

Überleben im humanen Wirt: Wie sich Borrelien der Immunabwehr entziehen

Peter Kraiczky

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/M.

Einleitung

Borrelien sind spiralförmig gewundene, unter mikroaerophilen Bedingungen wachsende, gramnegative Bakterien, die taxonomisch der Familie der *Spirochaetaceae* zugeordnet werden. Die Gattung *Borrelia* erhielt ihren Namen nach dem französischen Mikrobiologen Adèmee Borrel (1867-1936) und die Speziesbezeichnung nach Willy Burgdorfer, dem 1982 gemeinsam mit Alan Barbour die Kultivierung von Spirochäten aus dem Mitteldarm einer Zecke gelang (1). Mittlerweile werden insgesamt 18 verschiedene Genospezies innerhalb des *Borrelia burgdorferi sensu lato*-Komplexes differenziert (2, 3) (Tabelle 1). Nach aktuellem Wissensstand gelten in Deutschland die Genospezies *B. burgdorferi sensu stricto* (im Folgenden als *B. burgdorferi* bezeichnet), *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* sowie *B. bavariensis* (früher als *B. garinii* OspA Serotyp 4 bezeichnet) als bestätigte Erreger der Borreliose. Ein humanpathogenes Potenzial wird derzeit für die beiden Genospezies *B. valaisiana* und *B. lusitaniae* diskutiert (4).

Das geographische Verbreitungsgebiet von Borrelien ist direkt korreliert mit dem Vorkommen ihres Vektors, vor allem Zecken der Gattung *Ixodes* und erstreckt sich von

der gemäßigten Klimazone der nördlichen Hemisphäre Nordamerikas über Europa bis nach Asien (40-60° Breitengrad) (5). In Europa stellen die Schildzecke *Ixodes ricinus* („Gemeiner Holzbock“) und die Igelzecke *I. hexagonus* die Hauptvektoren für die Borrelien dar. In Abhängigkeit des Verbreitungsgebietes werden Borrelien in Osteuropa und Asien überwiegend von *I. persulcatus*, in Nordamerika von *I. scapularis* (Nord- und Südosten der USA) und *I. pacificus* (Westküste Nordamerikas) übertragen. Die Zecken bevorzugen Standorte mit hoher Luftfeuchtigkeit und gemäßigten Temperaturen und sind bis in Höhen von ca. 2000m über N.N. beheimatet. Ideale Biotope sind Ausläufer von Wäldern, Lichtungen oder Wegränder in geschlossenem Laub- und Mischwald, wo sich ihre Wirte, vornehmlich Kleinnager, Vögel, kleinere und größere Säugetiere aufhalten. Um sich von ihrem Wirt abstreifen zu lassen, klettern Zecken bis ca. 1,5m Höhe an geeignete Pflanzen hoch. Zur Ortung kompetenter Wirte dient das Haller'sche Sinnesorgan, welches als Chemorezeptor auf CO₂, Ammoniak, Butter- und Milchsäure sowie thermische und physikalische Reize reagiert. Der Mensch ist innerhalb des Infektionszyklus und der weiteren Verbreitung des Erregers jedoch nicht als kompetenter Reservoirwirt anzusehen (6, 7).

Tabelle 1: *Borrelia* spp.: Pathogenität, Verbreitungsgebiet und Reservoirwirte

Genospezies	Pathogenität	Verbreitungsgebiet	Reservoirwirt
<i>B. burgdorferi</i> s. s.	humanpathogen	Europa und USA	Nagetiere
<i>B. afzelii</i>	humanpathogen	Europa und Ostasien	Nagetiere
<i>B. garinii</i>	humanpathogen	Europa und Ostasien	Vögel
<i>B. spielmanii</i>	humanpathogen	Europa	Gartenschläfer, Igel, Haselmaus, Fuchs
<i>B. bavariensis</i>	humanpathogen	Europa	Nagetiere
<i>B. lusitaniae</i>	ungeklärt	Europa	Eidechsen, Vögel
<i>B. valaisiana</i>	ungeklärt	Europa und Ostasien	Vögel
<i>B. japonica</i>	apathogen	Japan	Nagetiere
<i>B. tanukii</i>	apathogen	Japan	Wald-, Wühlmäuse
<i>B. turdi</i>	apathogen	Japan	Nagetiere
<i>B. sinica</i>	apathogen	China	Nagetiere
<i>B. yangtze</i>	ungeklärt	China	Nagetiere
<i>B. andersonii</i>	apathogen	USA	Kaninchen
<i>B. bissettii</i>	ungeklärt	USA	Nagetiere, Vögel
<i>B. californiensis</i>	ungeklärt	USA	Nagetiere
<i>B. carolinensis</i>	ungeklärt	USA	Nagetiere
<i>B. americana</i>	ungeklärt	USA	Nagetiere
<i>B. kurtenbachii</i>	ungeklärt	USA	Nagetiere

Zecken als hämatophage Ektoparasiten sind auf das Saugen von Blut angewiesen. Als Zeiträume der höchsten Zeckenaktivität gelten die Monate März bis Oktober mit einem Gipfel im Juni bis August. Für jedes der drei Entwicklungsstadien (Larve, Nymphe, adulte Zecke) benötigen sie jeweils eine Blutmahlzeit, bei der die Spirochäten auf den entsprechenden Wirt übertragen werden. Untersuchungen mit infizierten Mäusen zeigten, dass das Übertragungsrisiko mit Dauer des Saugaktes korreliert, wobei eine Übertragung der Borrelien frühestens nach 12h, überwiegend jedoch nach 48 bis 72h erfolgt (8, 9). Deshalb ist innerhalb der ersten 24h nach Zeckenstich mit einem geringen, jedoch nicht vollständig auszuschließenden Infektionsrisiko zu rechnen.

In Deutschland stellt die Borreliose mit einer jährlichen Inzidenz von 25 bis 100 Fälle pro 100.000 Einwohner (20.000 - 80.000 Neuinfektionen pro Jahr) die häufigste Zecken-übertragene Zooanthroponose dar (10). Das potentielle Infektionsrisiko schwankt in Abhängigkeit von der regionalen Durchseuchung der mit Borrelien infizierten Zecken zwischen 10 bis 30%. Nach einem Zeckenstich verläuft bei mehr als 25% der gestochenen Personen die Infektion klinisch inapparent; eine spontane Ausheilung ohne weitere Organmanifestationen lässt sich bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Erythema migrans beobachten. Durch eine frühe Antibiotikatherapie erkranken heutzutage weniger Patienten an Spätmanifestationen, die sich in Form einer Arthritis und Neuroborreliose darstellen. Chronische Manifestationen (z.B. Acrodermatitis chronica atrophicans) sowie internistische (Karditis) oder ophthalmologische Manifestationen (Chorioretinitis, Konjunktivitis) sind im Vergleich zum Erythema migrans (65-75%) äußerst selten (<2%, 0,2 - 3% bzw. 0,2%) (11).

Strategien der Immunevasion von Borrelien

Die ektoparasitische Lebensweise der Zecken sowie die Fähigkeit von Borrelien in verschiedenen Reservoirwirten zu überleben, impliziert, dass dieser Erreger in kürzester Zeit auf drastische, äußere Veränderungen reagieren muß, um sich an die jeweilige Situation in der Zecke und im Wirt zu adaptieren. Um nach Transmission der Borrelien z. T. über mehrere Jahre im humanen Wirt überleben zu können, haben Borrelien unterschiedliche Strategien der Immunevasion entwickelt (12-15). Hierbei spielen Interaktionen von Borrelien mit Speichelproteinen der Zecke oder mit humanen Serumproteinen bei der Übertragung sowie die Fähigkeit zur Antigenvariation eine wesentliche Rolle für die Dissemination und Persistenz dieses Erregers (Abb. 1). Nachfolgend werden ausgewählte Strategien der Immunevasion beschrieben, die verdeutlichen sollen, welches Repertoire an Schutzmechanismen Borrelien verfügen, um erfolgreich der angeborenen als auch der adaptiven Immunabwehr zu entkommen.

Trotz des verhältnismäßig kleinen Genoms von 1,7 Mio Basenpaaren (bestehend aus einem linearen Chromosom von ca. 950.000 bp und bis zu 21 verschiedenen linearen und zirkulären Plasmiden von ca. 650.000 bp) reagieren Borrelien auf äußere Einflüsse, wie z.B. Temperatur, pH-Wert, oxidativer Streß, Sauerstoffkonzentration durch eine koordinierte Genexpression (16-19). Diese erlaubt es den Bakterien spezifische Proteine auf ihrer Oberfläche zu präsentieren, die mit den unterschiedlichsten wirtseigenen Molekülen interagieren und das pathogene Potenzial begründen. Das Verständnis der komplexen Abläufe zwischen Wirt und Pathogen während der initialen Infektion und im Verlauf einer Borreliose ist immer noch sehr lückenhaft und bedarf intensiver Forschung.

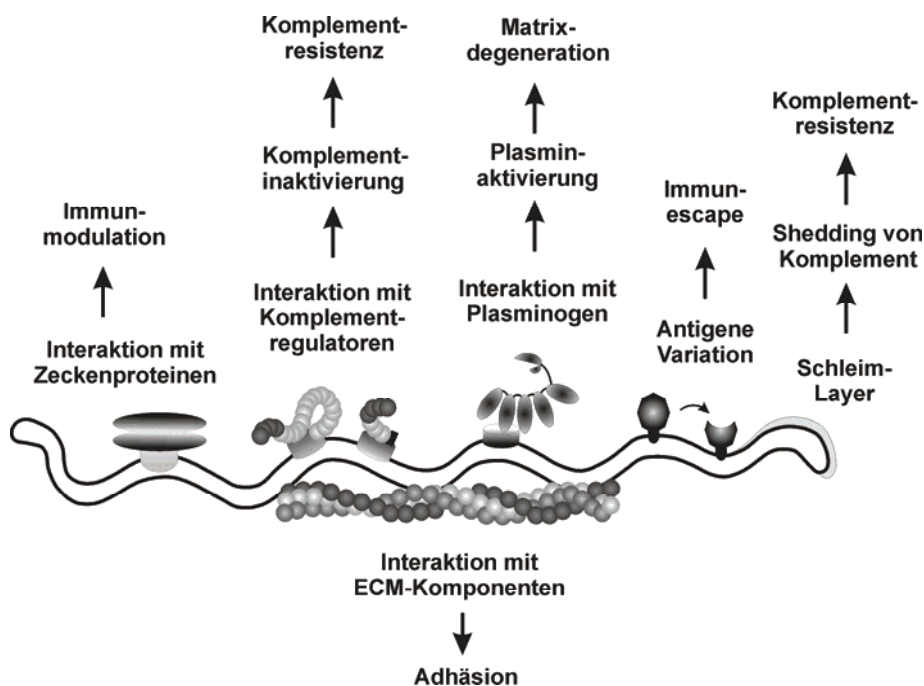


Abb. 1: Schematische Darstellung ausgewählter Immunevasionsmechanismen von Borrelien

1. Interaktion von Borrelien mit Zeckenproteinen

Der Speichel von Zecken enthält eine Vielzahl von Komponenten mit immunmodulatorischem, anti-entzündlichem, anti-hämostatischem, gerinnungshemmendem, vasodilatatorischem sowie Komplement-inhibierendem Potenzial. Sie inhibieren die Aktivierung von NK-Zellen und CD4⁺ T-Zellen, die lokale Zirkulation von Antikörpern, die Generation von Anaphylatoxinen und die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (INF γ , TNF α , IL-2, IL-4 und IL-10) oder supprimieren die T- und B-Zellproliferation (20-21). Zu den Komponenten mit spezifisch-inhibitorischen oder immunsupprimierenden Potenzial zählen Antikoagulantien die direkt mit dem fibrinolytischen System oder dem Komplementsystem interagieren. Einige dieser Substanzen werden derzeit als vielversprechende Therapeutika *in vivo* Studien ausgetestet.

Während des Saugaktes der Zecke wandern die Borrelien aus dem Zeckendarm in die Hämolymphe und gelangen schließlich in den Stechapparat (Hypostom). Um nach einem Stich und Eintritt in den Wirt geschützt zu sein, binden sie verschiedene Komponenten des Speichels an ihre Zelloberfläche. Insbesondere Salp15 spielt eine zentrale Rolle für die Protektion von Borrelien, indem es in der Frühphase der Infektion an das äußere Membranprotein OspC bindet und dadurch die Bindung von bakteriziden anti-OspC Antikörpern inhibiert (22). Als Folge dessen wird die Opsonisierung des Erregers und schlussendlich die Phagozytose bzw. die Lyse durch Komplement unterbunden. Es wäre ebenso denkbar, dass Borrelien durch Komplement-inhibierende Proteine des Zeckenspeichels geschützt werden. Die während der Blutmahlzeit kontinuierlich sekretierten, inhibitorischen Proteine würden nahe der Einstichstelle eine „Komplement-freie“ Umgebung schaffen, die es dem Erreger erlaubt, solange zu überleben, bis die Borrelien aus dem Blutgefäß über das Endothel in tiefergelegenes Gewebe eingewandert sind.

2. Interaktion von Borrelien mit Komponenten des Komplementsystems

Für einen Vektor-übertragenen Mikroorganismus ist das Überwinden der angeborenen Immunabwehr, insbesondere

re Komplement als erstes Abwehrsystem, von überlebenswichtiger Bedeutung. Dies gilt vor allem für Borrelien, die bereits im Zeckendarm als auch während der Transmission mit der unspezifischen Immunabwehr in Kontakt kommen. Dass Borrelien Komplement aktivieren, aber nicht abgetötet werden, ließ sich bereits 1988 in Versuchen mit humanen Serum zeigen (23). In Gegenwart von spezifischen anti-Borrelien Antikörpern bzw. Seren von Borreliosepatienten kann die, als „natürliche“ Komplementresistenz bezeichnende Eigenschaft, vollständig aufgehoben werden, was in einer erhöhten Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Komplement resultiert. Aus diesen Ergebnissen lässt sich jedoch kein generelles Prinzip ableiten, da Borrelien in Gegenwart von Antikörpern trotzdem überleben können. Insbesondere dann, wenn z.B. die Antikörperantwort unzureichend bzw. unspezifisch ausgeprägt ist, wie *in vitro* Untersuchungen mit Komplement-resistenten Borreliensstämmen und verschiedenen Seren von Borreliosepatienten zeigten (24). Hier spielt die ausgeprägte Heterogenität der Oberflächenproteine, wie z.B. beim stark immunogenen OspC-Protein eine große Rolle.

Die einzelnen Genospezies unterscheiden sich in ihrer „natürlichen“ Komplementresistenz deutlich voneinander. Während *B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. spielmanni*, *B. bavariensis*, *B. bissettii* und *B. japonica* durch einen Komplement-resistenten Phänotyp charakterisiert sind, weisen *B. garinii*, *B. lusitaniae*, *B. valaisiana* und *B. andersonii* einen Komplement-sensiblen Phänotyp auf (25). Nach derzeitiger Erkenntnis beruht der molekulare Mechanismus der „natürlichen“ Komplementresistenz gegenüber humanem Serum auf der Eigenschaft von resistenten Borrelien, Regulatoren des Komplementsystems an ihre Zelloberfläche zu binden (Abb. 2) (26-28). Als Regulatoren des alternativen Weges inhibieren sie die Komplementkaskade auf der Aktivierungsstufe der Komponenten C3 bzw. C5. Trotz anfänglicher Aktivierung werden die abgelagerten Komplementkomponenten durch die ebenfalls auf der Borrelienoberfläche gebundenen Regulatoren irreversibel inaktiviert. In Folge der Inaktivierung sind die Borrelien vor Bakteriolyse geschützt und werden gleichzeitig nicht mehr durch das angeborene Immunsystem als „fremd“ erkannt (Abb. 2) (29, 30).

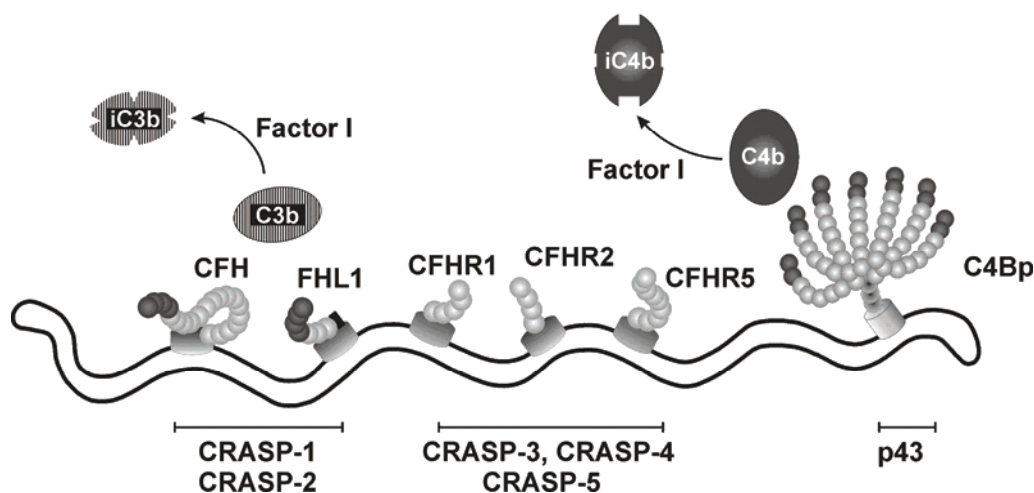


Abb. 2: Molekularer Mechanismus der Komplementresistenz von Borrelien. Die Bindung der Komplementregulatoren des alternativen und des klassischen Komplementweges (CFH, FHL1, CFHR1, CFHR2, CFHR5 und C4Bp) an Moleküle der CRASP-Proteinfamilie sowie p43 führt in Gegenwart von Faktor I zur Inaktivierung der Komplementkomponenten C3b (iC3b) und C4b (iC4b).

An der Interaktion mit Komplementregulatoren ist eine Familie von funktionell ähnlichen, jedoch strukturell grundverschiedenen Molekülen involviert, die von unserer Arbeitsgruppe identifiziert und als Complement Regulator-Acquiring Surface Proteins oder CRASP bezeichnet wurden (31). Diese membranständigen Proteine weisen nicht nur hinsichtlich ihrer Bindungseigenschaften, -affinitäten sowie -spezifitäten eine große Heterogenität für die betreffenden Komplementregulatoren auf (Abb. 3A und B), sondern auch hinsichtlich der Expression der CRASP-kodierenden Gene während des natürlichen Infektionszyklus. Vereinfacht lassen sich zwei Gruppen definieren: Gruppe 1-Proteine (CRASP-1 und CRASP-2) interagieren mit Faktor H und FHL1, während Gruppe 2-Proteine (CRASP-3, CRASP-4, CRASP-5) an CFHR1, CFHR2, CFHR5 und unter bestimmten Konditionen auch Faktor H binden (Abb. 2). Bei Komplement-resistenten Borrelien der Genospezies *B. burgdorferi*, *B. afzelii* und *B. spielmanii* konnten bis zu fünf verschiedene CRASP-Proteine (CRASP-1 bis CRASP-5) nachgewiesen werden (Abb. 3B) (31, 32), von denen CRASP-1 oder CRASP-2 Komplementresistenz bei Borrelien determinieren (33-36). CRASP-3, -4, und -5 scheinen in solus keine Schutzfunktion vor Komplement-vermittelter Lyse zu bewirken. Ob diese Moleküle unter bestimmten Bedingungen mit anderen Proteinen Komplementresistenz vermitteln können, ist momentan nicht eindeutig geklärt. Alle CRASP-

kodierenden Gene sind auf linearen und zirkulären Plasmiden kodiert. Da jedes Borrelienisolat ein unterschiedliches Arrangement an Plasmiden besitzt, unterscheiden sich die Isolate in der Anzahl der auf der Oberfläche präsentierten CRASP-Proteine. Eine Ausnahme bildet CRASP-1, dass bei allen Komplement-resistenten Isolaten nachgewiesen werden kann. Die Komplement-sensiblen Borreliengenospezies verfügen ebenfalls über CRASP-homologe Proteine, deren Bindungsaktivität zu den komplementregulatorischen Proteinen entweder stark reduziert oder überhaupt nicht vorhanden ist (Abb. 3B) (31, 37). Interessanterweise interagieren diese multifunktionellen CRASP-Proteine nicht nur mit Komponenten des angeborenen Immunsystems, sondern auch mit Komponenten des fibrinolytischen Systems und der extrazellulären Matrix (38) (s. unten).

Erst kürzlich wurden Interaktionen von Borrelien mit dem C4b-bindenden Protein (C4Bp) beschrieben, dem wichtigsten negativen Regulator des Lektin- und des klassischen Komplementweges (39). Die Bindung von C4Bp führt zur Inaktivierung von abgelagerten C4b auf der Zelloberfläche und somit zur Inhibition an der zentralsten Stufe der Komplementkaskade. Für die Interaktion mit C4Bp wurde bei einigen Borrelienisolaten ein 43kDa großes Protein beschrieben, welches bislang nicht näher charakterisiert ist (Abb. 2).

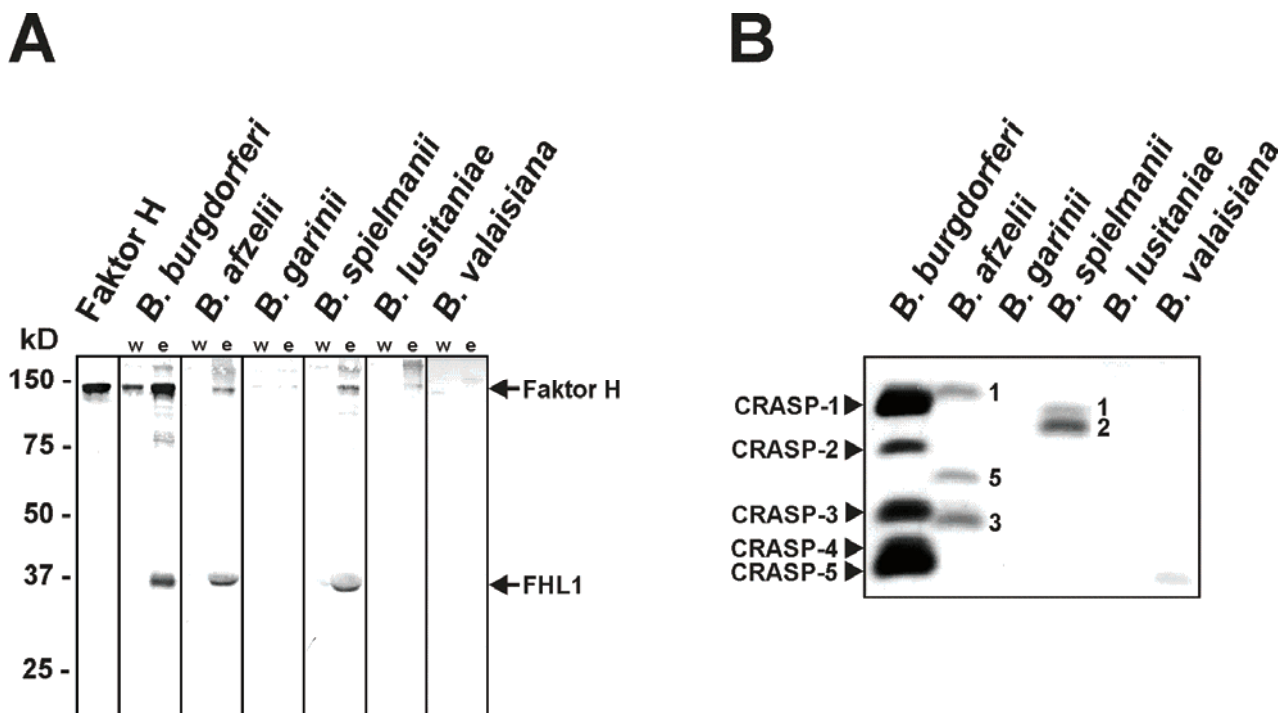


Abb. 3: Interaktion von Komplementregulatoren mit Borrelien. Bindung von Faktor H und FHL1 an vitale Zellen verschiedener Borreliengenospezies (A). Komplement-resistente Borrelien binden Faktor H und FHL1 (*B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*) während bei Komplement-sensible Borrelien (*B. garinii*, *B. lusitaniae*, *B. valaisiana*) keine Bindung von Faktor H und FHL1 festzustellen ist. Nachweis der unterschiedlichen Bindungsintensität von Faktor H an CRASP-Proteine verschiedener Borrelienspezies (B). Die mit Nummern markierten Proteinbanden kennzeichnen die entsprechenden CRASP-Proteine der Genospezies *B. afzelii* und *B. spielmanii*. Ein sehr schwach Faktor H-bindendes Protein lässt sich bei *B. valaisiana* nachweisen.

3. Interaktion von Borrelien mit Plasminogen

Die zentrifugale Ausbreitung des *Erythema migrans* lässt darauf schließen, dass Borrelien in der Lage sind, durch die subkutanen Schichten der Epidermis zu migrieren. Proteolytisch aktive Enzyme, die zur einer Degradierung der subkutanen Matrix führen, konnten bisher nicht bei Borrelien nachgewiesen werden. Zur Extravasation binden Borrelien humanes Plasminogen und dessen Aktivator u-PA bzw. t-PA (Urokinasetyl- bzw. Tissuetyp Plasminogenaktivator) (Abb. 1) (40, 41). Das an der Borrelienoberfläche gebundene Plasminogen wird zur Serinprotease Plasmin aktiviert, welches unspezifisch Bindegewebs- und Gefäßwandstrukturen (z.B. Fibronectin, Laminin) degradiert. Plasmin-beladene Borrelien weisen im Vergleich zu unbehandelten Borrelien eine erhöhte Penetration durch Monolayer von Endothelzellen auf, so dass angenommen werden kann, dass die Bindung von Plasminogen den Prozess der Penetration in tieferes Gewebe begünstigt. In vivo Daten zeigen anschaulich, wie Borrelien innerhalb von 10 Minuten aus dem Lumen durch das Endothel in tieferes Gewebe transmigrieren (42). Zu den mit Plasminogen-interagierenden Proteinen gehören das für die Diagnostik der Borreliose verwendete OspC sowie OspA (welches jedoch nur in der Zecke gebildet wird), CRASP-1, CRASP-3, CRASP-4, CRASP-5, Enolase und weitere, bisher noch nicht charakterisierte Proteine.

4. Interaktion von Borrelien mit der extrazellulären Matrix

Im Rahmen der Pathogenese der Borreliose scheint die Fähigkeit von Borrelien mit verschiedenen Oberflächennukleolen humaner Endothelzellen via Integrine zu interagieren sowie an Komponenten der extrazellulären Matrix zu binden, ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen. Zu diesen Komponenten zählen vor allem Kollagene, Proteoglykane, Glycosaminoglykane (GAG) und Glykosphingolipide, Dekorin, Laminin und Fibronectin. Als potentielle Adhäsine wurden bei Borrelien zahlreiche membranständige Proteine identifiziert, wie z.B. die Dekorin-bindende Proteine DbpA und DbpB, Bgp (*Borrelia* GAG-bindendes Protein) und BBK32 (Heparansulfat-bindendes Protein), (43). Die Bindung an Proteine der extrazellulären Matrix ermöglicht es dem Erreger von der primären Bindungsstelle ausbreitend in andere Organe des Wirts zu wandern und dort Entzündungsreaktionen bzw. chronische Manifestationen hervorzurufen. In vivo Studien haben gezeigt, dass die Rekrutierung von wirtseigenem Fibronectin durch BBK32 und die anschließend Bindung an GAGs oder die direkte Bindung an das Endothel durch andere membranständige Borrelienproteine essentiell für den initialen Prozess der Adhäsion von Borrelien zu sein scheint (44).

5. Antigenvariation bei Borrelien

Ein allgemeiner Mechanismus der Immunevasion bei humanpathogenen Bakterien und Protozoen stellt die Antigenvariation dar, die es einem Mikroorganismus durch genetisches Rearrangement erlaubt, in kürzester Zeit seine Oberflächenstruktur zu verändern. Die während des Infektionsverlaufs gebildeten Antikörper sind daher nicht mehr in der Lage, ihr Antigen zu erkennen, und das Bakterium bleibt vor der humoralen Immunabwehr geschützt. Der Mechanismus der Antigenvariation konnte auch bei Lyme-Borrelien nachgewiesen werden (45).

Borrelien besitzen ein sogenanntes „*vlsE antigenic variation system*“, welches aus einer „aktiven“ *vlsE* Kasette und 15 weiteren *vls* „stillen“ Kassetten besteht. Segmente der „aktiven“ *vlsE* Kasette können durch verschiedene Segmente der stillen Kassetten ausgetauscht werden, so dass ein nahezu unerschöpfliches Reservoir an Varianten mit unterschiedlichen Epitopen des VlsE-Proteins entsteht. Infektionsversuche mit Mäusen ergaben, dass bereits 4 Tage nach Infektion erste VlsE-Varianten selektioniert werden konnten. Die häufigsten Sequenzaustausche betreffen primär die sechs variablen Regionen des VlsE-Proteins, die distal zur membrangewandten Seite lokalisiert sind. Interessanterweise findet eine robuste Immunantwort nach Infektion mit Borrelien gegen die konservierte, invariante Region IR6 (auch als C6 bezeichnet) des VlsE-Proteins statt. VlsE als rekombinantes Protein oder als synthetisches Peptid, welches diese spezifische Region enthält, wird heute in nahezu allen serologischen Testsystemen für die Diagnose der Borreliose eingesetzt. Anzumerken ist, dass VlsE ausschließlich in vivo von Borrelien gebildet wird und sich demnach nicht bei in vitro kultivierten Borrelien nachweisen lässt.

6. Shedding von Komplementkomponenten

Komplement-resistenten Borrelien besitzen eine schleimartige, die Zellen umgebende Struktur, die offenbar eine Schutzfunktion gegenüber aktiviertem Komplement ausüben kann. Als physikalische Barriere verhindert diese mukoide Schicht, dass sich bakteriolytisch wirkende Immunkomplexe (z.B. der terminale Membranangriffskomplex) nicht in die Zellmembran integrieren können. Elektronenmikroskopische Strukturanalysen lassen außerdem darauf schließen, dass Komplement-resistente Zellen, die massiv mit Komplement beladen sind (ca. 5-10% der Zellen einer Gesamtpopulation), in der Lage sind, diese mukoide Schicht abzustreifen („shedding“) (Abb. 4). Die Bindung von Komplementregulatoren verhindert anschließend die Lyse solcher Zellen, die keine schützende Schleimschicht mehr besitzen. Eine derartige Struktur ließ sich nicht bei Komplement-sensiblen Zellen nachweisen (46).

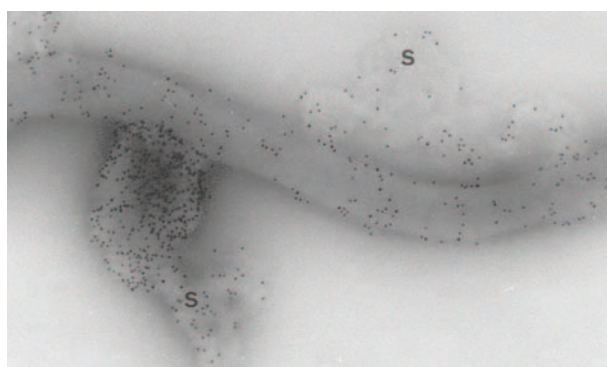


Abb. 4: Elektronenmikroskopische Darstellung des „Shedding“ von aktivierten Komplementkomponenten bei Komplement-resistenten Borrelien. Deutlich sichtbar ist die Ablagerung des terminalen Membranangriffskomplex nach Inkubation mit Humanserum auf der mukoiden Schicht von Borrelien. S, Schleimschicht.

Zusammenfassung

Borrelien verfügen über eine Vielzahl an Strategien, um sich vor dem angeborenen und adaptiven Immunsystem zu schützen. Die in diesem Übersichtsartikel dargestellten Immunevasions-Mechanismen lassen Borrelien als wahre Überlebenskünstler erscheinen, die nicht allein im Menschen, sondern auch in verschiedenen Tierspezies multi-systemische Erkrankungen hervorrufen können. Vor allem chronische Verlaufsformen der Borreliose scheinen ein Beleg dafür zu sein, dass Borrelien über Jahre im menschlichen Körper, von der Immunabwehr in „immunprivilegierten Nischen“ geschützt, persistieren können. Um wichtige Fragestellungen zur Pathogenese dieses Erregers beantworten zu können sowie die Verbesserung der Diagnostik der Borreliose voranzutreiben, sind weiterhin intensive Forschungsaktivitäten erforderlich.

Literatur

1. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science*. 1982 Jun 18;216(4552):1317-9.
2. Margos G, Vollmer SA, Cornet M, Garnier M, Fingerle V, Wilske B, et al. A new *Borrelia* species defined by multilocus sequence analysis of housekeeping genes. *Appl Environ Microbiol*. 2009 Aug;75(16):5410-6.
3. Stanek G, Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex—clinical significance of genomic species? *Clin Microbiol Infect*. 2011 Apr;17(4):487-93.
4. Baranton G, De Martino SJ. *Borrelia burgdorferi sensu lato* diversity and its influence on pathogenicity in humans. *Curr Probl Dermatol*. 2009;37:1-17.
5. Kurtenbach K, Hanincova K, Tsao JI, Margos G, Fish D, Ogden NH. Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis. *Nat Rev Microbiol*. 2006 Sep;4(9):660-9.
6. Herrmann C, Gern L. Survival of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) under challenging conditions of temperature and humidity is influenced by *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection. *J Med Entomol*. 2010 Nov;47(6):1196-204.
7. Jouda F, Perret JL, Gern L. *Ixodes ricinus* density, and distribution and prevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection along an altitudinal gradient. *J Med Entomol*. 2004 Mar;41(2):162-9.
8. Gern L. Life cycle of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and transmission to humans. *Curr Probl Dermatol*. 2009;37:18-30.
9. Piesman J. Experimental acquisition of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, by larval *Ixodes dammini* (Acari: Ixodidae) during partial blood meals. *J Med Entomol*. 1991 Mar;28(2):259-62.
10. Fulop B, Poggensee G. Epidemiological situation of Lyme borreliosis in Germany: surveillance data from six Eastern German States, 2002 to 2006. *Parasitol Res*. 2008 Dec;103 Suppl 1:S117-20.
11. Krause A, Fingerle V. [Lyme borreliosis]. *Z Rheumatol*. 2009 May;68(3):239-52; quiz 53-4.
12. Embers ME, Ramamoorthy R, Philipp MT. Survival strategies of *Borrelia burgdorferi*, the etiologic agent of Lyme disease. *Microbes Infect*. 2004;6(3):312-8.
13. Fikrig E, Narasimhan S. *Borrelia burgdorferi*-traveling incognito? *Microbes Infect*. 2006 Apr;8(5):1390-9.
14. Kraiczy P, Wurzner R. Complement escape of human pathogenic bacteria by acquisition of complement regulators. *Mol Immunol*. 2006 Jan;43(1-2):31-44.
15. Singh SK, Girschick HJ. Molecular survival strategies of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Lancet Infect Dis*. 2004 Sep;4(9):575-83.
16. Casjens S, Palmer N, van Vugt R, Huang WM, Stevenson B, Rosa P, et al. A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Mol Microbiol*. 2000 Feb;35(3):490-516.
17. Fraser CM, Casjens S, Huang WM, Sutton GG, Clayton R, Lathigra R, et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature*. 1997;390(6660):580-6.
18. Revel AT, Talaat AM, Norgard MV. DNA microarray analysis of differential gene expression in *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease spirochete. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Feb 5;99(3):1562-7.
19. Tokarz R, Anderton JM, Katona LI, Benach JL. Combined effects of blood and temperature shift on *Borrelia burgdorferi* gene expression as determined by whole genome DNA array. *Infect Immun*. 2004 Sep;72(9):5419-32.
20. Hovius JW, Levi M, Fikrig E. Salivating for knowledge: potential pharmacological agents in tick saliva. *PLoS Med*. 2008 Feb;5(2):e43.
21. Hovius JW, van Dam AP, Fikrig E. Tick-host-pathogen interactions in Lyme borreliosis. *Trends Parasitol*. 2007 Sep;23(9):434-8.
22. Ramamoorthi N, Narasimhan S, Pal U, Bao F, Yang XF, Fish D, et al. The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Nature*. 2005 Jul 28;436(7050):573-7.
23. Kochi SK, Johnson RC. Role of immunoglobulin G in killing of *Borrelia burgdorferi* by the classical complement pathway. *Infect Immun*. 1988 Feb;56(2):314-21.
24. Kraiczy P, Peters S, Seitz C, Wurzner R, Oschmann P, Brade V. Growth inhibitory and bactericidal efficacy of sera from Lyme borreliosis patients on *B. burgdorferi* strains. *Wien Klin Wochenschr*. 1998 Dec 23;110(24):886-93.
25. Kurtenbach K, De Michelis S, Etti S, Schafer SM, Sewell HS, Brade V, et al. Host association of *Borrelia burgdorferi sensu lato*—the key role of host complement. *Trends Microbiol*. 2002 Feb;10(2):74-9.
26. Alitalo A, Meri T, Ramo L, Jokiranta TS, Heikkilä T, Seppälä IJT, et al. Complement evasion by *Borrelia burgdorferi*: Serum-resistant strains Promote C3b Inactivation. *Infect Immun*. 2001 June 1, 2001;69(6):3685-91.
27. Hellwage J, Meri T, Heikkilä T, Alitalo A, Panelius J, Lahdenne P, et al. The complement regulator factor H binds to the surface protein OspE of *Borrelia burgdorferi*. *J Biol Chem*. 2001 March 9, 2001;276(11):8427-35.
28. Kraiczy P, Skerka C, Kirschfink M, Brade V, Zipfel Peter F. Immune evasion of *Borrelia burgdorferi* by acquisition of human complement regulators FHL-1/reconectin and Factor H. *Eur J Immunol*. 2001;31(6):1674-84.
29. Kraiczy P, Skerka C, Kirschfink M, Zipfel PF, Brade V. Mechanism of complement resistance of pathogenic *Borrelia burgdorferi* isolates. *Intern Immunopharmacol* 2001;1(3):393-401.
30. Kraiczy P, Skerka C, Kirschfink M, Zipfel PF, Brade V. Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*: insufficient killing of the pathogens by complement and antibody. *Int J Med Microbiol*. 2002 Jun;291 Suppl 33:141-6.
31. Kraiczy P, Skerka C, Brade V, Zipfel PF. Further characterization of complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun*. 2001 December 1, 2001;69(12):7800-9.
32. Herzberger P, Siegel C, Skerka C, Fingerle V, Schulte-Spechtel U, van Dam A, et al. Human pathogenic *Borrelia spielmanii* sp. nov. resists complement-mediated killing by direct binding of immune regulators factor H and factor H-like protein 1. *Infect Immun*. 2007 October 1, 2007;75(10):4817-25.
33. Brooks CS, Vuppala SR, Jett AM, Alitalo A, Meri S, Akins DR. Complement regulator-acquiring surface protein 1 imparts resistance to human serum in *Borrelia burgdorferi*. *J Immunol*. 2005 September 1, 2005;175(5):3299-308.
34. Hartmann K, Corvey C, Skerka C, Kirschfink M, Karas M, Brade V, et al. Functional characterization of BbCRASP-2, a distinct outer membrane protein of *Borrelia burgdorferi* that binds host complement regulators factor H and FHL-1. *Mol Microbiol*. 2006;61(5):1220-36.
35. Siegel C, Hallström T, Skerka C, Eberhardt H, Uzonyi B, Beckhaus T, et al. Complement factor H-related proteins CFHR2 and CFHR5 represent novel ligands for the infection-associated CRASP proteins of *Borrelia burgdorferi*. *PLoS ONE*. 2010;5(10):e13519.
36. Kenedy MR, Vuppala SR, Siegel C, Kraiczy P, Akins DR. CspA-mediated binding of human factor H inhibits complement deposition and confers serum resistance in *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun*. 2009 Jul;77(7):2773-82.
37. van Burgel ND, Kraiczy P, Schuijt TJ, Zipfel PF, van Dam AP. Identification and functional characterisation of Complement Regulator Acquiring Surface Protein-1 of serum resistant *Borrelia garinii* OspA serotype 4. *BMC Microbiol*. 2010;10:43.
38. Hallström T, Haupt K, Kraiczy P, Hortschansky P, Wallich R, Skerka C, et al. Complement regulator-acquiring surface protein 1 of *Borrelia burgdorferi* binds to human bone morphogenic protein 2, several extracellular matrix proteins, and plasminogen. *J Infect Dis*. 2010 Aug 15;202(3):490-8.

39. Pietikainen J, Meri T, Blom AM, Meri S. Binding of the complement inhibitor C4b-binding protein to Lyme disease *Borrelia*. *Mol Immunol*. 2010 Mar;47(6):1299-305.
40. Coleman JL, Benach JL. The generation of enzymatically active plasmin on the surface of spirochetes. *Methods*. 2000 Jun;21(2):133-41.
41. Fuchs H, Wallich R, Simon MM, Kramer MD. The outer surface protein A of the spirochete *Borrelia burgdorferi* is a plasmin(ogen) receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Dec 20;91(26):12594-8.
42. Moriarty TJ, Norman MU, Colarusso P, Bankhead T, Kubes P, Chaconas G. Real-time high resolution 3D imaging of the Lyme disease spirochete adhering to and escaping from the vasculature of a living host. *PLoS Pathog*. 2008 Jun;4(6):e1000090.
43. Coburn J, Fischer JR, Leong JM. Solving a sticky problem: new genetic approaches to host cell adhesion by the Lyme disease spirochete. *Mol Microbiol*. 2005 Sep;57(5):1182-95.
44. Norman MU, Moriarty TJ, Dresser AR, Millen B, Kubes P, Chaconas G. Molecular mechanisms involved in vascular interactions of the Lyme disease pathogen in a living host. *PLoS Pathog*. 2008;4(10):e1000169.
45. Zhang JR, Hardham JM, Barbour AG, Norris SJ. Antigenic variation in Lyme disease *borreliae* by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes. *Cell*. 1997 Apr 18;89(2):275-85.
46. Kraiczy P, Hunfeld KP, Breitner-Ruddock S, Wurzner R, Acker G, Brade V. Comparison of two laboratory methods for the determination of serum resistance in *Borrelia burgdorferi* isolates. *Immunobiology*. 2000 Jan;201(3-4):406-19.

Abkürzungsverzeichnis

CFH, Komplementregulator Faktor H; CFHR, Complement Factor H-related protein; FHL, Factor H-like protein; CRASP, complement regulator-acquiring surface protein; Dbp, decorin-binding protein; Bgp, *Borrelia* GAG-binding protein; GAG, Glykosaminoglykane; Osp, outer surface protein; Salp, salivary protein; Vls, vmp-like sequence.

Die Arbeiten des Autors werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. phil nat. Peter Kraiczy
 Institut für Medizinische Mikrobiologie
 und Krankenhaushygiene
 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
 Paul-Ehrlich-Str. 40
 60596 Frankfurt
 Tel.: 069-63017165, Fax: 069-63015767
 Email: Kraiczy@em.uni-frankfurt.de