Epidemiologie 3-010 12.8.2010 13:32 Str. 147
proLékaře.cz | 9.11.2026

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 59, 2010, č. 3, s. 147–154

Jednoduchá metoda k průkazu CD154 (CD40L) na lymfocytech v periferní krvi

Thon V., Vlková M., Litzman J., Lokaj J.

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU, Univerzitní centrum pro primární imunodeficience, Masarykova univerzita, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

SOUHRN

Cíl práce: **Molekula CD154 (CD40L) je transmembránový glykoprotein přítomný především v aktivovaných lymfocytech T CD4+. Jeho receptorem je molekula CD40, která je v membráně lymfocytů B, ale též jiných buněk. Interakce CD154-CD40 je podmínkou optimálního rozvoje adaptivní imunitní reakce, jejím důsledkem je však i ovlivnění zánětlivého procesu. Porucha funkce CD154 je patognomická pro závažnou primární imunodeficienci – syndrom hyperimunoglobulinémie M. Odhalení abnormality CD154 je základem pro stanovení diagnózy tohoto syndromu.**
Materiál a metodika: **Vypracovali jsme mikrometodu, která umožňuje průkaz CD154 na lymfocytech aktivovaných in vitro v plné krvi a srovnali ji s metodou vyšetření CD154 na izolovaných lymfocytech. Periferní heparinizovaná krev je inkubována 4 hodiny s aktivačními činidly (phorbol-myristat-acetat, ionomycin), inkubována s monoklonálními protilátkami a vyšetřena na průtokovém cytometru. Vzhledem k tomu, že v průběhu stimulace dochází ke ztrátě molekul CD4 v plazmatické membráně, jsou CD4+ lymfocyty identifikovány jako CD5+/CD8. Jejich aktivace je sledována expresí CD69. K simultánnímu hodnocení přítomnosti CD154 se používá tříbarevná průtoková cytometrie.**
Výsledky: **Metodika byla aplikována u deseti zdravých dárců krve. K provedení testu stačí 0,5 ml heparinizované krve. Optimální doba aktivace, která umožňuje detegovatelnou expresi CD154 na lymfocytech T, jsou 4 hodiny. Zjistili jsme, že v průběhu této aktivace dochází ke snížení množství CD4 molekul na lymfocytech T. Hodnoty exprese CD154 jsou plně srovnatelné při použití naší metody s plnou krví i metody s izolovanými leukocyty.**
Závěr: **Naše metodika k průkazu CD154 na lymfocytech aktivovaných v plné krvi je časově nenáročná, vyžaduje malé množství (0,5 ml) krve a lze ji doporučit při vstupním vyšetření dětí s podezřením na syndrom hyperimunoglobulinémie M. Umožňuje také záchyt přenašeček XHIGM.**
Klíčová slova: **CD154, CD40L, CD40, syndrom hyperimunoglobulinémie M, průtoková cytometrie.**

SUMMARY

Thon V., Vlková M., Litzman J., Lokaj J.: A Simple Method for the Detection of CD154 (CD40L) on Peripheral Blood Lymphocytes

Objective: **CD154 (also called CD40L) is a transmembrane glycoprotein predominantly expressed on the surface membrane of activated CD4+ T cells. Its receptor CD40 is present on all B cells, but also on other cells. The interaction CD154-CD40 is necessary for the optimal development of the adaptive immune response and also has consequences for the modulation of the inflammatory response. A defect in the expression of CD154 is pathognomonic of congenital immunodeficiency called X-linked Hyper-IgM syndrome (XHIGM). To detect the abnormality of CD154 is essential for making the diagnosis of XHIGM.**
Material and methods: **We worked out a microtest for the detection of CD154 expression on in vitro activated CD4+ T cells in whole blood and compared it with that on isolated cells from peripheral blood. Heparinized peripheral blood was activated with phorbol 12-myristate 13-acetate and ionomycin for 4 hours, labeled with monoclonal antibodies and analyzed by flow cytometry. Considering that the CD4 marker on the plasma membrane surface decreases during the activation, CD4+ T cells are mostly recognized as CD5+/CD8- cells. Their activation is monitored based on the expression of CD69. Three--colour immunofluorescence staining was used for simultaneous detection of CD154.**
Results: **Ten blood donors were tested. As little as 0.5 ml of heparinized whole blood is needed to complete the test. Optimal time for activation and detection of CD154 on T lymphocytes is 4 hours. We found that the number of CD4 molecules on the surface of T cells decreases during the activation. The expression of CD154 in our whole blood microtest is fully comparable with that in the test on isolated leukocytes.**
Conclusion: **The presented microtest for the detection of CD154 on activated lymphocytes in whole blood is fast and blood saving, since as little as 0.5 ml of blood is needed to complete it. It can be recommended as the initial test for suspected hyper-IgM syndrome in children. We demonstrate that this screening method can help to detect also carriers of XHIGM.**
Key words: **CD154, CD40 ligand (CD40L), CD40, hyper-IgM syndrome, flow cytometry.**

Epidemiologie 3-010 12.8.2010 13:32 Str. 148
proLékaře.cz | 9.11.2026

Úvod

Imunologická reaktivita je závislá na buněčných interakcích. Významné jsou interakce molekul plazmatické membrány CD40 a CD40 ligandu (CD40L, CD154). Při ní dochází prostřednictvím aktivace nukleárního faktoru kappa B ke zvýšené expresi cytokinů, chemokinů, metaloproteináz, růstových faktorů a adhezivních molekul [10, 24]. Vzájemná vazba buněčných receptorů CD40L/CD40 je nezbytná pro utváření zárodečných center v lymfatických uzlinách, proliferaci a diferenciaci paměťových B-lymfocytů do plazmatických buněk. Abnormality a nefunkčnost mohou vést k imunodeficienci, avšak nejen k ní. Byly objeveny další nové receptory pro CD154, jako jsou alfa5beta1, alfaIIbbeta3 a Mac-1 integriny, jež se uplatňují u zánětlivých procesů, včetně aterosklerózy a aterotrombózy [9, 13]. Navíc solubilní CD40L (sCD40L) uvolňovaný z krevních destiček může působit prozánětlivě, protrombo-ticky a být rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění i metabolického syndromu [19, 23]. Také u autoimunitních onemocnění je role CD40L významná. Nezralé autoreaktivní B buňky mohou být zachráněny od apoptotické smrti signálem zprostředkovaným CD40 nebo IL-4 [8].

U hyper-IgM syndromu vázaného na X chromozom (XHIGM) není neschopnost izotypového přesmyku způsobena defektem B lymfocytů, nýbrž poruchou na úrovni T buněk. Po stimulaci T lymfocytů nedochází k funkční expresi CD40 ligandu. Tím je narušena žádoucí interakce T lymfocytů s B lymfocyty, odpovědnými za tvorbu protilátek. CD40L, membránový glykoprotein typu II, je fyziologicky exprimován na buněčném povrchu zejména $CD4^+$ T buněk po aktivaci T lymfocytů. CD40L se váže na CD40 receptor, který je přítomen na B-lymfocytech i na dalších antigen prezentujících buňkách. Fyziologická aktivace B-lymfocytů cestou CD40 receptoru umožňuje jejich proliferaci, diferenciaci, izotypový přesmyk, produkci IgA, IgG, IgE a vznik paměťových B buněk [1, 4–6, 16, 24].

Diagnóza XHIGM může být potvrzena nálezem chybějící exprese CD40 ligandu na aktivovaných $CD4^+$ T lymfocytech. Vyšetření se provádí průtokovou cytometrií [3, 7, 16, 17, 22]. Je indikováno především u dětí v útlém věku. Odběr většího množství krve je proto omezen, získání dostatečného počtu izolovaných mononukleárních buněk periferní krve je obtížně realizovatelné.

V tomto sdělení porovnáváme spolehlivou úspornou praktickou metodu z 0,5 ml plné krve pro vyšetření exprese CD40L na $CD4^+$ T lymfocytech s vyšetřením exprese CD40L na izolovaných buňkách.

Materiál a metoda

Buněčné kultury, separace buněk

Periferní krev dárců (n = 10) byla odebrána venepunkcí do heparinizovaných zkumavek (Vacutainer System Blood Collection Set; Becton Dickinson, Francie). Pro izolaci mononukleárních buněk byla krev naředěna ve fyziologickém roztoku (PBS, Life Technologies, Paisley, Skotsko). Mononukleární buňky (MNC) byly separovány metodou hustotního gradientu (Lymphoprep; Nycomed Pharma AS, Oslo, Norsko), 3krát promyty v PBS a resuspendovány v kultivačním médiu (RPMI 1640 Medium; Life Technologies) obohaceném 10% inaktivovaným (56 °C, 30 min.) fetálním telecím sérem (FCS; HyClone, Logan, UT), 2 mM L-glutaminem (Life Technologies), 100 U/ml penicillinem a 100 μg/ml stereptomycinem (Life Technologies).

Při vyšetření exprese CD40 ligandu (CD154) na $CD4^+$ ($CD5^+CD8^-$) T-lymfocytech v plné krvi byla periferní krev naředěna 1 : 20 v kultivačním RPMI mediu doplněným 2 mM L-glutaminem, penicillinem (100 U/ml) a streptomycinem (100 μg/ml).

Aktivace buněk

Izolované MNC ($2x10^6$/ml/jamka) a v médiu naředěná plná krev (1 : 20; 1 ml inkubován v kultivační jamce) byly v kvadruplikátech nasazeny do kultivační destičky s 24 jamkami (Tissue Culture Plate 24-Well; Sarstedt, Newton, NC) a uloženy do inkubátoru s 95% vlhkostí, 5 % CO_2 a teplotou 37 °C. Buněčné kultury byly stimulovány phorbol 12-myristát 13-acetátem (PMA, 20 ng/ml; Sigma-Aldrich, Praha, ČR) a ionomycinem (IM, 1 μg/ml; Calbiochem, San Diego, CA) po dobu 4 hodin. Paralelně byly buňky inkubovány jen v médiu samotném (negativní kontrola). Po ukončení kultivace byly buněčné kultury z jamek odebrány, promyty v PBS a připraveny k imunofluorescenčnímu barvení.

Imunofenotypizace a vyšetření exprese CD40 ligandu

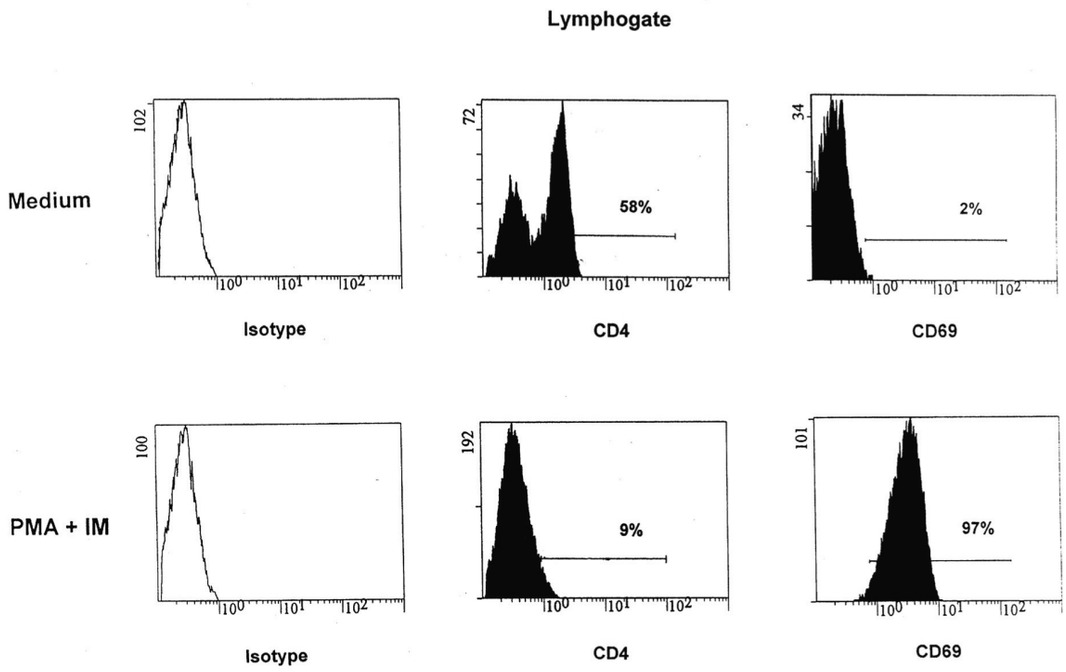
K imunofenotypizaci byly použity značené monoklonální protilátky: anti - CD3, CD4, CD5 (PE konjugované), CD8 (PerCP konjugované), CD69 (FITC konjugované) (vše Becton Dickinson, Hamburg, Německo) a CD154 (anti-CD40L/FITC; Ancell, Bayport, MN). Imunofluorescenční barvení bylo provedeno standardním způsobem běžným pro izolované buňky a pro plnou krev. Při barvení lymfocytů kultivovaných v plné krvi byl pro lýzu erytrocytů využit lyzátor Coulter Q-Prep (Coulter – Immunotech Diagnostics, Krefeld, Německo) a vlastní lýza provedena 0,1 % kyselinou mravenčí. Exprese CD40 ligandu byla studována na $CD5^+CD8^-$ ($CD4^+$) T lymfocytech. Imunofluorescence byla vyhodnocena průtokovým cytometrem Coulter Epics XL (Coulter – Immunotech Diagnostics). Data byla zpracována pomocí EXPO Analysis Software v.2.

Výsledky

Stanovení populace aktivovaných CD4+ T lymfocytů

CD40 ligand (CD40L, CD154) je exprimován na povrchu aktivovaných T lymfocytů, zejména na pomocných $CD4^+$ T lymfocytech [17, 22, 24]. Vyšetření CD40L je proto nutné provést na aktivovaných buňkách. Při optimální aktivaci lymfocytů v buněčné kultuře přímým aktivátorem pro-

Epidemiologie 3-010 12.8.2010 13:32 Str. 149
proLékaře.cz | 9.11.2026



Obr. 1. Modulace exprese znaku CD4 na T-lymfocytech po stimulaci PMA plus IM

Fig. 1. Modulation of a CD4 marker expression on T-cells after activation with PMA plus IM

teinkinázy C phorbol 12-myristát 13-acetátem (PMA) v kombinaci s kalciovým ionoforem ionomycinem (IM) však dochází k výraznému snížení exprese CD4 znaku u aktivovaných T lymfocytů (obr. 1). MNC buňky byly stimulovány 4 hodiny s PMA a IM. Přítomnost CD4 molekul na membráně byla stanovena jak na aktivovaných T lymfocytech, tak na lymfocytech kultivovaných v médiu bez stimulace (negativní kontrola). Současně byla vyšetřena přítomnost molekuly CD69, dokládající časnou aktivaci lymfocytů (obr. 1). Výsledek optimální stimulace vykazuje signifikantní modulaci exprese CD4 molekul u aktivovaných T buněk v řádu desítek procent (viz obr. 1, znak CD4: Medium 58 % *vs* PMA plus IM 9 %). Vyšetřování exprese CD40L na aktivovaných $CD4^+$ T lymfocytech za použití anti-CD4 protilátek by proto mohlo vést k nesprávné interpretaci a ke zkresleným výsledkům.

$CD4^+$ T lymfocyty lze vymezit také kombinací znaků CD5 a CD8. CD5 receptor se vyskytuje na všech T lymfocytech, $CD5^+CD8^-$ lymfocyty periferní krve jsou převážně $CD4^+$ T lymfocyty. Obrázek 2 dokládá stabilitu membránových receptorů CD5 a CD8 u buněčné populace lymfocytů stimulovaných PMA a IM, přítomnost znaku CD69 je kontrolou aktivace buněk. Stabilita znaků charakterizujících celou populaci $CD4^+$ T buněk po optimální aktivaci je nezbytným předpokladem správného vyšetření exprese CD40L.

Vyšetření exprese CD40L na CD5+CD8- lymfocytech

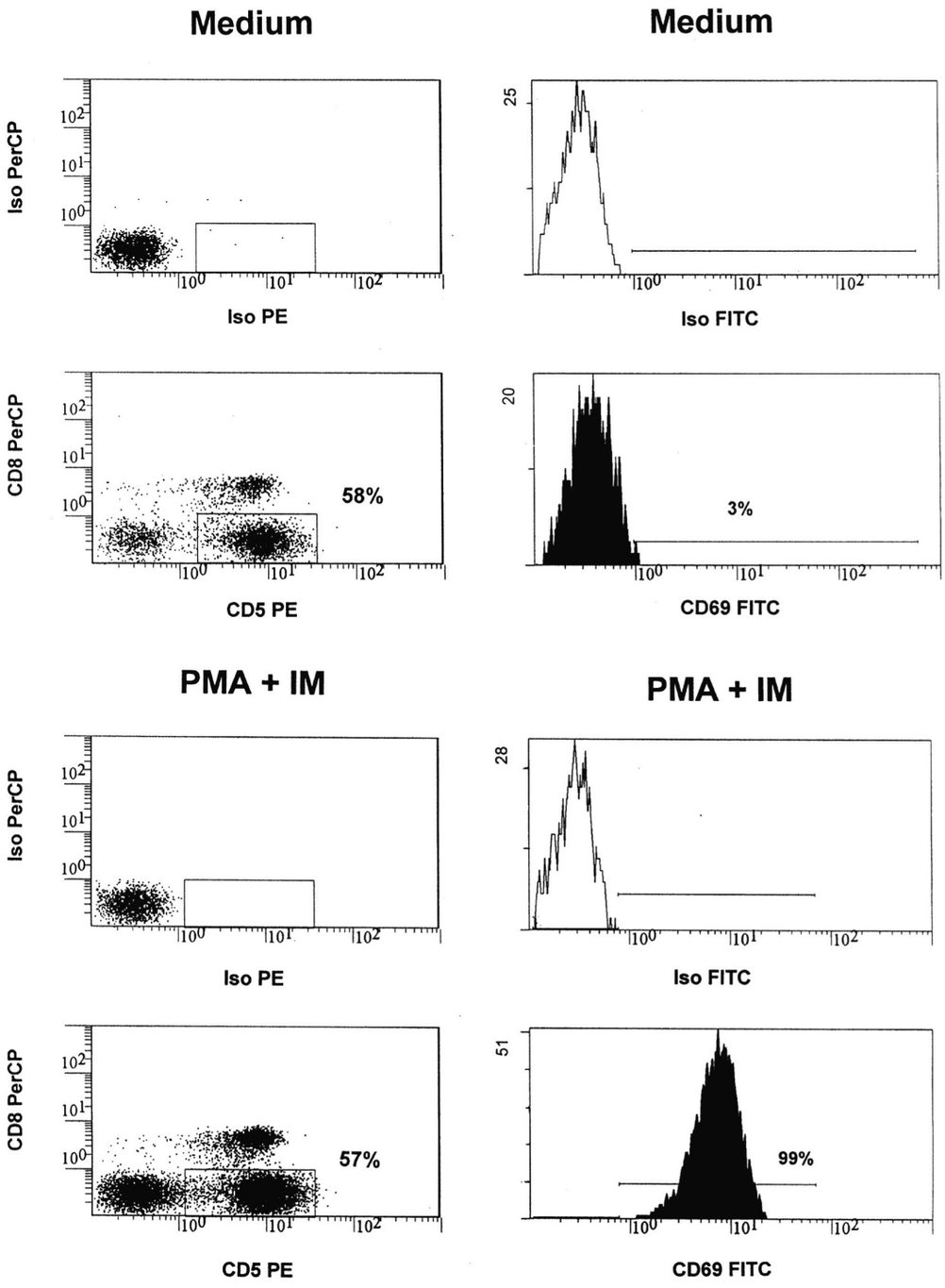
V dřívější studii jsme provedli podrobné vyšetření kinetiky (0–16 hod.) pro stanovení doby optimální stimulace a expresi CD40L, s charakteristikou procentuálního zastoupení CD40L pozitivních buněk, intenzity exprese CD40L na povrchu $CD4^+$ T lymfocytů i genové exprese gp39 (CD40L) u různých buněčných aktivátorů [22]. Jak potvrzují výsledky na obrázku 3a u *in vitro* stimulovaných izolovaných MNC, je pro diagnostickou praxi 4hodinová aktivace a stimulace PMA plus IM v optimálních koncentracích vyhovující. Exprese CD40L (CD154) je vyhodnocována na $CD5^+CD8^-$

Tab. 1. Porovnání exprese CD40L (CD154) a CD69 na aktivovaných CD4+ (CD5+CD8-) T lymfocytech (plná krev a izolované MNC buňky)

Table 1. Comparison of CD40L (CD154) and CD69 expression on activated CD4+ (CD5+CD8-) T cells in whole blood and in isolated MN cells

n = 10	CD154 (průměr ± SD)	CD69 (průměr ± SD)
Plná krev	80 % ± 9 %	89 % ± 10 %
Izolované buňky	78 % ± 10 %	88 % ± 8 %

proLékaře.cz | 9.11.2026



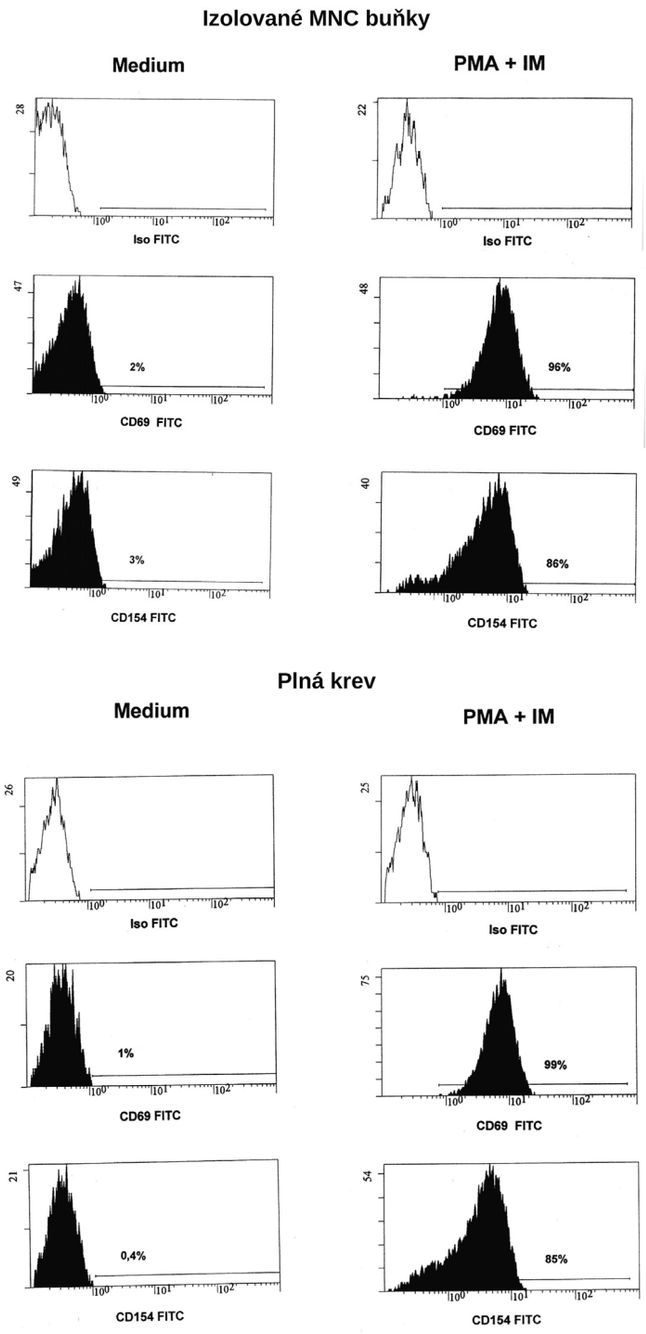
Obr. 2. Určení populace aktivovaných CD4+ (CD5+CD8-) T-lymfocytů
2a) nestimulované buňky (medium); 2b) stimulované buňky (PMA + IM)

Fig. 2. Identification of activated CD4+ (CD5+CD8-) T cells
2a) Non-activated cells (Medium)
2b) Activated cells (PMA + IM)

lymfocytech, znak CD69 je pozitivní kontrolou buněčné aktivace.

Současně jsme v nynější studii s vyšetřováním izolovaných MNC *in vitro* provedli testy aktivace buněk plné krve a vyhodnotili expresi CD40L na $CD5^{+}CD8^{-}$ lymfocytech při optimální stimulaci PMA plus IM (obr. 3b). Senzitivita metody vyšetření exprese CD40L na lymfocytech z plné krve je srovnatelná s vyšetřením izolovaných buněk (obr. 3, tab. 1).

proLékaře.cz | 9.11.2026



Obr. 3. Vyšetření exprese CD154 na CD5+CD8- lymfocytech 3a) izolované buňky; 3b) plná krev

Fig. 3. Detection of CD154 expression on CD5+CD8- T cells 3a) Isolated cells ; 3b) Whole blood

Porovnání exprese CD40L na aktivovaných lymfocytech v plné krvi a na izolovaných MNC

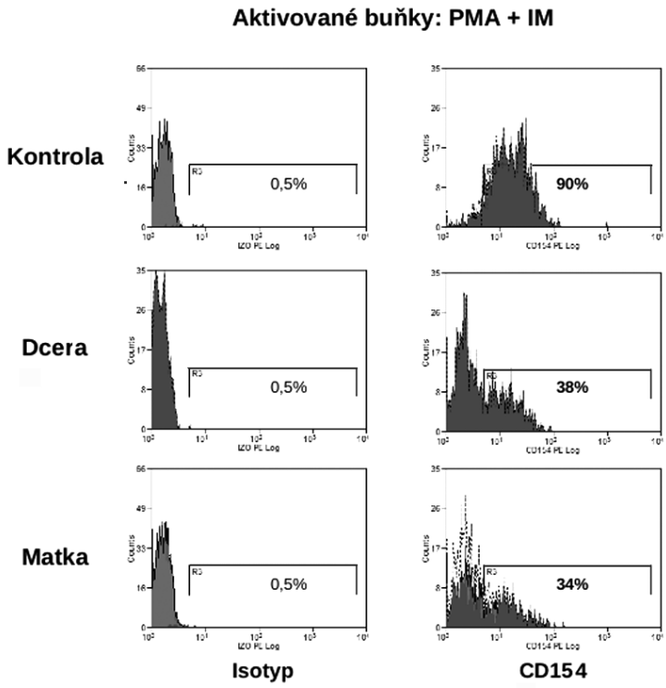
V tabulce 1 jsou u skupiny 10 dárců shrnuty výsledky aktivace T lymfocytů a exprese CD40L v plné krvi s nálezy na izolovaných buňkách. Výsledky porovnávaných vyšetřovacích metod jsou naprosto srovnatelné, a to jak v parametrech maximální buněčné aktivace po stimulaci PMA plus IM (znak CD69), tak vystavení molekul CD154 na $CD4^+$ T lymfocytech. Pro studium exprese CD40L a z důvodu závažnosti diagnózy XHIGM je prak-

Epidemiologie 3-010 12.8.2010 13:32 Str. 152
proLékaře.cz | 9.11.2026

ticky významné, že v případě dostatečného množství krve lze u pacientů provést nejprve vyšetření z 0,5 ml plné krve a získat závěry provedeného vyšetření ještě v den odběru (doba stimulace 4 hodiny). Paralelně izolované MNC buňky mohou být ponechány v buněčné kultuře bez stimulace přes noc a pro konfirmaci získaných výsledků z plné krve aktivovány PMA s IM následující den.

Záchyt přenašeček XHIGM metodou v plné krvi

Obrázek 4 dokumentuje expresi CD40L (CD154) u matky a její dospělé dcery v rodině, v níž další dva sourozenci, bratři vyšetřované dcery, zemřeli v útlém dětství. Exprese CD40L na aktivovaných T-lymfocytech je u dcery i u její matky redukována v porovnání se zdravou kontrolou. Na základě



Obr. 4. Záchyt přenašeček XHIGM (plná krev, aktivované buňky)

Fig. 4. Capture of XHIGM carriers (whole blood, activated cells)

výsledků vyšetření exprese CD40L na aktivovaných lymfocytech v plné krvi byla provedena genetická analýza. U obou žen potvrdila stejnou mutaci v genu pro CD40L, vázaného na X chromozom.

Diskuse

Hyper-IgM syndrom (HIGM) se manifestuje v útlém věku, zejména u chlapců jako onemocnění vázané na X chromozom (jedná se přibližně o 70 % případů HIGM), vyskytují se však také formy s autosomálně recesivní i autosomálně dominantní dědičností, jakož i formy získané [1, 4–6, 14–16, 20, 24]. Intenzivní studium X-chromozomálně vázané formy hyper-IgM syndromu (XHIGM) vedlo k objasnění molekulární podstaty tohoto onemocnění v roce 1993. Byly nalezeny mutace genu pro CD40 ligand (gp39, CD40L, CD154), lokalizovaného na X-chromozomu, vedoucí k poruše exprese a funkce CD40L na T lymfocytech [1, 2, 11]. Proto je diagnóza X-vázaného hyper-IgM syndromu nejčastěji prokázána nepřítomností CD40L na aktivovaných $CD4^+$ T buňkách pacienta.

Při laboratorním vyšetření a jeho správné interpretaci je potřeba vzít v úvahu řadu kritických faktorů. Aktivace $CD4^+$ T buněk u vyšetřované osoby musí být dostatečná a stimulace lymfocytů optimální. Z tohoto důvodu je nezbytné v testu vždy sledovat kontrolní nezávislý aktivační znak, jímž může být po optimální stimulaci PMA plus ionomycin molekula CD69 [17, 22]. Při této silné aktivaci však dochází k modulaci povrchových znaků T lymfocytů, zejména CD4 (viz obr. 1), avšak také CD3 [18, 21, 22]. Není proto vhodné znaky CD4 a CD3 používat k definování aktivovaných $CD4^+$ T lymfocytů. Jako výhodná a stabilní se prokázala kombinace znaků CD5 se znakem CD8 umožňující

Epidemiologie 3-010 12.8.2010 13:32 Str. 153
proLékaře.cz | 9.11.2026

definování cílové populace aktivovaných, zejména $CD4^+$ T buněk průtokovým cytometrem jako $CD5^+CD8^-$ lymfocytární populaci. I když se jedná o více kombinací protilátek, moderní cytometry tato vyšetření bez problémů umožňují zvládnout. Tato kombinace se jeví vhodná také z důvodů využití aktivace přes TCR/CD3 v případě jiných aplikací vyšetření, jako může být vyšetření pacientů s běžnou variabilní imunodeficiencí (CVID) [7, 22] i diferenciální diagnostická rozvaha CVID *vs* XHIGM [4, 7, 16, 22]. V dalších aplikacích může připadat do úvahy také stanovení reaktivity buněk pacientů po transplantaci [3, 24].

Vyšetření CD40L bylo v naší studii metodicky porovnáno na úrovni aktivace lymfocytů v plné krvi a u izolovaných MNC buněk. Oba testy jsou plně srovnatelné. Velkou výhodou u plné krve je spotřeba zcela minimálního množství krve pro vyšetření (0,5 ml), což je důležité pro diagnostiku u dětských pacientů. Současně však v případě dostatečného odběru krve může sloužit vyšetření CD40L na izolovaných buňkách ke konfirmaci nálezu v plné krvi, neboť metodicky je možné izolované buňky uchovat v buněčné kultuře bez stimulace v inkubátoru přes noc a aktivovat PMA s IM až následně druhý den. Optimální doba stimulace je v našem testu 4 hodiny. Tato rychlá možnost konfirmace výsledku je u závažných diagnóz, jako je XHIGM, zásadní.

Uvedená vyšetření využíváme v komplexní diagnostice pacientů se suspektním XHIGM a přispěly k záchytu pacientů s HIGM v ČR [Národní databáze primárních imunodeficiencí ČR; 12, 14, 15]. U chlapců s hyper-IgM syndromem je tímto způsobem také možné odlišit X-vázanou formu od autozomální formy HIGM [4, 5]. Nezávisle byl dalšími autory v modifikaci test plné krve použit i pro záchyt přenašeček XHIM [3, 17], u nichž lze na aktivovaných buňkách fenotypově nalézt částečně pozitivitu exprese CD40L z důvodu přítomnosti buněčných populací s mutovanou i nemutovanou CD40L [17]. Test však není vhodný u novorozenců, kde je fyziologicky exprese CD40L na aktivovaných T lymfocytech redukována.

Při interpretaci výsledku fenotypového vyšetření CD40L na aktivovaných $CD4^+$ T lymfocytech je při zachování všech kritických předpokladů zásadní negativní nález exprese CD154 [17, 22]. Podporuje diagnózu XHIGM. I v případě pozitivity však může vzácně nastat situace, kdy se jak monoklonální protilátky, tak chimerická molekula CD40-Ig dokáží navázat na nefunkční molekulu CD40L. Tyto případy se mohou vyskytnout zejména u pacientů s missense mutacemi. V ČR jsme se s touto vzácnou situací setkali u jednoho pacienta [Thon, Litzman – Národní databáze primárních imunodeficiencí ČR]. Jednalo se o bodovou mutaci (G697C), jež vedla k záměně aminokyseliny na 226 pozici (G226R). V těchto nejasných případech je pro definitivní diagnózu nezbytná mutační analýza lokusu CD40L/TNFSF5.

Vypracovanou metodu k posouzení exprese CD40L (CD154) v plné krvi na průtokovém cytometru doporučujeme k diagnostickému vyšetření pacientů se suspektním XHIGM ve specializovaných laboratořích vybavených pro práci s buněčnými kulturami jako screeningovou. Její výsledky jsou srovnatelné s metodou vyšetření na izolovaných buňkách. Domníváme se, že perspektivně může přispět také při monitorování kardiovaskulárních a zánětlivých onemocnění, včetně vyhodnocování účinků potenciální terapie anti-CD154 protilátkami při prevenci komplikací asociovaných s aterosklerózou [9].

Literatura

1. **Aghamohammadi, A., Parvaneh, N., Rezaei, N., Moazzami, K. et al.** Clinical and Laboratory Findings in Hyper-IgM Syndrome with Novel CD40L and AICDA Mutations. *J. Clin. Immunol*., 2009, 29, 6, p. 769–776.
2. **Allen, R. C., Armitage, R. J., Conley, M. E., Rosenblatt, H. et al.** CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science,* 1993, 259, 5097, p. 990–993.
3. **Bartlett, A., McCall, J., Ameratunga, R., Munn, S.** The kinetics of CD154 (CD40L) expression in peripheral blood mononuclear cells of healthy subjects in liver allograft recipients and X-linked hyper-IgM syndrome. Clin. Transplant., 2000, 14, 6, p. 520–528.
4. **Callard, R. E., Smith, S. H., Herbert, J., Morgan, G. et al.** CD40 ligand (CD40L) expression and B cell function in agammaglobulinemia with normal or elevated levels of IgM (HIM). Comparison of X-linked, autosomal recessive, and non-X-linked forms of the disease, and obligate carriers. J. Immunol., 1994, 1, 153, p. 3295–3306.
5. **Durandy, A., Taubenheim, N., Peron, S., Fischer, A.** Pathophysiology of B-cell intrinsic immunoglobulin class switch recombination deficiencies. Adv. Immunol., 2007, 94, p. 275–306.
6. **Etzioni, A., Ochs, H. D.** The hyper IgM syndrome – an evolving story. Pediatr. Res., 2004, 56, 4, p. 519–525.
7. **Farrington, M., Grosmaire, L. S., Nonoyama, S., Fischer, S. H. et al.** CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 1, 91, p. 1099–1103.
8. **Haskard, D. O.** Cell adhesion molecules in rheumatoid arthritis. Curr. Opin. Rheumatol., 1995, 7, 3, p. 229–234.
9. **Hassan, G. S., Merhi, Y., Mourad, W. M.** CD154 and its receptors in inflammatory vascular pathologies. Trends Immunol., 2009, 30, 4, p. 165–172.
10. **Chatzigeorgiou, A., Lyberi, M., Chatzilymperis, G., Nezos, A., Kamper, E.** CD40/CD40L signaling and its implication in health and disease. Biofactors, 2009, 35, 6, p. 474–483.
11. **Korthäuer, U., Graf, D., Mages, H. W., BriŹre, F. et al.** Defective expression of T-cell CD40 ligand causes X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. Nature, 1993, 361, 6412, p. 539–541.

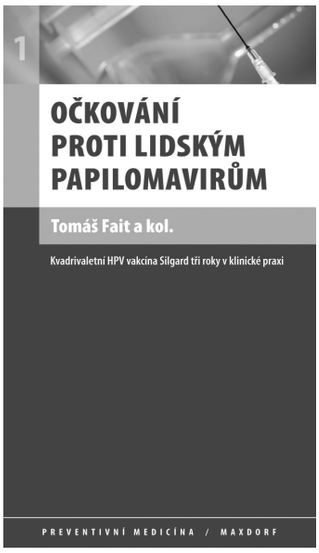
Epidemiologie 3-010 12.8.2010 13:32 Str. 154
proLékaře.cz | 9.11.2026

12. **Kral, V., Jilek, D., Pohorska, J., Mikulova, S. et al.** A ten-month-old boy with serious lung finding and poor weight gain. Contribution of laboratory search for early diagnostics of hyper-IgM syndrome. A case report. Allergy, 2007, 92, suppl. 83, p. 520.
13. **Laman, J. D., de Smet, B. J., Schoneveld, A., van Meurs, M.** CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. Immunol. Today, 1997, 18, 6, p. 272–277.
14. **Litzman, J., Lokaj, J., Thon, V.** Syndrom hyperimunoglobulinémie M – klinický a laboratorní obraz. Klinická Imunológia a alergológia, 1998, 8, 4, p. 6–9.
15. **Moschese, V., Litzman, J., Callea, F., Chini, L. et al.** A novel form of non-X-linked hyperIgM associated with growth and pubertal disturbances and with lymphoma development. J. Pediatr., 2006, 148, 3, p. 404–406.
16. **Ochs, H. D.** Patients with abnormal IgM levels: assessment, clinical interpretation, and treatment. Ann. Allergy Asthma Immunol., 2008, 100, p. 509–511.
17. **O'Gorman, M. R., Zaas, D., Paniagua, M., Corrochano, V. et al.** Development of a rapid whole blood flow cytometry procedure for the diagnosis of X-linked hyper-IgM syndrome patients and carriers. Clin. Immunol. Immunopathol., 1997, 85, 2, p. 172–181.
18. **Pelchen-Matthews, A., Parsons, I. J., Marsh, M.** Phorbol ester-induced downregulation of CD4 is a multistep process involving dissociation from p56lck, increased association with clathrin-coated pits, and altered endosomal sorting. J. Exp. Med., 1993, 178, 4, p. 1209–1222.
19. **Rondina, M. T., Lappé, J. M., Carlquist, J. F., Muhlestein, J. B. et al.** Soluble CD40 ligand as a predictor of coronary artery disease and long-term clinical outcomes in stable patients undergoing coronary angiography. Cardiology, 2008, 109, 3, p. 196–201.
20. **Rosen, F. S., Kevy, S. V., Merler, E., Janeway, C. A. et al.** Recurent bacterial infections and dysgammaglobulinemia: deficiency of 7S gammaglobulins in the presence of elevated 19S gamma-globulines. Report of two cases. Pediatrics, 1961, 28, p. 182–195.
21. **Ruegg, C. L., Rajasekar, S., Stein, B. S., Engleman, E. G.** Degradation of CD4 following phorbol-induced internalization in human T lymphocytes. Evidence for distinct endocytic routing of CD4 and CD3. J. Biol. Chem., 1992, 267, 26, p. 18837–18843.
22. **Thon, V., Wolf, H. M., Sasgary, M., Litzman, J. et al.** Defective integration of activating signals derived from the T cell receptor (TCR) and costimulatory molecules in both CD4+ and CD8+ T lymphocytes of common variable immunodeficiency (CVID) patients. Clin. Exp. Immunol., 1997, 110, p. 174–181.
23. **Unek, I. T., Bayraktar, F., Solmaz, D., Ellidokuz, H. et al.** Enhanced levels of soluble CD40 ligand and C-reactive protein in a total of 312 patients with metabolic syndrome. Metabolism, 2009, (Epub ahead of print).
24. **van Kooten, C., Banchereau, J.** CD40-CD40 ligand. J. Leukoc. Biol., 2000, 67, 1, p. 2–17.

Podpořeno grantem IGA Ministerstva zdravotnictví ČR NR 9035-4.

Do redakce došlo 20. 1. 2010.

MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.
Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU
FN u sv. Anny
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: vojtech.thon@fnusa.cz



Očkování proti lidským papilomavirům

Tomáš Fait a kol.

Maxdorf 2009, 118 str.
edice Preventivní medicína, sv. 1
ISBN: 978-80-7345-204-9
cena: 195 Kč
formát: 110 × 190 mm, brož.

Anotace:
Očkování proti infekci lidskými papilomaviry je ve svém důsledku prvním očkováním proti nádorovému onemocnění člověka vyvíjené s tímto primárním cílem. Mohutné klinické studie a tři roky klinické praxe s kvadrivalentní očkovací látkou Silgard® ukázaly účinnost a bezpečnost očkování proti lidským papilomavirům typu 6, 11, 16 a 18. Užití kvadrivalentní vakcíny přináší ochranu proti 80 % karcinomů hrdla děložního, cervikálním, vaginálním i vulvárním nádorovým a přednádorovým lézím, ale současně i proti benigním lézím se sklonem k rekurenci jako jsou genitální bradavice. Cílem předkládané knihy je nejen podat kompletní přehled dostupných klinických dat očkování, ale současně i podat základní informace o biologii HPV virů, etiopatogenezi základních HPV lézí, imunologii očkování, srovnání dostupných očkovacích látek, právních i psychických aspektů očkování.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli