

Mechanizmy infekcji patogenami przenoszonymi przez kleszcze na przykładzie bakterii: *Anaplasma phagocytophilum* i *Borrelia burgdorferi*

Mechanisms of infection by pathogens transmitted by ticks on the example of bacteria: *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi*

Paula Wróblewska^{1 (a, b, c)}, Piotr Adamczuk^{1 (a, b, c)}, Elżbieta Monika Galińska^{1 (d)},
Jolanta Chmielewska-Badora^{1 (d)}, Jacek Zwoliński^{1 (b, c)}, Jarosław Chmielewski^{2 (b)}

¹ Zakład Fizyko-Chemicznych Zagrożeń Zdrowotnych i Ekologii, Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie
Kierownik Zakładu: dr hab. M. Mojzych, Dyrektor: prof. nadzw. dr hab. I. Bojar

² Instytut Ochrony Środowiska – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
Dyrektor: prof. dr hab. B. Gworek

(a) koncepcja

(b) opracowanie tekstu

(c) zebranie piśmiennictwa

(d) merytoryczny nadzór nad ostateczną wersją artykułu

STRESZCZENIE

Choroby odkleszczowe są chorobami transmisyjnymi, należącymi do grupy chorób odzwierzęcych, ale przenoszonych za pośrednictwem kleszczy. Choroby te stanowią ważny problem zarówno zdrowia publicznego, ale także problem dla grup zawodowo narażonych na ukłucia kleszczy. *Ixodes ricinus* jest gatunkiem kleszcza, który jest najczęstszym rezerwuarem i wektorem licznych mikroorganizmów wywołujących choroby ludzi. Przenosi on między innymi bakterie z gatunków: *Anaplasma phagocytophilum* i *Borrelia burgdorferi*. W artykule zostały omówione mechanizmy infekcji *Borrelia burgdorferi* i *Anaplasma phagocytophilum* zarówno kleszcza, ale także zwierząt i ludzi. Obydwa omawiane mikroorganizmy wykształciły wiele cech i mechanizmów przystosowawczych do środowiska, a także mechanizmów obronnych przed odpowiedzią immunologiczną organizmu. Poznanie biologii kleszczy, funkcji białek wytwarzanych przez kleszcze i patogenne mikroorganizmy stanowi klucz w opracowaniu skutecznych metod leczenia i profilaktyki boreliozy i anaplazmozy.

Słowa kluczowe: mechanizmy infekcji, *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, kleszcze

ABSTRAKT

Tick-borne diseases are transmission diseases belonging to the group of zoonoses but carried by ticks. These diseases are a major public health problem but also a problem for groups occupationally exposed to tick bites. *Ixodes ricinus* is a species of ticks which is the most common reservoir and the vector of a large number of microorganisms pathogenic to humans. It transfers, among others, bacteria of the species: *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi*. The article discusses the mechanisms of infection with *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* for both ticks as well as for animals and humans. The two microorganisms discussed have developed many characteristics and mechanisms of adaptation to the environment, as well as defense mechanisms against the body's immune response. Understanding the biology of ticks and the function of proteins produced by ticks and pathogenic microorganisms is the key in the development of effective treatments and prevention of Lyme disease and anaplasmosis.

Key words: mechanisms of infection, *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, ticks

WSTĘP

Choroby przenoszone przez kleszcze, zwane inaczej chorobami transmisyjnymi lub odkleszczowymi, należą do chorób odzwierzęcych (zoonoz) i stanowią poważny problem w grupach osób szczegól-

nie narażonych na kontakt z nimi jak: rolnicy czy leśnicy, dla których mają charakter chorób zawodowych. Kleszcze gatunku *Ixodes ricinus* są rezerwuarem i wektorem licznych wirusów, bakterii i pierwotniaków, w tym również gatunków o znaczeniu klinicznym i epidemiologicznym. Wśród mikroor-

ganizmów chorobotwórczych, przenoszonych przez kleszcze znajdują się między innymi bakterie *Borrelia burgdorferi* i *Anaplasma phagocytophilum*. Powyższe patogeny są czynnikiem etiologicznym chorób odkleszczowych, które stanowią ważny problem zdrowia publicznego – diagnostyczny, kliniczny i profilaktyczny. Bakterie te wykształciły wiele mechanizmów przystosowawczych umożliwiających im przeżycie i namnażanie w komórce zarówno kleszcza jak i kęgowca. W artykule tym zostaną omówione mechanizmy infekcji *Borrelia burgdorferi* i *Anaplasma phagocytophilum*.

ZAKAŻENIE KLESZCZA PATOGENĄ BAKTERIĄ

Kleszcze są nosicielami wielu patogennych mikroorganizmów dla których odgrywają ważną rolę w kolonizowaniu nowych organizmów. Larwa kleszcza nabywa bakterii *A. phagocytophilum* lub/i *B. burgdorferi* podczas żerowania na zainfekowanych małych zwierzętach, np. gryzoniach. Kleszcze pozostają zakażone podczas okresu linienia. Nimfy mogą następnie przekazać krętki do innych ssaków, w tym kęgowców, ptaków i ludzi. Nimfy potem przechodzą okres linienia i stają się dorosłymi osobnikami, które mogą również przekazać krętki swoim żywicielom. Dorosłe samice kleszczy składają jaja, te nie są zakażone *B. burgdorferi*. Kleszcz może zostać zainfekowany na każdym etapie swojego życia. *Borrelia* i *Anaplasma* utrzymują się w organizmie kleszcza transstadialnie (przez wszystkie stadia rozwoju), natomiast nie wykazano ich przekazywania transowarialnego (przez składanie jaj). W związku z tym do utrzymania się tych bakterii w środowisku konieczne jest infekowanie kęgowców, będących źródłem zakażenia kolejnych pokoleń kleszczy [1,2].

Charakterystyka *Anaplasma phagocytophilum* i *Borrelia burgdorferi*

Do zakażenia ludzi *Anaplasma phagocytophilum* i *Borrelia burgdorferi* najczęściej dochodzi w wyniku transmisji tych patogenów po ukłuciu przez zainfekowanego kleszcza z rodzaju *Ixodes* (*I. ricinus*, *I. pacificus*, *I. scapularis*, *I. persulcatus*) [3].

Zasięg geograficzny występowania *A. phagocytophilum* i *B. burgdorferi* obejmuje obszary Ameryki Północnej, Europy i Azji. Tak szerokie rozpowszechnienie może mieć związek z rozprzestrzenianiem się drobnoustrojów dzięki ptakom przenoszącym na duże odległości zakażone kleszcze. Jednocześnie wspólny rezerwuar i wektor powoduje, że *Anaplasma* często współwystępuje na tych samych terenach

endemicznych co *Borrelia*. Na terenie Europy występują głównie trzy gatunki *Borrelia*: *B. afzelii*, *B. burgdorferi sensu stricto* i *B. garinii* [4].

Transstadialne utrzymywanie się drobnoustrojów w organizmie kleszcza, pozwalające na szersze rozprzestrzenianie się w środowisku, oznacza konieczność infekowania kęgowców, będących źródłem zakażenia kolejnych pokoleń kleszczy. Za główny rezerwuar *A. phagocytophilum* i *B. burgdorferi* uważa się więc dzikie zwierzęta kopytne (jelenie, sarny itp.) oraz gryznie (myszy, ryjówki, nornice), przy czym rolę tę mogą odgrywać także owce. Z kolei konie, kozy, psy (jak również ludzie) prawdopodobnie zakażane są przypadkowo i nie ma to związku z dalszym rozprzestrzenianiem się infekcji. Możliwe, aczkolwiek bardzo rzadkie, są przypadki transmisji drobnoustroju przez łożysko, a także na drodze transfuzji krwi. Nie wyklucza się również infekcji spowodowanych bezpośrednim kontaktem z krwią zakażonych zwierząt [2, 5].

Szczyt zakażeń przypada na okres maj – lipiec, najczęstszym wektorem zakażenia są nimfy, rzadziej dorosłe kleszcze. Ryzyko zachorowania po kontakcie z larwą kleszcza nie istnieje, co wynika z braku efektywnej transmisji transowarialnej tych bakterii. Doświadczenia na zwierzętach sugerują, że do efektywnego zakażenia konieczny jest dość długi okres przebywania kleszcza na skórze – prawdopodobnie ponad 30 godzin [6].

Anaplasma phagocytophilum jest Gram ujemną bakterią, powoduje wiele chorób wśród licznych gatunków zwierząt oraz ludzi. Jest przyczyną kleszczowej gorączki u przeżuwaczy (TBF) i granulocytarnej anaplazmozy u ludzi (HGA), koni i psów. TBF u owiec stała się jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób odkleszczowych w niektórych regionach Europy. *A. phagocytophilum* modyfikuje podczas infekcji ekspresję genów gospodarza i odpowiedzi immunologicznej. Ponadto częstość zachorowań na HGA i ryzyko wyraźnie cięższego przebiegu choroby znacznie wzrasta u osób starszych i z upośledzonymi czynnościami układu immunologicznego. Do objawów HGA (*Human Granulocytic Anaplasmosis*) należą głównie gorączka, ból głowy, bóle mięśniowe, dreszcze, leukopenia, niedokrwistość i trombocytopenia. Patogeneza HGA jest słabo poznana, jednak z pośród wielu objawów można stwierdzić również, że zakażenie *A. phagocytophilum* wpływa na produkcję cytokin u pacjenta [7].

Borelioza z Lyme jest chorobą wywołaną przez infekcję krętkami *Borrelia sensu lato*. Najczęściej wektorem boreliozy są kleszcze gatunku *Ixodes ricinus* [2]. Borelioza jest wieloukładową chorobą zapalną. Jedynym jej objawem patognomicznym

jest wczesna zmiana skórna- rumień wędrujący, po której w ciągu tygodni lub miesięcy mogą wystąpić zaburzenia neurologiczne czy pracy serca, a także dolegliwości mięśniowo-stawowe. Rzadko dochodzi do zajęcia innych narządów. Wszystkie stadia LD (*Lyme disease*) odpowiadają na właściwie dobraną antybiotykoterapię, ale leczenie choroby we wczesnym okresie jest najbardziej efektywne. Polska prawie w całości należy do regionów endemicznych tej choroby. Borelioza należy do chorób odzwierzęcych (zoonoz), których rezerwuarem są zwierzęta kręgowce dzikie i domowe, natomiast kleszcze są zarówno ich rezerwuarem jak i wektorem, czyli przenosicielem. Borelioza z Lyme jest wywoływana przez krętki *Borrelia* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* i *Borrelia afzelii*). *B. burgdorferi sensu stricto* został połączony z zapaleniem stawów, podczas gdy *B. garinii* jest często związany z neuroboreliozą, a *B. afzelii* ze znakami dermatologicznymi [8, 9]. W Europie występują także inne gatunki *Borrelia*: *B. valaisiana* i *B. lusitaniae*, których wektorem jest również *Ixodes ricinus*. Obydwa te gatunki powiązane są z występowaniem objawów chorobowych w postaci rumienia wędrującego [10]. W Niemczech wykryto niedawno także inny gatunek *Borrelia*: *Borrelia spielmanii* sp. nov [11].

Mechanizm wewnątrzkomórkowej infekcji *Anaplasma phagocytophilum*

Anaplasma phagocytophilum należy do obligatoryjnych, wewnątrzkomórkowych patogenów atakujących wielojądrzaste leukocyty krwi, stąd też głównym miejscem jej bytowania w zakażonym organizmie są neutrofile. Drobnoustrój ten wiąże się do fukozylowanych lub sjałowanych białek występujących na powierzchni granulocytów – skuteczną adhezję do komórek zapewnia mu m.in. białko Msp2, które łącząc się z odpowiednim ligandem, tj. cząsteczką PSGL-1 (CD162), ułatwia tym samym przedostanie się bakterii na drodze endocytozy do wnętrza granulocytów. Następnie, unikając zniszczenia przez mechanizmy obronne gospodarza, bakterie namnażają się w obrębie powstałych wakuoli, skąd czerpią niezbędne do życia substancje odżywcze, tworząc charakterystyczne skupiska tzw. morule, z których ostatecznie zostają ponownie uwolnione do osocza [12].

Zakażenie dotyczy nie tylko leukocytów krwi krążącej, ale też szpiku kostnego, w którym u części chorych występują zmiany o charakterze ziarniniaków. W zajętych histopatologicznie tkankach stwierdza się okołonaczyniowo i w ścianach naczyń krwionośnych, nacieki z komórek jednojądrzastych. U wszystkich gatunków ssaków zakażenie wiąże się

z immunosupresją i silnym odczynem gorączkowym. U owiec zakażonych przez *A. phagocytophilum* obserwuje się limfopenię z deficytem limfocytów B: CD4+ i CD8+, neutropenię, upośledzenie procesów fagocytozy i niszczenia drobnoustrojów przez neutrofile oraz upośledzoną reakcję limfocytów na mitogeny. Leukopenia i trombocytopenia należą do typowych nieprawidłowości w przebiegu zakażenia *A. phagocytophilum*, przy czym trombocytopenia może być skutkiem zakażenia megakariocytów szpiku [13].

Możliwość przeżycia wewnątrz komórek gospodarza *A. phagocytophilum* zawdzięcza zdolnościom upośledzania normalnego funkcjonowania neutrofilów, a więc każdego z etapów procesu fagocytozy i niszczenia drobnoustrojów. Ponadto zakażenie *A. phagocytophilum* w warunkach *in vitro* hamuje podziały komórkowe i zwiększa prawdopodobieństwo wejścia leukocytów na drogę prowadzącą do apoptozy. Nieprawidłowości hematologiczne i immunologiczne w anaplazmie mogą być związane z zaburzoną syntezą cytokin. W hodowlach komórkowych zakażonych HGE obserwowano intensywną syntezę chemokin o działaniu chemotaktycznym i hamującym hemopoezę (interleukiny 8, makrofagowej proteiny zapalnej MIP-1 α i monocytarnej proteiny chemotaktycznej MCP-1), przy zaskakującym braku syntezy najważniejszych cytokin prozapalnych (interleukiny 1 i 6 oraz czynnika martwicy nowotworów TNF- α). Synteza substancji z grupy chemokin przez zakażone komórki szpiku może wywierać miejscowo silny efekt mielosupresyjny; ponadto zjawisko to, powodując napływ leukocytów do miejsc infekcji, może ułatwiać anaplazmie zakażenie kolejnych komórek gospodarza [14].

Kleszcz jest niezbędnym wektorem rozprzestrzeniania i bytowania *A. phagocytophilum*. Po zainfekowaniu komórek kleszcza przez *A. phagocytophilum*, patogen ten wywołuje w nich olbrzymie zmiany morfologiczne, między innymi zmieniając stosunek mikrofilamentów komórkowych budujących cytoskielet: G-actin/F-actin. Mikrofilamenty pośredniczą w fosforylacji aktyny, zależnej od kinazy aktynowej p21 (IPAK1). Co ciekawe, fosforylacja aktyny przemieszcza się do jąder komórek kleszcza, zwiększa wiązanie TATA box białka polimerazy RNA II (RNAPII), oraz selektywnie promuje ekspresję *salp16*, genu kluczowego dla przetrwania *A. phagocytophilum*. Białko *salp 16* jest wytwarzane przez gruczoły ślinowe *Ixodes scapularis*. Podczas gdy kleszcz wkłuwają się w ssaka w celu pożywienia się krwią białko *salp 16* umożliwia przemieszczenie się *A. phagocytophilum* z jelit, gdzie zwykle bytują, do gruczołów ślinowych [15].

Infekcja *A. phagocytophilum* zwiększa ekspresję 1,3-fukozylotransferazy w kleszczach i wycisza geny odpowiedzialne za redukcję kolonizacji kleszczy. Nabywanie, a nie transmisja bakterii *A. phagocytophilum* jest hamowane podczas odżywiania kleszcza kiedy wyciszeniu ulega ekspresja α 1,3-fukozylotransferazy. Wtedy *A. phagocytophilum* używa α 1,3-fukozy do kolonizacji zarówno kleszcza jak i komórek ssaka [16].

Kleszcze w ciągu całego życia znoszą ekstremalnie trudne warunki (okresy głodu, skrajne temperatury). Okazuje się, że obecność *A. phagocytophilum* zwiększa zdolność przetrwania kleszczy w zimie. Ze względu na to, że przetrwanie kleszczy zależy od *A. phagocytophilum*, bakteria ta jest uważana za „fakultatywny symbiont” dla kleszczy. Ogólnie, *A. phagocytophilum* moduluje komórki kleszczy, infekcja nie szkodzi im, prawdopodobnie dlatego, że szczególnie długotrwałe przeżycie zainfekowanych kleszczy jest korzystne dla *A. phagocytophilum*, która może utrzymywać się w przyrodzie i rozpowszechniać [17].

Mechanizm wewnątrzkomórkowej infekcji *Borrelia burgdorferi*

B. burgdorferi opracowała mechanizmy przetrwania zarówno podczas żywienia się krwią stawonogów jak i kęgowców. Selektywnemu działaniu podlegają niektóre geny w zależności od środowiska. Niektóre z tych produktów genowych mają bezpośrednie oddziaływanie z białkami kleszczy, inne wiążą się lub współdziałają z białkami gospodarza. Zarówno białka kleszczy i białka *Borrelia* wpływające na udaną infekcję stanowią potencjalnych kandydatów na szczepionki.

Ślina kleszczy posiada silne właściwości immunomodulujące, co często jest wykorzystywane przez patogeny, które dzięki tym właściwościom zwiększają swoją patogenność i unikają odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Zawarte w ekstraktach z gruczołów ślinowych kleszcza białka śliny Salp15 hamują *in vitro* proces zapalenia w komórkach keratynocytów wywołanego przez *Borrelia burgdorferi sensu stricto* lub lipoproteinę (*outer surface lipoprotein*) *Borrelia*-OspC. Chemokiny (interleukina-8- IL-8), przeciwbakteryjne peptydy (defensyny, katelicyny i RNaza 7) ulegały zmniejszonej ekspresji. Antymikrobiologiczne peptydy (*Antimicrobial peptides* – AMPs) hamują przejściowo ruchliwość bakterii, ale nie zabijają ich w badaniach *in vitro*. Wnioskując ślina kleszczy wpływa na właściwości chemotaktyczne chemokin i komórek odpornościowych. AMPs są mediatorami mobilizującymi komórki prezentujące antygen. Hamowanie przez czynniki za-

warte w ślinie kleszczy wrodzonej odporności skóry i migracji komórek odpornościowych do miejsca ukłucia kleszcza zapewnia korzystne warunki dla *Borrelia*. Bakteria może namnożyć się, a następnie rozprzestrzenia się do docelowych narządów, w tym stawów, serca i ośrodkowego układu nerwowego. W badaniach modelowych wstrzyknięcie *Borrelia* wraz z ekstraktem gruczołów ślinowych kleszcza powoduje zwiększone rozprzestrzenianie i liczbę bakterii w organizmie myszy. Ślina kleszcza pozwala mu na modulowanie odpowiedzi immunologicznej organizmu ssaczego podczas okresu żerowania trwającego od 3 do 10 dni [18, 19].

Po przedostaniu się do komórki zwierzęcia lub człowieka pierwszą przeszkodą *B. burgdorferi* jest wrodzony system immunologiczny. Kluczowa linia obrony wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przed inwazją mikroorganizmów jest kaskada dopełniacza, składająca się z ścieżek: klasycznej, lektynowej i alternatywnej. Czynnikiem dopełniacza C3 zostaje rozszczepiony dzięki C3 konwertazie dając C3A i C3b. Wiązanie C3b do powierzchni mikroorganizmów skutkuje fagocytozą. Frakcja C3b może wiązać C5, co jest pierwszym krokiem w tworzeniu kompleksu ataku błony (*membrane attack complex* – MAC). Formacja MAC na powierzchni mikroorganizmu powoduje lizę jego komórki. *B. burgdorferi* wykorzystuje uzupełnienie regulacji-nabywa białka powierzchniowe (CRASP) i Osp E/F (białka Erp) posiadające zdolność wiązania czynnika H lub FHL (*factor-H-like*), co w konsekwencji prowadzi do zahamowania działalności dopełniacza [20–22]. Czynnikiem H (FH) jest istotnym regulatorem alternatywnej ścieżki kaskady dopełniacza. FH działa jako kofaktor konwertazy C3, przyspieszając rozszczepienie C3b [23, 24]. Wiązania FH miejscowo do powierzchni komórki hamuje aktywację dopełniacza i zwiększa wydajność cięcia C3b, zmniejszając w ten sposób opsonizację i fagocytozę [24]. FH *B. burgdorferi* wiąże białka obejmujące: OspE (BBL39, BBN38 i BBP38/CRASPs3-5), CSPA (BBA68 /CRASP-1) i CspZ (BBH06/CRASP-2) [22, 25]. Analiza odpowiedzi immunologicznej na CspZ w doświadczalnej infekcji u myszy wykazała, że przeciwciała swoiste CspZ wytworzono już w 2 tygodniu zakażenia. Jednakże, odpowiedź przeciwciał na CspZ u ludzi była zróżnicowana, co jest spowodowane między innymi występowaniem wielu ortologów CspZ [26].

Zdolność do hamowania dopełniacza różni się pomiędzy różnymi gatunkami *Borrelia*. Ponadto białka Erp mają różne względne powinowactwa do czynnika H oraz od różnych potencjalnych gospodarzy zwierzęcych. Na początku infekcji *B. burgdorferi*, ekspresji podlegają tylko niektóre geny, któ-

re mogą być ważne dla przetrwania. Badania wykazały, że z około 116 genów kodujących lipoproteiny, które u *B. burgdorferi* podlegają ekspresji na początku infekcji, poniżej 40 z nich podlega dalszej ekspresji na kilka tygodni po zakażeniu [27].

Ustalono, że *B. burgdorferi* po rozprzestrzenieniu się infekcji musi oszukiwać układ odpornościowy gospodarza. Jednym z mechanizmów, które mogą być ważne w immunologicznym oszustwie są rekombinacje w głównym, zmiennym locus: *protein-like sequence* (vls) [28]. Locus vls składa się z podlegających ekspresji VlsE lipoprotein, a w wyniku zmian w regionach zmiennych vls powodują zaburzenia antygenowości, co stanowi solidną ochronę [29].

Outer surface proteins: OspA i/lub OspB odgrywają ważną rolę w trwałości krętka w wektorze kleszczowym. Badania zidentyfikowały u kleszczy receptor dla OspA (TROSPA- tick receptor for OspA). TROSPA został wykryty w dużej ilości w jelitach larwy kleszczy i nimfy oraz w mniejszym stopniu w jelicie dorosłych kleszczy. W zainfekowanych nimfach obserwuje się znacznie większe ilości TROSPA, niż u niezakażonych kleszczy. Może to być korzystne, bo krętek pobudza kleszcza do wytwarzania wysokiego poziomu TROSPA, co pozwala na długie utrzymanie się w jelicie kleszcza podczas długiej przerwy między jego kolejnymi ukłuciami. Przed ukłuciem kleszcza, bakterie produkują głównie OspA, który działa jako ligand dla receptora jelita kleszcza TROSPA [30]. Po rozpoczęciu żerowania kleszcza na ciele gospodarza, krętki znajdujące się w jelitach migrują do gruczołów ślinowych. Podczas migracji, komórki *Borrelia* zmniejszają ekspresję OspA, natomiast ekspresja OspC jest zwiększana. Dwa do trzech dni po wkłuciu się kleszcza w ciało gospodarza, krętki obecne w gruczołach ślinowych są wprowadzane do komórek ciała kręgowca. OspC jest niezbędne do transmisji *Borrelia* z kleszcza do komórek gospodarza, do namnożenia i rozpowszechnienia *Borrelia* w komórkach kręgowca [31].

Ekspresja OspA jest regulowana w jelitach kleszcza, krętki produkują OspC podczas migracji do gruczołów ślinowych i podczas początkowych etapów infekowania ssaków. Krętek zwiększa ekspresję niektórych genów kleszcza, z których salp15, koduje 15 kDa białko ślinianek indukowane podczas aktu odżywiania. Salp15 hamuje aktywację limfocytów T przez wiązanie do koreceptora CD4 na powierzchni limfocytów T [32]. Ostatnie badanie wykazały, że Salp15 także współdziała z *B. burgdorferi* wiążąc się z OspC [33]. To wiązanie chroni krętka przed przeciwciałami. Charakter i zwiększenie poziomu Salp15 może być korzystne zarówno dla no-

siciela i krętków, ponieważ kleszcz może wykorzystać Salp15 w immunosupresji [34]. Autorzy wykazali, że nowo zidentyfikowane białka śliny Salp15 IRIC-1 wiążą się z OspC *B. burgdorferi*, chroniąc krętka przed przeciwciałami gospodarza [35].

Szczepionka przeciwko Salp15 mogłaby hamować lub zmniejszyć transmisję patogenu z kleszcza do gospodarza na dwa różne sposoby. Przeciwciała Salp15 mogłyby neutralizować immunosupresyjne działanie Salp15 i w ten sposób upośledzać powstawanie obrzęku, przez co układ kleszcz-gospodarz-patogen stanowiłby bardziej wrogie otoczenie zarówno dla kleszcza i *B. burgdorferi*. Ponadto, przeciwciała przeciw Salp15 mogą wiązać Salp15, który uprzednio związany został przez OspC na powierzchni *B. burgdorferi* w gruczołach ślinowych kleszczy i w ten sposób zwiększa się fagocytoza w komórkach odpornościowych gospodarza [36].

PODSUMOWANIE

Zarówno *Borrelia burgdorferi* i *Anaplasma phagocytophilum* wykształciły wiele cech i czynników przystosowawczych do środowiska komórek kleszcza i komórek kręgowców. Ich mechanizmy infekcji są dość skomplikowane, ale umożliwiają tym bakteriom efektywne zakażenie zarówno kolejnych pokoleń kleszczy i ich licznych żywicieli. *B. burgdorferi* i *A. phagocytophilum* podczas infekcji korzystają także z substancji obecnych w ślinie kleszczy jak białka salp15 i salp16, aby uchronić się przed odpowiedzią immunologiczną ze strony gospodarza.

Zrozumienie biologii kleszczy, funkcji białek wytwarzanych zarówno przez kleszcze jak i przez bakterie patogenne *Borrelia burgdorferi* i *Anaplasma phagocytophilum* jest kluczowe dla rozwoju profilaktyki i leczenia oraz powstania skutecznych szczepionek przeciwko boreliozie i anaplazmozie.

PIŚMIENICTWO

- [1] Bakken J.S., Dumler J.S.: Human granulocytic ehrlichiosis. Clin Infect Dis 2000; 31: 554-560.
- [2] Wang G, van Dam A.P., Schwartz I. i wsp.: Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. Clin. Microbiol. 1999; 12(4): 633-653.
- [3] Ohashi, N., Inayoshi M., Kitamura K. i wsp.: *Anaplasma phagocytophilum*-infected ticks, Japan. Emerg. Infect. Dis. 2005; 11: 1780-1783.
- [4] Stańczak J., Kubica-Biernat B., Racewicz M., et al.: Detection of three genospecies of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks collected in different regions of Poland. Int. J. Med. Microbiol 2000; 290: 559-566.

- [5] Skarpédínsson S., Sogaard P., Pedersen C.: Seroprevalence of human granulocytic ehrlichiosis in high-risk groups in Denmark. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 206–210.
- [6] Katavolos P., Armstrong P.M., Dawson J.E. i wsp.: Duration of tick attachment for transmission of granulocytic ehrlichiosis. *J Infect Dis* 1998; 177: 1422–1425.
- [7] Carlyon J.A., Fikrig E.: Invasion and survival strategies of *Anaplasma phagocytophilum*. *Cell Microbiol.* 2003; 5(11): 743–754.
- [8] Steere A. C., Coburn J., Glickstein L.: The emergence of Lyme disease. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 1093–1101.
- [9] Steere A.C.: Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 115–125.
- [10] Wodecka B., Skotarczak B.: First isolation of *Borrelia lusitanae* DNA from *Ixodes ricinus* ticks in Poland. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2005; 37(1): 27–34.
- [11] Volker Fingerle V., Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljić E., et al.: Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *International Journal of Medical Microbiology.* 2008; 298(3–4): 279–290.
- [12] Ogden N.H., Woldehiwet Z., Hart C.A.: Granulocytic ehrlichiosis: an emerging or rediscovered tick-borne disease? *J Med Microbiol* 1998; 47: 475–482.
- [13] Grant A.C., Hunter S., Partin C.W.: A case of acute monocytic ehrlichiosis with prominent neurologic signs. *Neurology* 1997; 48: 1619–1623.
- [14] Klein M.B., Hu S., Chao C.C. i wsp.: The agent of human granulocytic ehrlichiosis induces the production of myeloid-suppressing chemokines without induction of proinflammatory cytokines. *J Infect Dis* 2000; 182: 200–205.
- [15] Sultana, H., Neelakanta G., Kantor F.S. i wsp.: *Anaplasma phagocytophilum* induces actin phosphorylation to selectively regulate gene transcription in *Ixodes scapularis* ticks. *J. Exp. Med.* 2010; 207: 1727–1743.
- [16] Pedra, J.H., Narasimhan S., Rendić D. I. i wsp.: Fucosylation enhances colonization of ticks by *Anaplasma phagocytophilum*. *Cell. Microbiol.* 2010; 12: 1222–1234.
- [17] Neelakanta, G., Sultana H., Fish D. i wsp.: *Anaplasma phagocytophilum* induces *Ixodes scapularis* ticks to express an antifreeze glycoprotein gene that enhances their survival in the cold. *J. Clin. Invest.* 2010; 120: 3179–3190.
- [18] Fikrig, E., Narasimhan S.: *Borrelia burgdorferi*—traveling incognito? *Microbes Infect.* 2006; 8: 1390–1399.
- [19] 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.
- [20] Kraiczy P., Skerka C., Kirschfink M. i wsp.: Immune evasion of *Borrelia burgdorferi* by acquisition of human complement regulators FHL-1/reconectin and Factor H. *Eur. J. Immunol.* 2001; 31: 1674–1684.
- [21] Hellwage J., Meri T., Heikkilä T. i wsp.: The complement regulator factor H binds to the surface protein OspE of *Borrelia burgdorferi*. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 8427–8435.
- [22] Alitalo A., Meri T., Lankinen H. i wsp.: Complement inhibitor factor H binding to Lyme disease spirochetes is mediated by inducible expression of multiple plasmid-encoded outer surface protein E paralogs. *J. Immunol.* 2002; 169: 3847–3853.
- [23] Grosskinsky S., Schott M., Brenner C., i wsp.: *Borrelia recurrentis* employs a novel multifunctional surface protein with anti-complement, anti-opsonic and invasive potential to escape innate immunity. *PLoS ONE* 2009; 4(3): e4858.
- [24] Walport M.J.: Complement—first of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1058–1066.
- [25] McDowell J.V., Tran E., Hamilton D., i wsp.: Analysis of the ability of spirochete species associated with relapsing fever, avian borreliosis, and epizootic bovine abortion to bind factor H and cleave c3b. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 3905–3910.
- [26] Rogers E.A., Abdunnur S.V., McDowell J.V. i wsp.: Comparative analysis of the properties and ligand binding characteristics of cspz, a factor h binding protein, derived from *Borrelia burgdorferi* isolates of human origin. *Infection and Immunity*, 2009; 77(10): 4396–4405.
- [27] Liang F.T., Nelson F.K., Fikrig E.: Molecular adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the murine host. *J. Exp. Med.* 2002; 196: 275–280.
- [28] Anguita J., Thomas V., Samanta S. i wsp.: *Borrelia burgdorferi*-induced inflammation facilitates spirochete adaptation and variable major protein-like sequence locus recombination. *J. Immunol.* 2001; 167: 3383–3390.
- [29] Narasimhan S., Caimano M.J., Liang F.T. i wsp.: *Borrelia burgdorferi* transcriptome in the central nervous system of non-human primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003; 100: 15953–15958.
- [30] Pal U., Li X., Wang T. i wsp.: TROSPA, an *Ixodes scapularis* receptor for *Borrelia burgdorferi*. *Cell* 2004; 119: 457–468.
- [31] Grimm D., Tilly K., Byram R. i wsp.: Outer-surface protein C of the Lyme disease spirochete: a protein induced in ticks for infection of mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004; 101: 3142–3147.
- [32] Garg R., Juncadella I.J., Ramamoorthi N., i wsp.: Cutting edge: CD4 is the receptor for the tick saliva immunosuppressor, Salp15. *J. Immunol.* 2006; 177: 6579–6583.
- [33] Ramamoorthi N., Narasimhan S., Pal U. i wsp.: The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Nature* 2005; 436: 573–577.
- [34] Hovius J.W., Ramamoorthi N., Veer C.V. i wsp.: Identification of Salp15 homologues in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007; 7: 296–303.
- [35] Hovius J.W., Schuijt T.J., de Groot K.A. i wsp.: Preferential Protection of *Borrelia burgdorferi* Sensus Stricto by a Salp15 Homologue in *Ixodes ricinus* Saliva. *The Journal of Infectious Diseases*, 2008; 198: 1–9.
- [36] Hovius J.W., van Dam A.P., Fikrig E.: Tick–host–pathogen interactions in Lyme borreliosis. *TRENDS in Parasitology* 2007; 23(9): 434–438.

Adres do korespondencji:

Paula Wróblewska

Zakład Fizyko-Chemicznych Zagrożeń Zdrowotnych
i Ekologii

Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie,
ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin

tel. 81 71 84 548

email: wroblewska.paula88@gmail.com