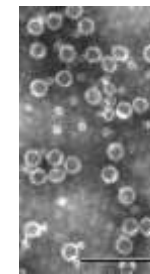
HPyV6 VP1 VLPs (22 nm diameter)



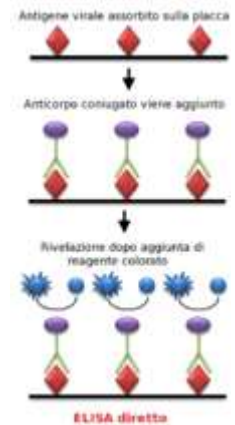
HPyV7 VP1 VLPs (both 45 nm and 22 nm particles)



MCPyV ~45 nm

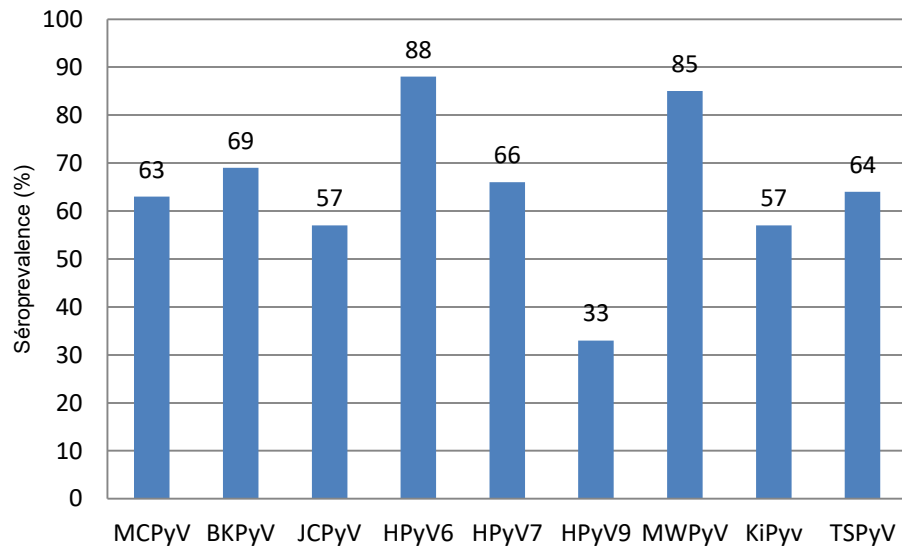


BKPyV~45 nm



HPyV serologie v ČR

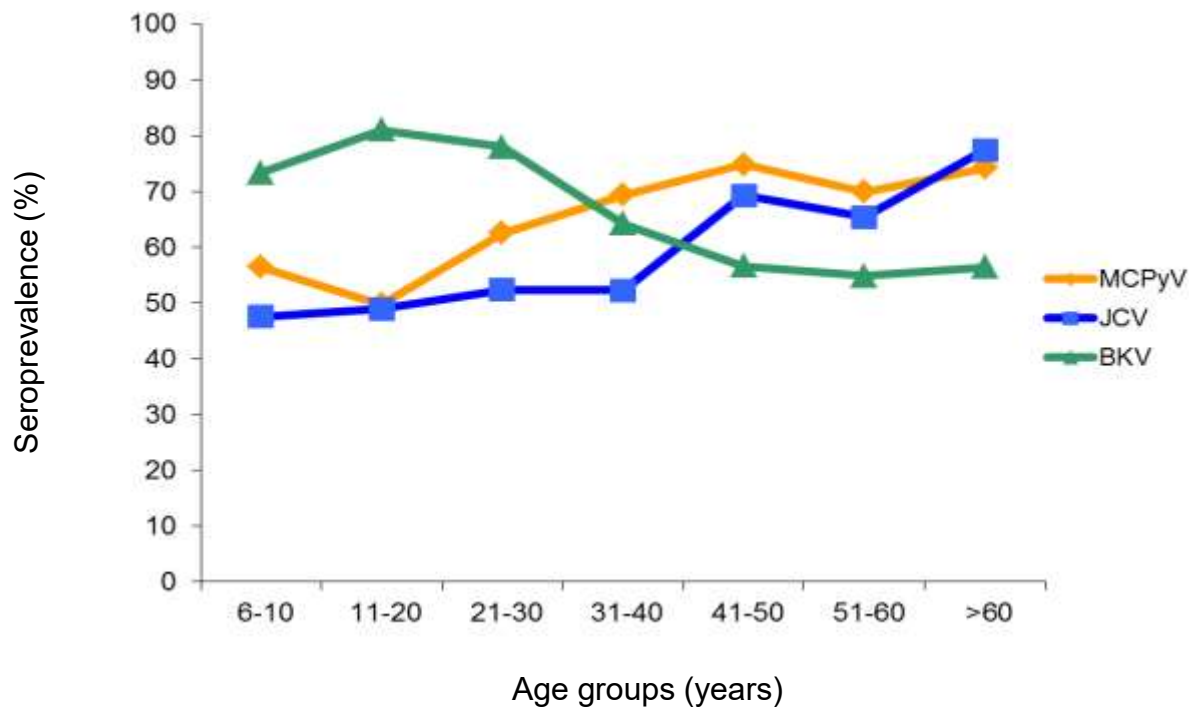
- Séroprevalence lidských polyomavirů u zdravých dárců České republiky



Šroller et al., J Med Virol, 2014, 2016

HPyV serologie v ČR

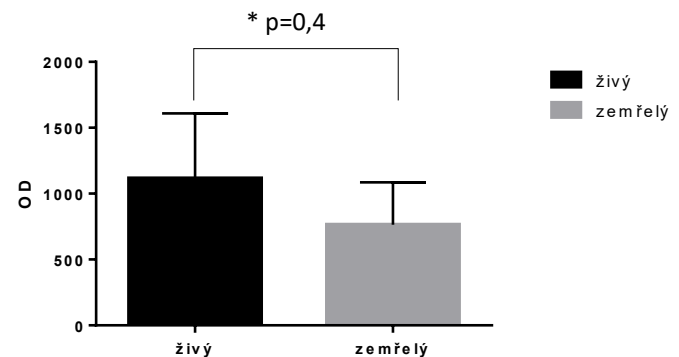
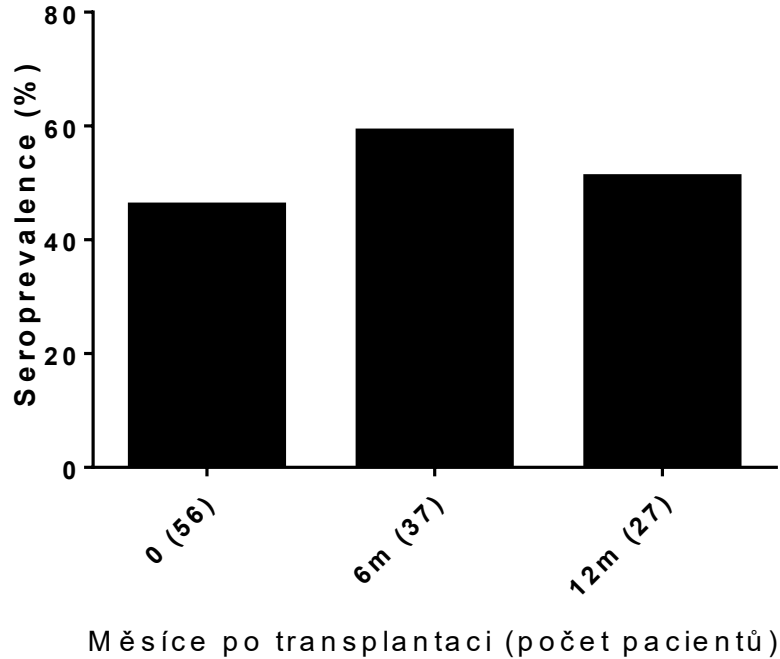
- Séroprevalence lidských polyomavirů u zdravých dárců České republiky



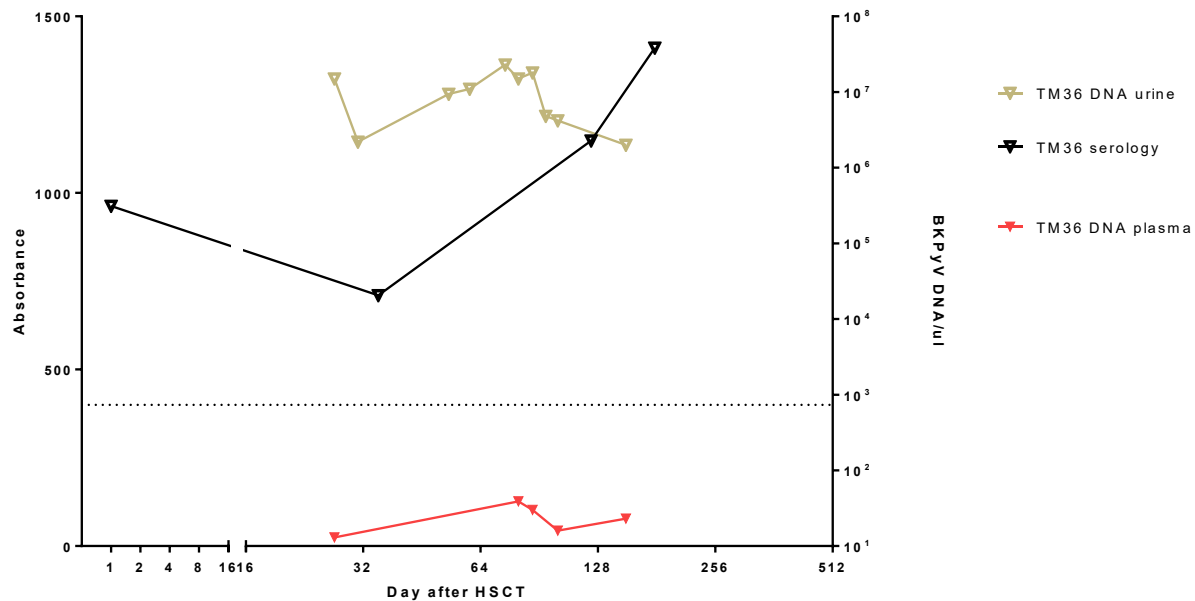
Šroller et al., J Med Virol, 2014

BKPyV serologie

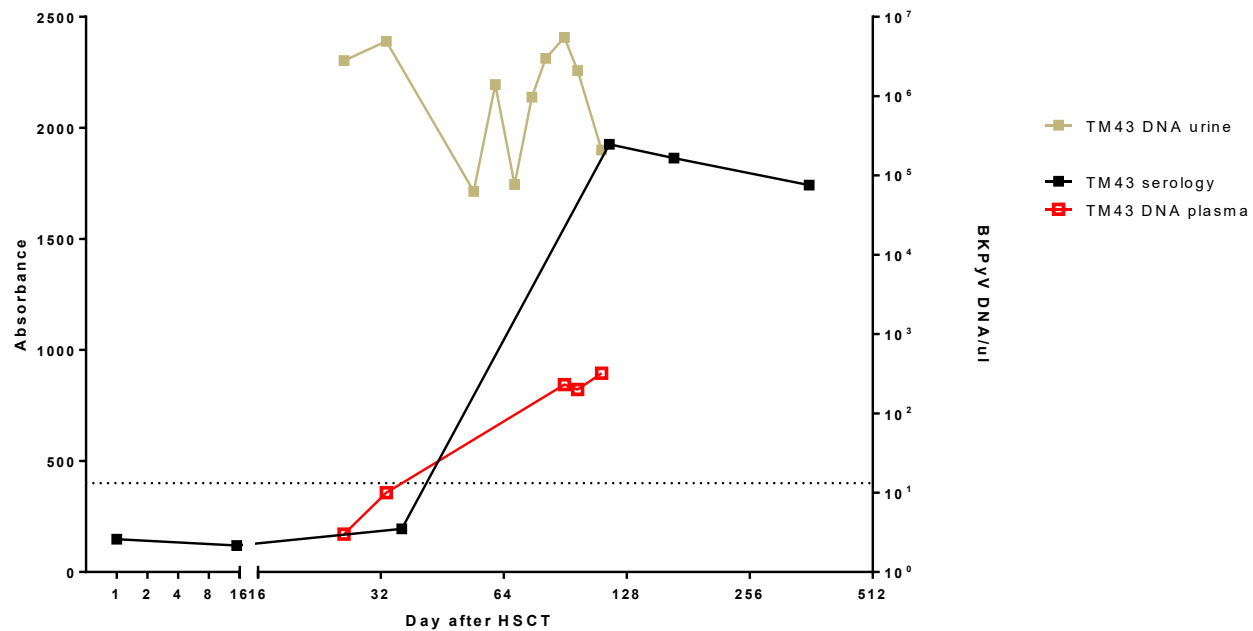
- Detekce BKPyV protilátek u pacientů po transplantaci kmenových krvevorných buněk pomocí ELISA testu (jako antigen VLP)



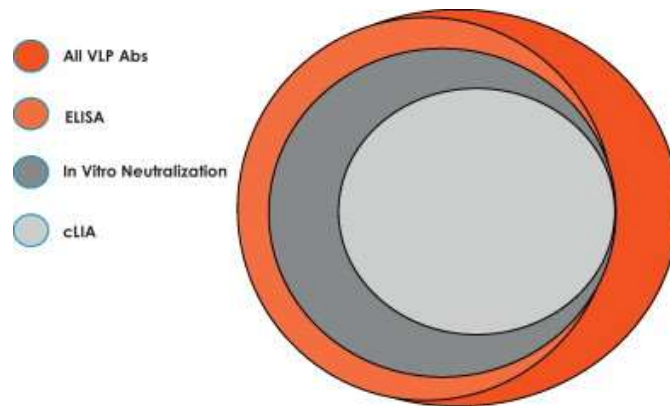
A, genotyp G1



B, genotyp G4



BKPyV serologie



Vztahy mezi VLP specifickými protilátkami zjištěnými v testu ELISA, cLIA a neutralizací. Zobrazeno je schematické znázornění přítomnosti protilátek zjištěných v testech proti VLP. Červený kruh = všechny indukované VLP protilátky; Oranžový = protilátky detekovány pomocí ELISA testu; šedivý = detekována in vitro neutralizačním testem; světle šedý = detekována cLIA.

cLIA: imunotest Luminex®;

ELISA: Enzyme-linked immunosorbant assay

VLP protilátky: protilátky specifické pro virové partikule

převzato Schiller a spol., 2012, Vaccine

BKPyV serologie

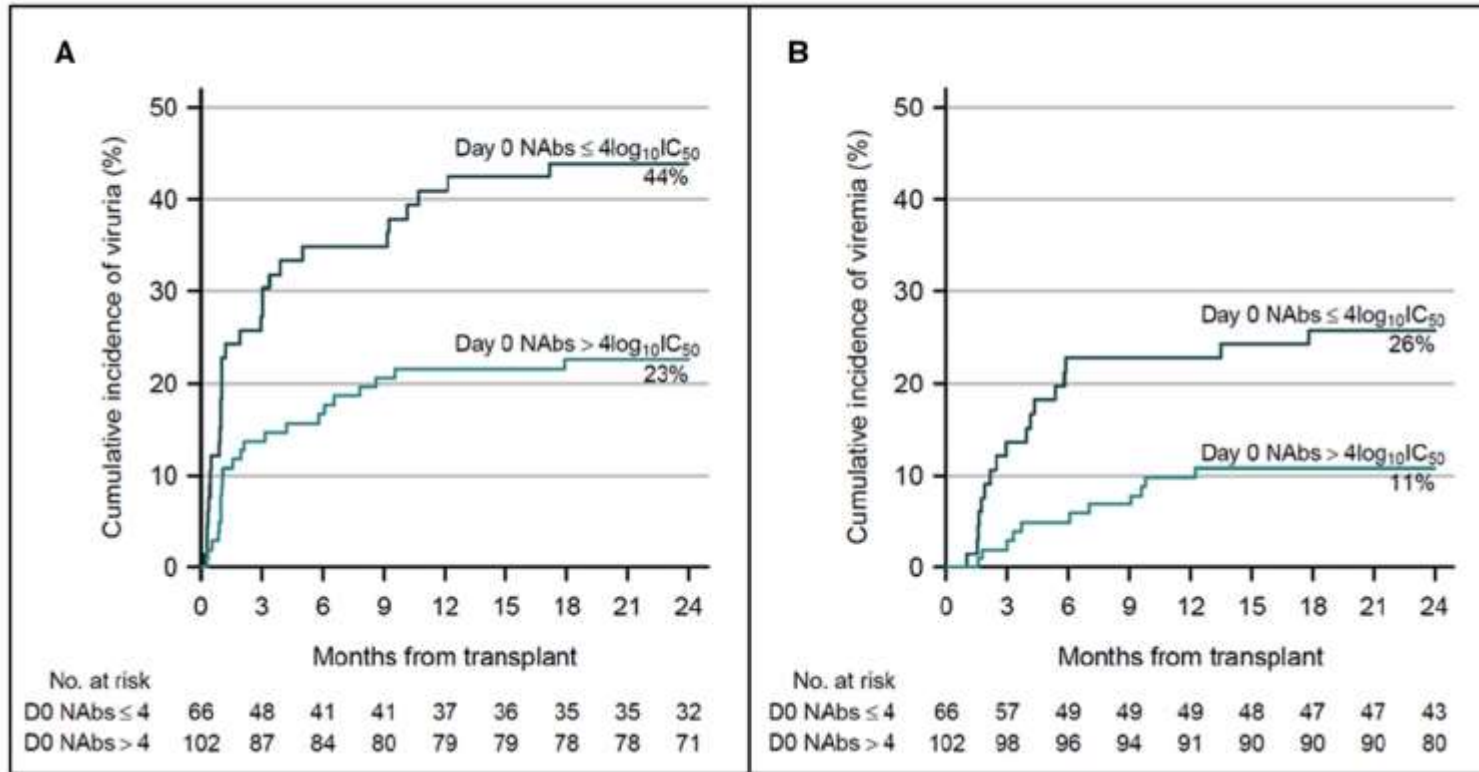


Figure 4. Neutralizing titers before transplantation predict the development and outcome of BK virus (BKV) infection after transplantation. Kaplan–Meier curves represent (A) BKV viruria and (B) viremia cumulative incidence according to NAb titer ($\log_{10} IC_{50}$) at the time of transplantation (day 0 NAbs). Black curves indicate NAb titers $\leq 4\log_{10} IC_{50}$ and green curves indicate NAb titers $> 4\log_{10} IC_{50}$. Numbers at risk are indicated at each timepoint. Cumulative incidence values at month 24 are indicated.

Mgr. Vojtěch Šroller , Ph.D



PŘÍRODOVĚDECKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



BIOCEV

RNDr. Viera Ludvíková
RNDr. Eva Hamšíková



doc. MUDr. Tomáš Jirásek, Ph.D



Krajská nemocnice Liberec, a.s.
nemocnice Liberec nemocnice Turnov

prof. MUDr. Jiří Štork, CSc.



Děkuji za pozornost