

1.3 Vztah borelie – klíště

Na boreliovou infekci bylo dlouho pohlíženo pouze jako na další z řady chorob, jako jsou například příušnice nebo spalničky, ale ona takovou nemocí není. Je výrazně složitější. A i když jsou všechny choroby zrcadlem stavu ekologie na planě, lyská borelióza pevně vtaňuje každého z nás – každého, kdo si přeje ji porozumět, léčit ji nebo je jí nakažen – do vzájemného propletené ekologické komplexity. Borelióza se prostě od jiných chorob liší.

O mnoha bakteriích přemýšlíme lineárně – naše úvahy mají výchozí a koncový bod. U borelie je takový přístup obtížný, protože neexistuje jasný počátek a konec. Tento organismus je jako uzavřený kruh – začít se dá v libovolném bodě.

„U borelií je v zásadě zcela jiný vztah hostitel–parazit než u většiny patogenů, kterým dobře rozumíme.“

Sherwood Casjens.
Borelia Genomes

Klíšťata *Ixodes* přenášející borelie mají tři stupně vývoje – larvu, nymfy a dospělce – a v každém stadiu sají pouze z jedné. Po nasycení krví svého hostitele klíšťata odpadnou, tráví svou potravu, a pak se buď přemění na další formu, nebo, jedná-li se o dospělce, kladou vajíčka.

V zásadě nejsou klíšťata záděného z druhů přenášejících borelie příliš pohyblivá; bylo zjištěno, že sama jsou schopná urazit zhruba tři metry od místa, kde se vyklubala nebo pustila přenašeče po nasycení jeho krví. Vlastně jen sedí a čekají, dokud se nepřiblíží další hostitel, k němuž se následně přisají.

Klíšťata způsobující většinu lyské boreliózy na severovýchodě Spojených států nám poskytují poměrně jasný obrázek o životním cyklu klíšťat přenášejících borelie i jinde po světě.

Dospělá klíšťata kladou vajíčka hned brzy zjara, larvy se z nich líhnou v létě. Nejprve se musí dostatečně oteplít, a pak jim trvá zhruba měsíc, než se z vajíček vyvílnou larvy. Přenos borelií do vajíček je malý, ačkoli i ten je možný. Infikováno bývá zhruba jedno procento vyvílných larev, i když některé studie uvádějí až čtyři procenta. Když k přenosu spirochet do vajíček dojde, jsou obvykle stoprocentně životaschopné. A ačkoli přenos lyské boreliózy z larev na člověka nebo jiné savce není příliš běžný, i k němu dochází.

Aktivita larev vrcholí v srpnu. Larvální klíšťata jsou maličká – dosahují velikosti špičky špendlíku nebo tečky na konci této věty. Je opravdu téměř nemožné je vidět. Po vyvílnutí napadnou hostitele a začínou se krmit. Mají rády menší živočichy žijící u země, jako jsou kupříkladu hlodavci.

Jakmile se larvy (ale i jiné vývojové stupně těchto klíšťat) přisají, začínou do krevního řečiště svého hostitele vypouštět jedinečnou směs chemických látek. Tyto chemikálie slouží mimo jiné jako silný signál pro spirochety, které již v napadeném živočichovi jsou. Jakmile přítomné spirochety ucítí látky ze slin klíště-

te, vstoupí okamžitě do krevního řečiště a putují k místu přisátí larvy. To je důležitě, protože většina larev není při svém zrození boreliemi infikovaná. Jakmile larva začne sát, zaplaví spirochety krev, a tak se spolu s potravou dostanou do dosud nenapadených larev. Tímto způsobem se nemoc šíří mezi nové generace. Okamžitě po napadení klíštěte kolonizují borelie jeho střevní tkáň.

Klíšťata obsahují látku zvanou TROSPA. Jedná se o speciální klíštěcí receptor (TR), který se váže s proteiny na vnějším povrchu borelií. Zmíněný protein (označovaný jako Osp typu A nebo OspA) se připojuje na klíštěcí receptor (TROSPA) v trávicím traktu klíštěte, čímž může dojít k jeho osídlení. Princip je podobný jako u železných pilin a magnetu. Borelie jsou přitahovány k TROSPA v trávicím traktu klíštěte a přilnou k němu. Jakmile jsou připojeny ke střevní tkáni, mohou spirochety pokračovat v napadání mnoha dalších míst v klíštěti: podkoží (hypodermis), centrálního ganglionu, slinných žláz, ovaria (vaječníků) a pojivových tkání.

Po nasycení se larva klíštěte pustí svého hostitelského zvířete, kdekoli se právě zvířete nachází. Larvy většinou sají přibližně 72 hodin (tedy tři dny), než se zcela nasatí a pustí. Po odpadnutí tráví svou potravu a začínají s přeměnou na další vývojové stadium zvané nymfa. Ta trvá zhruba 35 dní. Nově vyvílné nymfy přezimují a začínou být aktivní následující jaro. Kvůli infikování již v době larválního stadia v sobě řada nymf nese borelie. Počet nových nymf, které jsou nakažené, závisí na mnoha věcech – od podoby zimy až po počet hlodavců v dané lokalitě v konkrétním roce. Ukázalo se, že podíl infikovaných nymf se pohybuje mezi 3 až 100 %. Obvyčejně je na počátku jara v endemických oblastech minimálně polovina nymf nakažených. Vzhledem k reakci spirochet na sliny klíšťat během přisátí jsou další nymfy nakaženy v průběhu sezóny.

Nymfa je sice větší než larva, ale pořad je velmi malá – zhruba velikosti špendlíkové hlavičky. Pokud nejsou napité krví, jsou opravdu špatně vidět. Nymfy začínají být aktivní v květnu a jejich aktivita je vysoká během celého léta. Potravu si hledají, kdekoli mohou; od myši po člověka. Nymfy jsou vysoce infekční, a proto je v době vyvílnutí nových larev a dosažení vrcholu jejich aktivity již většina živočichů v endemické oblasti borelií nakažena. Navíc mnoho živočichů bude stále přisáté nymfy přenášet. Tento přesah v životním cyklu borelií zaručuje, že mnoho, ne-li veškeré larvy, budou před změnou svého stadia infikovány.

Nymfy se krmí déle než larvy – čtyři nebo pět dnů. Po nasycení se pustí a začínají svou přeměnu na dospělé klíště. Také přeměna jim trvá déle než larvám, v průměru zhruba 42 dnů. Všem stadiím klíšťat – larvám, nymfám i dospělcům – trvá dny nebo týdny, než zpracují krev, kterou nasály.

Dospělá klíšťata se líhnou v říjnu nebo počátkem listopadu a ihned začínou shánět potravu. Jsou větší než larvy i nymfy, jsou to právě ta klíšťata, se kterými se nejčastěji setkáváme. Často šplhají na vrcholy stébel trav nebo jiné rostliny a čekají s nataženými horníma nohama na procházející zvíře, které o ně zavadí, aby se na něm mohla zachytit. Dospělá klíšťata jsou oproti předchozím stadiím

ve svých stravovacích návycích méně vybírává a mají ráda větší živočichy, především vysokou zvěř, koně, psy a lidi. Obvykle nesají na menších zvířatech, než je svišť nebo pes. Sají také mnohem déle – sedm či osm dnů. Jakmile jsou plná, také se pustí a přichystají se na přezimování. Dospělá klíšata, která nenajdou svého hostitele na podzim, také přezimují a pokusí se nakrmit na jaře. Bez ohledu na to, ve kterém ročním období sála, kladou klíšata svá vajíčka na jaře – něco mezi dvěma a třemi tisíci vajíček na jedno klíště – a pak hynou. Pokud je zima obzvlášť teplá, mohou se klíšata probudit z hibernace a přisát se kdykoli.

Nakladeným vajíčkům trvá zhruba měsíc, než se vyfíhnou. Naštěstí pro nás je u vajíček a larev mimořádná úmrtnost. Oboje jsou potravou mnoha predátorů z řad hmyzu a členovců, například mravenců, pavouků či vos. Rovněž ptáci sní velké množství klíšat, často ještě dříve, než stihnou naklást vajíčka.

Klíšata přenášející lymfskou boreliózu se šíří do teplejších oblastí, jako je jih a západní pobřeží USA, severní Afrika a jižní Evropa. Model jejich vývoje se liší od klíšat omezovaných chladnějším počasím, například těch žijících na americkém severovýchodě, jejichž životní cyklus může trvat od dvou do šesti let. A hladovějící klíšata jsou pozoruhodně trpělivá, některá přežívají bez potravy až pět let.

Velikost populace klíšat přenášejících lymfskou boreliózu roste a klíšata se neustále přesouvají do nových oblastí. Děje se to v přímé závislosti na změnách způsobovaných lidmi v životním prostředí. Ačkoli je klíště schopné sát z více než tří stovek různých živočichů, na severovýchodě USA jsou nejdůležitějšími hostiteli křeček bělonohý (*Peromyscus leucopus*) a vysoká zvěř. Vybíjení velkých predátorů, například pumy americké (*Puma concolor*), vedlo k rapidnímu nárůstu populace vysoké zvěře. Kácení lesů způsobilo větší rozšíření nízkých podrostů a pastvin, takže se snáze rozmnožují hlodavci a vysoká zvěř. A nadměrné používání pesticidů vyhubilo mnoho predátorů požírajících klíštěcí vajíčka a larvy, včetně ptáků. Klimatické změny, jejichž důsledkem jsou abnormálně teplé zimy a vlhká léta, problém rovněž zhoršují. Oblasti výskytu klíšat se rozšiřují. Všechny tyto faktory dohromady zplodily v některých místech populaci klíšat tak silnou, že badatelé, kteří během jednoho výzkumu v USA táhli bílou flanelovou látku na dvacetimetrovém úseku, napočítali 1200 přichycených

klíšat. V oblastech hustě osídlených klíšaty se může nacházet až 60 nymf sajičích na každé myši nebo 50 dospělců na každém kusu vysoké. A to je pouze průměr. Už bylo nalezeno i 200 nymf na jedné myši či 500 na jediném jelenovi.

Podle zjednodušujících informací o lymfské borelióze, které uvádí většina zdrojů (například webové stránky zřízené vládou Spojených států), sají nymfy a larvy na malých zvířatech, jako je křeček bělonohý. Tak se spirochety udržují v populaci klíšat. Dospělá klíšata se před nakladením vajíček musí přisávat na větší zvířata, většinou vysokou zvěř. Lidé jsou napadeni při procházkách do lesa. A je jejich vlastní chybou, že staví tolik domů u lesa a nežijí ve městech. Osobně se domnívám, že to je pravda pouze částečně.

Přesnější by bylo tvrzení, že na severovýchodě USA je křeček bělonohý jedním z hlavních infikovaných živočichů, kteří jsou zdrojem další nákazy. Zrovna tak je totiž pravda, že prakticky všichni hlodavci narození v endemické oblasti lymfských borelií jsou během krátké doby nakaženi. Každopádně hlavní přenašeč borelií se liší stát od státu. A redukování stavu hlodavců pouze donutí klíšata najít si jiného hostitele. Omezování biotopů vysoké zvěře kácením lesů také vede k dočasnému úbytku klíšat, ale k jejich návratu dochází poměrně rychle. Přímá redukce populace jelena či srnce dokazuje totéž – krátkodobý pokles populace klíšat následovaný poměrně rychlým návratem k původnímu stavu.

Velcí savci typu vysoké zvěře nejsou pro šíření choroby doopravdy nezbytní. Na Madeiře, subtropickém ostrově ležícím stranou portugalského pobřeží, nežijí žádní větší savci, a přesto se borelie úspěšně rozšířily díky přisávání dospělých klíšat na dva různé druhy krys. V jiných částech Evropy je primárním „velkým“ savcem, kterého klíšata využívají, jezelek.

V Evropě ve skutečnosti existuje pět forem *Borrelia burgdorferi sensu lato*, tři hlavní druhy přenašečů a 35 infikovaných hostitelských druhů; a všichni dohromady jsou v procesu šíření nákazy ve volné přírodě úzce propojeni. V Japonsku bylo izolováno 61 kmenů *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Šíří je hlavně pět druhů klíšat rodu *Ixodes* (byť byly nalezeny i v deseti dalších rodech klíšat). Hlavním zdrojem nákazy je japonská polní myš a liška je jedním ze dvou „velkých“ savců, kteří slouží jako hostitelé pro dospělá klíšata.

Omezování populace vysoké zvěře cyklus infekce neukončí. Nedokáže to ani použití pesticidů proti klíšatům. Jejich používání by sice se zabíjením klíšat na chvíli pomohlo, ale klíšata jsou stejně jako další hmyz a členovci schopna postupně si proti pesticidům vybudovat odolnost. V opravdovém životě jsou prostě řeči mnohem komplikovanější než na státních internetových stránkách. Je daleko správnější uznat, že borelie jsou prospěchařské parazitické organismy s výraznou inteligencí a zkušeností, jak se v přírodě prosadit, jelikož to dělají již zhruba 100 milionů let. Infikují velké množství různého bodavého nebo kousavého hmyzu (většinu členovců, alespoň těch osminohých) a pomocí jejich mechanismů se dostávají do nových hostitelů. Jak klíšata, tak jejich zvířecí hostitelé jsou pro životní cyklus borelie nepostradatelní (neboť bez nich

„U druhu *Ixodes dammini* přesahuje

množství míru úmrtnosti více než

dvojnásobně. Vypadá to, že klíšata

***I. dammini* zvyšují hustotu své populace**

i v oblastech, kde se již běžně vyskytují,

a existuje značné množství důkazů, že

řada klíšat tohoto druhu expanduje

jak na severovýchod, tak i do severní

oblasti středozápadu USA... Nezdá se,

že by populace tohoto druhu kdekoli

ubývalo. Je pravděpodobné, že tento

stav bude i v nejbližší budoucnosti

přetrvávat, neboť klíšata *I. dammini*

splňují všechny charakteristiky

invazivního druhu.“

Duriland Fish.

Population Ecology of Ixodes dammini

chodě USA jsou nejdůležitějšími hostiteli křeček bělonohý (*Peromyscus leucopus*) a vysoká zvěř. Vybíjení velkých predátorů, například pumy americké (*Puma concolor*), vedlo k rapidnímu nárůstu populace vysoké zvěře. Kácení lesů způsobilo větší rozšíření nízkých podrostů a pastvin, takže se snáze rozmnožují hlodavci a vysoká zvěř. A nadměrné používání pesticidů vyhubilo mnoho predátorů požírajících klíštěcí vajíčka a larvy, včetně ptáků. Klimatické změny, jejichž důsledkem jsou abnormálně teplé zimy a vlhká léta, problém rovněž zhoršují. Oblasti výskytu klíšat se rozšiřují. Všechny tyto faktory dohromady zplodily v některých místech populaci klíšat tak silnou, že badatelé, kteří během jednoho výzkumu v USA táhli bílou flanelovou látku na dvacetimetrovém úseku, napočítali 1200 přichycených

by spirochety zůstaly pouze v klíštětech NEBO zvířatech, ale ne v obou). Spirochety nejsou vybírány. Budou dělat cokoli, co bude fungovat, a jsou výjimečně dobří inovátoři. Skutečnost, že lidé jsou pro ně už dlouhou dobu jedním z využitelných hostitelů, dokládá fakt, že disponují samostatnými plazmidy (molekulami DNA) pouze pro lidi. Umi je zapojit do svých chromozomálních struktur, což jim umožňuje lidi infikovat. Jako by si pro tento účel vytvořily speciální softwarový program.

Klíšťata ve stadiu nymf se s potěšením přisávají i na člověka. Vlastně odtud pochází většina lidské nákazy. Z lidí sají i larvy, a byt je podíl larev na lidské infekci nízký, podíl lidí na infikování larev je daleko vyšší. (Dospělá klíšťata jsou po přisátí na lidi díky své velikosti mnohem snáze nalezena a často před odstraněním sají příliš krátkou dobu na to, aby mohlo k přenosu spirochet dojít.) Lidé jsou aktivně zapojeni do celé ekologické sítě onemocnění. V tomto ohledu se v nich nelišíme od psů. A lidé jsou v současnosti spolu s ptáky hlavními formami života, které šíří nemoc mimo endemické oblasti.

Vysoká zvěť udržuje svůj životní prostor v okruhu čtyř kilometrů, hlodavci se zdržují v oblasti o rozloze přibližně 30 čtverečních metrů. Borelie se neustále šíří mimo oblasti svého výskytu nejenom běžnou expanzí populace vytlačující mladá zvířata mimo původní území, ale primárně kvůli létání ptáků a cestování lidí a jejich psů.

1.4 Přenos spirochet na nového hostitele: okamžik přisátí klíštěte

Když se klíště přenášejí spirochety přisaje na zvíře a zakousne se mu do kůže, okamžitě se spustí unikátní sled dějů, neoddelitelně spojených s maskovacími vlastnostmi klíštěcích slin. Dlouhou dobu nebyla tato skutečnost známa, z čehož plynula celá řada omylů v chápání nemoci. Očkování laboratorních zvířat totiž vytváří výrazně odlišný druh infekce, než je ta přenášená klíšťaty. Výzkumy konané na naočkovaných zvířatech jsou tedy pro pochopení vývoje infekce v lidech relativně bezcenné.

Když kolem prochází teplotkrevný savce, vyčkávací klíště se přichytí a začne si hledat některé z preferovaných míst k přisátí (u hlodavců jsou to často uši). Jakmile se ho najde, začne se klíště provrtávat vnější vrstvou kůže, aby se dostalo k cévám procházejícím těsně pod povrchem. Klíště poté vypouští mléčné pojivo, které těsnění zabráňující úniku krve z hostitele nebo úniku slin klíštěte z místa přisátí. Toto těsnění se skládá z jedinečných glykosylovaných proteinů, svým složením velmi podobných kolagenu a keratinu – dvěma hlavním složkám kůže obratlovců.

Pod místem přisátí vyhloubí klíště do škůry husté protkané cévami mající jamku, která se následně plní krví. Klíšťata jsou v podstatě něco jako bazénové vysavače. Nechají jamku naplnit a pak z ní podle potřeby sají. Tato etapa krmění

je pomalá a její délka se liší v závislosti na vývojovém stadiu klíštěte. Jak se klíště (larva, nymfa nebo dospělec) živí, jeho tělo se zvětšuje. Když s krměním skončí, pustí se hostitele a spadne na zem, kde krev vstřebává a – v případě larvy nebo nymfy – se začne přeměňovat. Pojivová zátka zůstává zapuštěná v kůži.

Během krmění klíště střídavě přijímá krev a vypouští sliny do rány. Od okamžiku přisátí, kdy se sliny dostanou do krve a okolních tkání, se z nich uvolňuje do těla komplexní směs silných, farmakologicky aktivních složek. Jsou vytvořeny tak, aby působily proti třem hlavním imunitním ochranným hostitele, které se aktivují ihned po přisátí klíštěte nebo podobných živočichů. Jedná se o hemostázu (krevní koagulaci, shlukování krevních destiček a vazokonstrikci), zánět a imunitu (vrozenou a získanou). Chemické látky obsažené ve slinách klíšťat jsou vysoce bioaktivní. Ačkoli ze stovek chemikálií ze slin klíšťat jich bylo dosud identifikováno jen pár, víme o mnoha jejich tělesných cílech. Antihemostatické složčeniny potlačují tvorbu ADP (adenosindifosfátu) krevních destiček, prostaglandinového receptoru, prostacyklinového receptoru a trombinu. Protizánětlivé látky potlačují anafylatoxiny, histamin a bradykinin. A antiimunitní složky tlumí alternativní éráhu komplementového souboru, neutrofilní granulocyty (neutrofilly), splenické T-lymfocyty, B-lymfocyty, interleukin-2 (IL-2), interleukin-8 (IL-8), makrofágy, oxid dusnatý, interferon alfa, interferon gama a imunoglobulin G (IgG). Tak široký rozsah antiimunitní aktivity má zásadní dopad na imunitní obranu hostitele. Pro získání letmé představy – IgG hraje důležitou roli v ochranných odpovědích hostitele na infekci. Chrání tkáň před bakteriemi, viry a toxiny. IgG neutralizuje bakteriální toxiny, aktivuje imunitní odpověď komplementového souboru, zlepšuje fagocytózu (pohlcování pevných částic z okolního prostředí buňkou). A to je pouze jedna část imunitní reakce, která je slinami klíšťat deaktivovaná nebo zpomalena.

Borelie využívají vypouštění těchto látek klíštětem k infikování hostitele. Studie například prokázaly, že pokud jsou interleukin-2 a interferon gama v laboratorních myších udržovány na vysoké hladině (působící proti chemikáliím klíštěcích slin), úroveň infekce prudce klesá.

Sliny klíštěte také deaktivují jednu z našich nejsilnějších vrozených součástí obrany schopnosti vůči chorobám – alternativní cestu aktivace komplementu. Jíz v okamžiku narození máme takzvanou vrozenou imunitu. V průběhu času také získáme imunitu na choroby, které jsme prodělali – to je imunita adaptivní (získaná nebo specifická). Jednou z nejsilnějších složek vrozené imunity je takzvaný komplementový soubor (komplement). Tato část našeho imunitního systému může být aktivována jedním ze tří způsobů: klasickou, laktinovou nebo alternativní cestou. Každá cesta je vhodná při boji s odlišnými druhy mikroorganismů. Ve skutečnosti nejsou borelie vůbec schopné usadit se v hostiteli s aktivním komplementovým souborem, v němž není potlačena alternativní cesta. Komplement borelie jinak okamžitě zabijí.

Jednotlivé složky slin klíštěte zvláštním způsobem utlumují tuto část naší vrozené imunity. Borelie využívají činitele alternativního komplementu ve slinách klíštět, aby vyhledaly nechráněná místa v těle hostitele, v nichž by se mohly uchytit a růst.

Borelie takto využívají mnoha částí komplexního biochemického maskování klíštět k ulehčení svého vlastního infikování savců, na které se klíštěta přisávají.

Infikování těla boreliemi je tovně vyšší tehdy, pokud má nový hostitel již sníženou imunitu. Stupeň infekce a závažnost symptomů jsou přímo úměrné síle nebo slabosti imunitního systému hostitele. Navíc imunitní odpověď zdravotního organismu stimuluje protilátky proti slinám klíštěte a omezuje možnost jeho přisátí. Protilátky proti slinám klíštět způsobují odvrhnutí klíštěte ještě dřív, než se stihne pořádně přisát. Čím vyšší je imunitní odpověď, tím méně je klíštěte schopné přisátí a tím více se snižuje míra infekce lidí vystavených přisátí nakaženého klíštěte.

Jakmile se klíště začne krmit a krev z jeho hostitele se mu dostane do žaludku, spirochety projdou okamžitou transformací. Klíštěta jsou organismy s teplotou svého okolí, což znamená, že teplota jejich těl je stejná jako teplota lesa, v němž žijí. Savci přenášející borelie jsou teplotekvní. Spirochety tedy musí přežít mezi prostředím s teplotou okolního vzduchu a prostředím, které má teplotu relativně ustálenou, například na necelých 37 °C lidského těla. Borelie žijí v mikroklimátech, která se od sebe značně liší. V klíštětech *Ixodes* se spirochety přimárně ukrývají ve středním úseku střeva (midgut), kde je nejenom teplota jako v okolním vzduchu, ale navíc je zásadité pH, okolo 9,5.

Když se krev dostane do střeva klíštěte, okamžitě nastanou dva děje: zvýší se teplota a pH se sníží z 9,5 na zhruba 7,4. Tak se spirochety dozví, že klíště saje, a připraví se na opuštění klíštěte a napadení hostitelského savce. Prudké zvýšení teploty a změna pH jsou podstatnými podněty, které spustí ve spirochetách stupňovitou regulaci, jež podstatně změní jejich přirozený charakter.

Vedle svých centrálních lineárních chromozomů mohou mít borelie kdykoli k použití až 12 lineárních a 12 kruhovitých plazmidů nebo 24 dodatečných segmentů DNA. V zásadě jsou to extrachromozomální molekuly DNA, které mohou celkově dosahovat poloviční délky centrálních lineárních chromozomů.

Vělnění této speciální DNA je řízeno podněty z okolního prostředí.

Každé z těchto vláken DNA obsahuje informace o různých savcích, na které klíště mohou spirochety žít. Borelie analyzují krev, určí druh živočicha, na němž je klíště přisáté, a pak oddělí, respektive vyloučí potřebné vlákno DNA, které vpletou do své DNA tak, aby byly schopné bezpečně infikovat svého nového hostitele – zdroj potravy klíštěte. Tato vlákna DNA obsahují informace o způsobu, jakým spirocheta musí upravit svou fyziologii, aby se úspěšně vyhnula imunitnímu systému hostitele. Je to cosi jako sada řídicích instrukcí, která borelii říká, jak pozměnit svou biologickou strukturu, aby si ulehčila vstup a infikování nového hostitele.

Jakmile je krev zanalyzována, spirochety se začnou rychle množit, přičemž svůj počet ztrojí až zčtyřnásobí. Velké množství borelií následně migruje ze středního úseku střeva klíštěte do jeho slinných žláz. Zde začnou měnit svou fyziologickou strukturu. To nějakou dobu trvá, takže čím delší dobu klíště saje, tím větší je riziko a míra náklady. Klíštěta odstraněná do 24 hodin jsou mnohem méně schopná přenést spirochety na nového – lidského nebo jiného – hostitele.

Spirochety jsou neobyčklé tím, že mají vnitřní a vnější proteinový obal. Spirochety *Borrelia* nejsou výjimkou. Toto dvojobalové uspořádání připomíná ruku v tenké latexové rukavici. To je vnější obal, který přichází do kontaktu s hostitelským organismem, v němž spirocheta žije. Pro každý živočišný druh, který napadají, mají spirochety databázi informací o způsobu změny tohoto proteinového obalu. Proteinové obaly jsou označovány zkratkou Osp (pro vnější obal). Existuje šest hlavních druhů proteinového obalu: OspA – OspF. Jsou si navzájem podobné, ale liší se v jiných označeních, například OspA a OspF.

Uvnitř klíštěte má většina spirochet vnější proteinový obal typu A (OspA). Poté, co se setkají s krví hostitele, sníží některé z nich OspA a začnou zvyšovat OspC. Tato změna se objeví u méně než poloviny spirochet. Ostatní zvyšují například OspE nebo OspF nebo Erp (a podobné OspE/F proteiny). Když jsou tyto Erp proteiny vytaženy na vnější obal, mohou se vázat na příslušnou část doplňkového imunitního systému zvanou faktor H. Tento proces pomáhá spirochetám se zvláštním vnějším proteinovým obalem vyhnout se po vniknutí do nového hostitele reakci jeho vrozené imunity.

Spirochety také zvyšují produkci virulentních faktorů – v podstatě otevřou zbrojnici a připraví se na útok. Zvyšuje se i produkce dalších látek zvaných decorin vazebné proteiny. Tyto proteiny jsou známé jako adheziny (vazebné proteiny), vážou decorin – molekulu spojenou s kolagenem typu III, což pomáhá spirochetám při osidlování kolagenových tkání hostitele, zejména během počínající infekce v kůži. Zároveň je zvýšená i produkce koagulačního faktoru plazmino-

„Kvůli struktuře proteinů schopných interakce s tkáněmi pouze některých hostitelů má mnoho infekčních bakterií rozsah svých hostitelů omezený.

Ovšem borelie způsobující lymfickou nemoc musí být kvůli přežití schopné infikovat mnoho odlišných druhů obratlovců, protože mnoho z jejich klíštěcích přenašečů se žijí na různých savcích a ptáčích. I když se infikované klíště během života přisaje pouze několikrát, bakterie musí být schopna využít každé příležitosti na přenos a nakonec i přežití svého druhu. Díky vícenásobné kombinaci alel proteinů souvisejících s infekcí, z nichž každý je schopný interakce s mnoha různými potenciálními hostiteli, se zvyšuje šance účinně infikovat jakéhokoli obratlovce, na kterého se klíště přisaje.“

Stevenson, et al.
Repetition, Conservation, and Variation: the Multiple cp32 Plasmids of Borrelia Species

genů, stejně jako jeho aktivátoru urokinázy, který napomáhá spirochetám navázat se na plazminogen během vniknutí do nového hostitele. Plazminogen je neaktivní látka obíhající v krvi. Pokud je potřeba, je změněn (pomocí urokinázy) na plazmin, což je enzym deaktivující fibrin – látku podporující srážlivost krve. Navazáním decorinu na svůj vnější obal se spirochety skrývají před imunitním systémem hostitele (jakoby si oblékly maskovací oděv) a umožní si tak proniknutí endotelovou buněčnou vrstvou do nových míst v těle.

Celkově je známo 154 genů², které se mění, když se spirochety v klišťatech setkají s krví. U sedmdesáti pěti dojde k expresi (přeměně) informace na buněčnou strukturu), polovina z nich se normálně ukládá v plazmidech. Sedmdesát devět genů se podílí na zjednodušení buněčných struktur, 70 % z nich se ukládá v plazmidech. Mezi těmi exprimujícími jsou chemotaktické a snímací regulony a proteázy schopné změnit vnější proteinový obal.³

Jakmile spirochety zjistí, že se klišťe přisálo k novému hostiteli, navléknou si „útočný oblek“, zamaskují se a připraví své zbraně. Pak se přesunou do slinných žláz klišťete, aby mohly vniknout do nového hostitele. Slinné žlázy jsou primárně cestou přenosu na nového hostitele.

„Borelie způsobující recidivující horečku obsahují vícenásobné kopie genů kódujících povrchové proteiny, tedy určité variabilní membránové proteiny (VMP)... V průběhu infekce u obratlovců se geny zodpovědné za kódování VMP průběžně rekombinují do nového lokusu, díky čemuž bakterie neustále produkují nové VMP, nerozpoznatelné pro imunitní systém hostitele, což má za následek přetrvávající infekci. Spirochety lysmské nemoci mají obdobný genetický systém.“

Stevenson, et al.
Repetition, Conservation, and Variation: the Multiple cp32 Plasmids of Borrelia Species

spirochety, například ty zodpovědné za syfilis, propouštějí účinné látky léčivé. Spirochety tak dokážou léky navržené na jejich zabítí vypudit ze svých těl dříve, než jim ublíží.

Borelie jsou výjimečně dobré v občasném proměňování své struktury tak aby se vyhynuly imunitní odpovědí hostitele a aby zlepšily kolonizování různých tkání.

ných části těla. V podstatě nepřetržitě experimentují s úpravami své struktury, aby našly takovou, která maximalizuje jejich přežití ve tkáních hostitele. Výzkumy popisují jejich kapacity v tomto ohledu jako „téměř nevyčerpatelné“ a dokazují velice důležitou skutečnost, že k těmto změnám dochází pouze *in vivo*, nikdy *in vitro* (ve zkumavce), takže většina údajů nasbíraných *in vitro* je téměř nepoužitelná.

Struktura borelie se tedy neustále mění. Výzkumníci zjistili, že když odeberou infekční spirochety z úmyslně nakažených myši, získané spirochety nejsou totožné s těmi, které do myši vložili. Nepřetržitě se rekombinují, proměňují svou genomovou strukturu a následně svou fyzickou podobu. Jak badatelé (Qiu a kol.) nedávno zaznamenali: „Z časté rekombinace vyplývá potenciál pro rychlou adaptivní evoluci a možný polygenetický základ patogenity *B. burgdorferi*.“ Různé genomové kombinace tak určitě vytvářejí různé vzory symptomů v lidech nakažených lysmskou boreliózou.

1.5 Lysmská borelióza v lidech: náказа

Spirochety *Borrelia* mají děsivou a velice sofistikovanou schopnost rozeznat povahu prostředí, v němž žijí. Jsou extrémně citlivé i na sebenepatrnější změny v prostředí. Tato rafinovaná vnitřní citlivost je částečně možná díky procesu, který se nazývá chemotaxe. To znamená, že spirochety jsou vysoce citlivé na malé chemické změny; některými jsou přitahovány, dalšími odpuzovány. Jsou schopné rozlišit chemické látky potřebné pro svou obživu (např. cukr a tuky) i ty, které jsou pro ně škodlivé (např. vysoké koncentrace kyslíku). Jsou tak citlivé na drobné chemické modifikace v těle, že téměř okamžitě poznají přítomnost biochemických faktorů klišťete, které se přisaje na hostitele, v němž se borelie vyskytují. Pokud dosud neinfikované klišťe začne sát krev z již infikovaného hostitele, vydá se mnoho z přítomných borelií do krevního řečiště. Rychle se přemístí do místa přísátí a jsou v krvi nasáty do nového, dosud ne-nakaženého klišťete.

Borelie také dokážou identifikovat mnoho různých druhů buněk svého hostitele a jsou schopné k mnoha z nich přilnout, aby si usnadnily pohyb hostitelským systémem. To jim zároveň umožňuje hledat si tkáň, kterým dávají přednost – klouby, oční sklivce, mozkové pleny, různé kolagenové části těla (třeba spousta kolagenu) či srdeční tkáň. (Všechna tato místa spojuje jedna věc – spousta kolagenu, který borelie milují.)

Bylo zjištěno, že borelie jsou schopné přilnout na kultivované endotelové a epitelové buňky, diferencované nervové buňky, mozkové buňky a gliové buňky. Typicky žijí lysmské borelie hlouběji v tkáních než jiné druhy bakterií. Vlastně jsou i schopné pohybovat se mnohem rychleji viskózním prostředím (třeba kolagenovými tkáněmi) než krví.

² V době vzniku textu (pozn. překl.).

Boreliová infekce, stejně jako mnoho jiných chronických stavů, způsobuje dysbalanci mezi lymfocyty Th1 a Th2 (v imunokomplexu). T pomocné buňky (T-helper) imunitního systému mohou být rozděleny do dvou funkčně odlišných skupin – 1 a 2. Pro lymfocyty Th1 je charakteristická produkce cytokinů typu 1, jako je například interleukin-2 (IL-2), faktor nádorové nekrózy beta (TNF- β) a interferon gama (IFN-gama). Lymfocyty Th2 produkují cytokiny interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-10 a IL-13. V průběhu lymfské boreliózy dochází kvůli vyváženosti potřádní se s infekcí v těle hostitele k silné Th1 odpovědi. To je důležitá informace, neboť existují důkazy, že vyrovnávání Th1 a Th2 odpovědí může přispět k lepšímu výsledkům léčby. Významné snížení Th1 odpovědi (například potlačení produkce interferonu gama) naopak výsledky zhoršuje. Pokud je IFN-gama potlačen, je například lymfská artritida mnohem silnější. (K tomuto tématu se ještě vrátím.)

Obvykle se mluví o třech stádiích lymfské boreliózy: raném, diseminovaném a pozdním. Časná stadium se objevuje během několika dnů nebo týdnů po počáteční infekci, diseminované během několika týdnů nebo měsíců od nakažení a pozdní měsíce nebo roky od nákazy. Rané stadium je vlastně počáteční infekce, při níž jsou borelie v těle málo rozšířené a jediným příznakem může být skvrna zvaná „býčí oko“ (erythema migrans). V průběhu diseminovaného stadia se nemoc začíná šířit, ale ještě není v těle chronicky usídlena. O pozdním stadiu se mluví v případě, že borelie pronikla do mnoha částí těla a trvale se v nich usadila.

Tento pohled je zjednodušující (a často nepřilíš přesný), protože průběh choroby je u každého nakaženého člověka výrazně odlišný. Pozdní stadium se u některých lidí může objevit během několika málo měsíců, zatímco u jiných lidí za mnoho let. Důvodem, proč stadia nejsou přesně vymezená, je jednak to, že v raných stádiích je léčba nemoci mnohem účinnější, a pak také velká různost příznaků. Jen u velice malého procenta nakažených lidí je možné tato tři stadia přesně rozlišit. Často se borelie již několik dnů po nákaze nacházejí v očním sklivci nebo centrálním nervovém systému. Rané a diseminované stadium se u mnoha lidí prolná.

Pro léčebné účely se téměř vždy rozlišuje pouze diseminované a pozdní stadium choroby. Čím později se léčba zahájí, tím obtížněji se lze choroby zbavit. V průběhu času se borelie adaptují na člověka, a přizpůsobují se jeho imunitním odpovědím. Také mění svůj genotyp, díky čemuž jejich potomci stále ze přezívají právě v prostředí konkrétního jedince. Kvůli tomu se borelie stále obtížněji hubí – a také léčebné terapie se v současnosti prodlužují a často využívají stále silnějších léků nebo větších dávek.

Existuje mnoho různých podtypů či druhů borelií, imunitní systém každého člověka je odlišný a navíc borelie v různých lidech osídlují různá místa v různých množstvích, a proto je množství různých symptomů opravdu široké. U některých lidí se může projevit pouze pár příznaků a stav má tendenci zlepšovat se sám.

Jiní mají již od počátku velice silné příznaky a podarí se jim vyléčit se pouze časem nebo s velkými obtížemi, a to i při použití nejsilnějších antibiotikových režimů. Většina lidí pak patří někam mezi tyto dvě skupiny.

Obecně řečeno bývají infekce způsobené *Borrelia burgdorferi sensu stricto* vysoce virulentní a způsobují velice zánětlivé procesy ve tkáních, zejména v kloubech a kolenou. Právě tento druh borelie běžně způsobuje lymfskou artritidu. *Borrelia afzelii* je zase hlavním původcem chronické atrofické akrodermatitidy (ACA), ačkoli svůj podíl na této chorobě může mít i *Borrelia garinii*. *B. garinii* je považována za primární příčinu většiny případů neuroboreliózy. Dvě naposledy zmíněné borelie ve větší míře přezívají adaptivní imunitní odpověď a v kůži a nervovém systému přezívají v podstatně větším množství než *B. burgdorferi*.

1.6 Dermatoborelióza: kožní vyjádření lymfské boreliózy

Poté co se borelie dostanou do těla, začnou se aktivně šířit tkáněmi. Z tohoto důvodu se erythema migrans (EM) neboli skvrna „býčí oko“, která se u některých lidí po infikování objeví, rozrůstá v průběhu času ve stále větších kruzích. Je to projev pohybu borelií tkáněmi. I když byla EM dlouho považována za jeden z hlavních příznaků lymfské boreliózy, rozhodně se u všech nakažených lidí neobjedná o spolehlivý diagnostický indikátor. Pouze u zhruba třetiny (37 %) nakažených se tento symptom (EM) objeví. (A přibližně 20 % lidí s dermatoboreliózou bude mít vícečetné EM vyrážky.) A jen u přibližně 10 % lidí s EM je možné detekovat spirochety lymfské boreliózy v krvi. Když se erythema objeví, je téměř vždy potvrzením diagnózy lymfské boreliózy.

Borelie používají velmi mnoho způsobů, jak si usnadnit pohyb kůží, neboť v těchto tkáních je mnoho překážek, kterými je nutné proniknout. Buňky v epitelových a endotelálních buněčných vrstvách jsou propojeny neprodyšnými spoji, které jsou neproniknutelné dokonce i pro malé molekuly. Aby si spirochety usnadnily průnik, narušují nebo přeskupují buněčný cytoskelet mnoha způsobů (kolagenolytickým, fibrinololytickým nebo proteolytickým), rozkládají strukturu tkání a potlačují mechanismy hojení, které by za normálních podmínek působily. To umožňuje boreliím, aby se dostaly do intracelulárních spojů mezi endotelovými buňkami a pod monovrstvy (monomolekulární vrstvy) – tento proces nazýváme transendotelální migraci. Díky tomu se spirochety společně pohybují do endotelálních vrstev a skrz ně, a tím infikují nového hostitele. Spirochety synchronizují svůj postup a jako spolupracující skupina vytvářejí prostory potřebné ke vzniku infekce. Během tohoto procesu je možné některé spirochety objevit vnitrobuněčně uvnitř fibroblastů. Fibroblasty jsou buňky, které produkují kolagenová vlákna a jsou přítomné ve všech pojivových tkáních. I při nasazení antibiotik (třeba ceftriaxonu) v bakteriocidním množství mohou spirochety uniknout tak, že se ve fibroblastech zapouzdří.