

# Tajemnicze krętki *Borrelia burgdorferi*

Mystery spirochetes *Borrelia burgdorferi*



Prof. dr hab. n. med.  
Janina Łucja  
Grzegorzczak

Kierownik Zakładu  
Mikrobiologii i  
Laboratoryjnej Immunologii  
Medycznej  
UM w Łodzi.

## S U M M A R Y

*Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies spirochetes are long, spiral Gram-negative bacteria that infects a wide variety of mammals, birds and reptiles. *Borrelia burgdorferi* sensu stricto – *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii* and *Borrelia garini* are most important agents of Lyme disease in humans. *Borrelia* species including *Borrelia bavariensis* and *Borrelia spielmanii* can also cause infection and disease in humans. The bacteria are transmitted between by ticks of the genus *Ixodes ricinus* and infections are an important global public health concern. New bacteria genospecies are still discovered and the list remains open.

*Borrelia burgdorferi* sensu lato są długimi, spiralnymi Gram-ujemnymi krętkami, powodującymi infekcje u ssaków, ptaków i gadów. *Borrelia burgdorferi* sensu stricto – *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii* i *Borrelia garini* są najważniejszymi czynnikami bakteryjnymi, wywołującymi „chorobę z Lymy” u człowieka. Bakterie te są przenoszone przez kleszcze z rodzaju *Ixodes ricinus* a infekcje stanowią poważny problem zdrowia publicznego. Nowe genogatunki bakterii są ciągle odkrywane i lista ich pozostaje nadal otwarta.

Grzegorzczak J.Ł.: Tajemnicze krętki *Borrelia burgdorferi*. *Alergia*, 2018, 1; 30-31

### Charakterystyka krętków *Borrelia burgdorferi*.

Krętki *Borrelia burgdorferi* sensu lato - będące czynnikiem etiologicznym choroby określanej jako borelioza z Lymy – są długimi, ruchliwymi bakteriami Gram-ujemnymi, które wykształciły wyjątkowe mechanizmy interakcji ze swoim gospodarzem. Kształt komórki jest wydłużony, silnie skręcony, w znacznym stopniu zależny od środowiska, w którym bytuje bakteria. Te cechy i zdolność ruchu ułatwiają penetrację do struktur o różnej gęstości – w tym także tkanki łącznej. Budowa ściany komórkowej krętków jest charakterystyczna dla bakterii Gram-ujemnych. Błona zewnętrzna zawiera liczne białka ( OMPs – outer membrane proteins) stanowiące silne antygeny uczestniczące w kolonizacji, penetracji tkanek i odpowiedzi immunologicznej gospodarza na zakażenie. Są to lipoproteiny, które odgrywają istotną rolę w adaptacji krętków do środowiska oraz są związane z ich chorobotwórczością i przebiegiem odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Wykryte w błonie zewnętrznej lipoproteiny ( Osp - outer surface protein) oznaczane są symbolami OspA aż do OspG.

Wyniki badań nad genomem *Borrelia burgdorferi* wskazują, że bakterie te mają szczątkowe mechanizmy własnego metabolizmu i są uzależnione - w zakresie przemiany tłuszczów, białek, węglowodanów, aminokwasów i żelaza - od gospodarza.[1]. To powoduje, iż dopasowują swój metabolizm biologiczny do zupełnie innych substancji odżywczych

kleszczy i kręgowców a wynikiem są zmiany w budowie antygenowej. Brak jest także wyjaśnienia przebiegu kolejnych faz infekcji w boreliozie dotyczących mechanizmu transportu *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) wewnątrz naczyń czy też rodzaju czynników umożliwiających krętkom opuszczenie systemu naczyniowego. [2]. W obrębie tego gatunku wyróżnionych zostało 15 genogatunków, z których 7 jest chorobotwórczych dla człowieka: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bissetii*, *B. spielmanii*, *B. lusitanae* i *B. valaisiana*. [3]. Geny zapisane w obrębie plazmidów warunkują antygenowość białka Osp oraz zdolność krętka do transmisji pomiędzy żywicielami i rozwój zakażenia po wniknięciu do kolejnego gospodarza.

### Mechanizm infekcji *Borrelia burgdorferi*.

Bakterie *B. burgdorferi* wykształciły mechanizmy przetrwania podczas żywienia się krwią stawonogów jak i kręgowców. Ślina kleszczy posiada silne właściwości immunomodulujące, co wykorzystywane jest przez patogeny do unikania odpowiedzi immunologicznej gospodarza.

### Hamowanie procesu zapalnego

W gruczolach ślinowych kleszcza zawarte są m.in. białka śliny Salp15. Wykazano, że hamują one *in vitro* procesy zapalne (wywołane *B. burgdorferi sensu stricto* lub lipoproteiną *Borrelia* –OspC) w keratynocytach. Zaobserwowano

**Słowa kluczowe:**  
*Borrelia burgdorferi*,  
borelioza z Lymy,  
wrodzona i nabyta  
odporność

**Key words:**  
*Borrelia burgdorferi*,  
Lyme borreliosis, innate  
and adaptive immunity



zmniejszoną ekspresję chemokiny IL-8 oraz przeciwbakteryjnych peptydów – defensyny i katelicyny. Przeciwbakteryjne peptydy (*Antimicrobial peptides – AMPs*) hamowały ruchliwość bakterii ale nie zabijały.

**Supresyjne działanie czynników zawartych w ślinie kleszczy na mechanizmy wrodzonej odporności skóry i hamowanie migracji komórek układu odpornościowego skóry do miejsca ukłucia kleszcza stwarza korzystne warunki dla namnażania się *Borrelia* i rozprzestrzeniania się do stawów, serca czy ośrodkowego układu nerwowego. [4,5].**

Po wnikięciu do komórek zwierzęcia lub człowieka, *B. burgdorferi* napotyka na przeszkodę, jaką jest wrodzony system odpornościowy broniący gospodarza przed inwazją. Uruchomione zostają ścieżki kaskady dopełniacza – klasyczna, lektynowa i alternatywna. Wynikiem jest powstanie czynnika dopełniacza C3 i rozszczepienie na składowe C3a i C3b. Składowa C3b jest wiązana do powierzchni bakterii - co skutkuje fagocytozą lub z C5 – co prowadzi do tworzenia kompleksu ataku błony (*MAC – membrane attack complex*). Efektem jest hamowanie aktywacji dopełniacza oraz zmniejszenie opsonizacji i fagocytozy.[6,7]. W ślinie kleszcza znajdują się także PGE2 czy sialostatyna L (*Sialol*) – inhibitor proteiny cysteinowej o dużym powinowactwie do katepsyny L oraz częściowo S. W komórkach dendrytycznych gospodarza dochodzi do wiązania katepsyny S i w związku z tym zaburzenia przetwarzania antygenów i powstania kompleksów MHC II.

**Prowadzi to do hamowania dojrzewania komórek dendrytycznych indukowanego obecnością drobnoustrojów i zahamowania proliferacji antygenowo swoistych limfocytów T. Tak więc lokalna immunosupresja spowodowana działaniem samego kleszcza prowadzi do translokacji i rozwoju zakażenia *B. burgdorferi*. [8].**

Współczesne badania wskazują również na istotny udział białek błonowych tzw. Erp - wytwarzanych przez te krętki – poprzez aktywację inhibitora H dopełniacza. Prowadzi to do hamowania kaskady i uodpornienia bakterii na mechanizmy niszczące dopełniacza. [9,10].

#### Autoimmunizacja

Antygeny bakteryjne powodują powstawanie kompleksów immunologicznych, miejscowe zapalenie naczyń, miejscową syntezę cytokin i stwarzają wywołanie mimikry molekularnej, co sprzyja przedłużaniu się procesu chorobowego.

**Zjawisko mimikry molekularnej jest wstępem dla wielu procesów autoimmunizacyjnych. W przypadku *B. burgdorferi* dochodzi do wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi OspA. Przeciwciała te wiążą się z bardzo podobnymi epitopami białkowymi antygeny hLFA-1 na powierzchni limfocytów i rozwoju reakcji autoimmunologicznych w stawach. [11].**

Równoległe z rozwojem procesu chorobowego dochodzi do ewolucji wytwarzania przeciwciał IgM oraz IgG. Przeciwciała wczesnej odpowiedzi immunologicznej IgM skierowane są głównie przeciwko flagelinie i gatunkowo swoistemu białku OspC. Przeciwciała IgG skierowane przeciwko antygenowi VlsE oraz białkom p39 i p58 i szeregu innym, charakterystyczne są dla późnych stadiów objawiających się zapaleniem stawów, zanikowym zapaleniem skóry, neuroboreliozą czy neuropatią obwodową. [12,13]. Niepoznana jest także rola zakażenia *B. burgdorferi* w rozwoju reakcji alergicznych.

Z uwagi na tak skomplikowane mechanizmy, prowadzone są szeroko zakrojone badania naukowe celem których jest wyjaśnienie etiopatogenezy boreliozy z Lymy oraz opracowanie skutecznej terapii tej choroby. ■

Prace nadesłano

23.04.2018

Zaakceptowano do druku 24.04.2018

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo: 1.** Zajkowska J.M., Pancewicz S.A.: Wybrane aspekty patogenezy i diagnostyki boreliozy. Pol. Prz. Neurol. 2007; 3(2): 122-166 **2.** Lawrens M.B., Woolen R.M., Morris S.J.: Effects of VlsE complementation on the infectivity of *Borrelia burgdorferi* lacking the linear plasmid lp-28. Infect. Immun. 2004; 72: 6577-6585 **3.** Mączka I., Tylewska-Wierzbowska S.: Cykl krążenia krętków *Borrelia burgdorferi* w środowisku. Post. Mikrobiol., 2010; 49: 1, 25-32 **4.** Fikrig E., Narasimhan S.: *Borrelia burgdorferi*- travelling incognito? Microbes Infect. 2006; 8: 1390-1399 **5.** Marchal C., Schramm F., Kern A i wsp.: Antialarmin effect of tick saliva during the transmission of Lyme Disease. Infection and Immunity 2011; 79(2):774 – 785 **6.** Rogers E.A., Abdunnur S.V., McDowell J.V. i wsp.: Comparative analysis of the properties and ligand binding characteristics of cszp, a factor h binding protein, derived from *Borrelia burgdorferi* isolates of human origin. Infection and Immunity 2009; 77(10):4396 – 4405 **7.** Tracy K.E., Baumgarth N.: *Borrelia burgdorferi* manipulates innate and adaptive immunity to establish persistence in rodent reservoir host. Frontiers in Immunology. 2017; 8: 1-11. **8.** Hovius JW, de Jong MA, den Dunnen J., et al.: Salp 15 binding to DC-SIGN inhibits cytokine expression by impairing both nucleosome remodeling and mRNA stabilization. PLoS Pathog 2008; 4(2):e31 **9.** Kajfasz P.: Borelioza. Polski Przegląd medycyny lotniczej. 2006; 12: 379 – 384 **10.** Lakwa K., Klimczak M., Witecka – Knysz E., i wsp.: Borelioza: dlaczego diagnostyka jest tak trudna? Diagnosta Laboratoryjny 2007; 13:11 - 13 **11.** Pal U., Fikrig E.: Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the vector and vertebrate host. Microb. Infect. 2003; 5: 659 – 666 **12.** Goettner G., Schulte-Spechtel U., Hillermann R., et al.: Improvement of Lyme berellosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay addition of VlsE and DbpA homologues. J. Clin Microbiol 2005; 43: 3602 – 3609 **13.** Ivanova L., Christova I., Neves V., et al.: Comprehensive seroprofiling of sixteen *B. burgdorferi* OsPC: implications for Lyme diagnostics design. Clin Immunol 2009; 132: 393 – 400

**Piśmiennictwo ze str. 38: 1.** Nelson, H.S., et al., Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. J Allergy Clin Immunol, 2011. 127(1): p. 72-80. 80 e1-2. **2.** Reich, K., et al., Immunologic effects and tolerability profile of in-season initiation of a standardized-quality grass allergy immunotherapy tablet: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adults with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. Clin Ther, 2011. 33(7): p. 828-40. **3.** Dahl, R., et al., SQ grass sublingual allergy immunotherapy tablet for disease-modifying treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis. Allergy Asthma Proc, 2016. 37(2): p. 92- 104. **4.** Durham, S.R., et al., Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. J Allergy Clin Immunol, 2010. 125(1): p. 131-8 e1-7. **5.** Durham, S.R., et al., SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. J Allergy Clin Immunol, 2012. 129(3): p. 717-725 e5. **6.** Didier, A., et al., Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol, 2011. 128(3): p. 559-66. **7.** Didier, A., et al., Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy, 2013. 43(5): p. 568-77. **8.** Didier, A., et al., Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. Clin Transl Allergy, 2015. 5: p. 12. **9.** Valovirta, E., et al., Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Clin Ther, 2011. 33(10): p. 1537-46. **10.** Valovirta, E., et al., Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol, 2017.