

*Sambor Grygorczuk, Tomasz Chmielewski¹, Joanna Zajkowska, Sławomir Pancewicz,
Renata Świerżbińska, Maciej Kondrusik, Stanisława Tylewska-Wierzbanowska¹,
Teresa Hermanowska-Szpakowicz*

STĘŻENIA BIAŁEK sFas I sFasL W HODOWLI KOMÓREK
JEDNOJĄDRZASTYCH KRWI OBWODOWEJ
CHORYCH Z PÓŹNĄ BORELIOZĄ Z LYME

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: Teresa Hermanowska-Szpakowicz

¹Pracownia Riketsji, Chlamydii i Krętków Odzwierzęcych

Państwowego Zakładu Higieny

Kierownik: Stanisława Tylewska-Wierzbanowska

*W hodowli komórek jednojądrzastych krwi obwodowej pochodzących od chorych z późną boreliozą z Lyme, inkubowanych z antygenami *Borrelia burgdorferi*, nastąpił wzrost stężenia rozpuszczalnych białek sFas i sFasL, które mogą hamować fizjologiczną apoptozę komórek układu odpornościowego, w tym limfocytów T. Sugeruje to zaburzenia apoptozy aktywowanych limfocytów T, które mogą się przyczyniać do podtrzymywania przewlekłego odczynu zapalnego w boreliozie z Lyme.*

Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, apoptoza, limfocyty T, receptor Fas

Key words: Lyme borreliosis, apoptosis, T lymphocytes, Fas receptor

WSTĘP

Borelioza z Lyme jest wielopostaciową chorobą zakaźną, której czynnik etiologiczny, krętek *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*B. burgdorferi* s.l.), przenoszony jest na człowieka z rezerwuaru zwierzęcego przez kleszcze *Ixodes* (1). Objawy występujące w przebiegu przewlekłego zakażenia dotyczą najczęściej układu narządów ruchu, zwłaszcza dużych stawów kończyn, oraz ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. W zajętych tkankach krętki są stosunkowo nieliczne i często trudne do wykrycia, obserwuje się natomiast tworzenie i przewlekłe utrzymywanie nacieków zapalnych, zawierających m.in. różne subpopulacje limfocytów (1,2). W części przypadków choroba ma przebieg wieloletni, a u pewnego odsetka chorych objawy utrzymują się mimo wielokrotnej antybiotykoterapii (1). Zjawiska te nasunęły podejrzenie udziału w patogenezie boreliozy z Lyme procesów o charakterze autoimmunologicznym podtrzymujących odczyn zapalny po eliminacji pato-

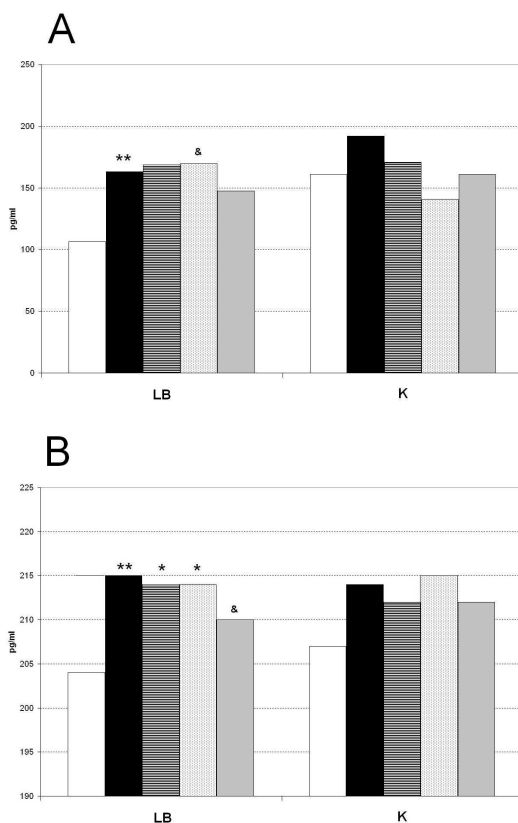
geny (1,3). Zaobserwowano pewne analogie w charakterze nacieku zapalnego i patogenezie pomiędzy przewlekłym boreliozowym zapaleniem stawów a reumatoidalnym zapaleniem stawów (rzs), jednak charakter procesów autoimmunologicznych w boreliozie pozostaje nadal niejasny (2,4,5).

W regulacji odpowiedzi zapalnej i immunologicznej, a zwłaszcza w ich wygaszaniu po okresie aktywacji spowodowanej infekcją, istotną rolę odgrywa apoptoza komórek układu odpornościowego (6,7). Do czynników wyzwalających apoptozę należy stymulacja receptorów błonowych, m.in. receptora Fas (CD95), białka błonowego wykazującego homologię z receptorem dla TNF- α . Fas jest ekspozowany przez wiele typów komórek, w tym także przez limfocyty B i T, i wydaje się odgrywać zasadniczą rolę w fizjologicznym procesie eliminacji aktywowanych limfocytów (6,7,8). Ligand Fas (FasL, CD95L) jest w postaci aktywnej również białkiem błonowym, obecnym na powierzchni limfocytów cytotoksycznych (T CD8+), innych populacji limfocytów oraz monocytów i makrofagów, które mają dzięki temu zdolność indukowania apoptozy komórek ekspozujących receptor Fas (8,9). Rozpuszczalne postaci Fas i FasL są uważane za antagonistów postaci błonowych (10,11,12,13).

Procesy apoptozy komórek układu odpornościowego i ich związek z przewlekłym odczynem zapalnym w przebiegu boreliozy z Lyme nie zostały jak dotąd zbadane. W celu wstępnej oceny tych zjawisk, w uprzednio przeprowadzonych przez nas badaniach oceniliśmy stężenia substancji związanych z regulacją procesów apoptozy, w tym rozpuszczalnych postaci białka Fas (sFas) i jego ligandu (sFasL) w nadsączu stymulowanej antygenami *B. burgdorferi* s.l. hodowli komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) pochodzących od 10 chorych z boreliozowym zapaleniem stawów. Obserwowano u nich nieznamienną tendencję do nasilenia syntezy tych substancji, która może sugerować zmniejszenie podatności limfocytów na apoptozę (14). Celem obecnej pracy było potwierdzenie tych obserwacji w większej grupie chorych z późną boreliozą z Lyme.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną (LB) stanowiło 20 pacjentów hospitalizowanych w latach 2004-2005 w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku z powodu późnej boreliozy (4 kobiety i 16 mężczyzn, średni wiek $48,4 \pm 8,4$ roku). Podstawą włączenia do badania było rozpoznanie ustalone przez lekarza leczącego i odnotowane w dokumentacji medycznej. Wszyscy pacjenci podawali pokłucie przez kleszcza przed wystąpieniem objawów klinicznych albo częste narażenie na ukłucia na terenach endemicznych oraz zgłaszali dolegliwości kliniczne pozwalające na rozpoznanie boreliozy z Lyme. U wszystkich rozpoznanie potwierdzono w trakcie hospitalizacji, wykazując obecność przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* s.l. w surowicy metodą immunoenzymatyczną (ELISA) przy użyciu zestawu firmy Biomedica (Boston, USA). Boreliozowe zapalenie stawów rozpoznano u 14 osób, neuroboreliozę u 1, współistnienie tych dwóch postaci klinicznych stwierdzono u 5 osób. U wszystkich badanych objawy utrzymywały się > 6 miesięcy, wszyscy oprócz jednego byli w przeszłości leczeni doksycykliną i/lub cefalosporynami III generacji, bez trwałej poprawy. Grupę kontrolną (K) stanowiło 6 pacjentów (3 kobiety i 3 mężczyzn, w wieku $41,7 \pm 11,6$ roku) bez podejrzenia boreliozy z Lyme lub po jej wykluczeniu na podstawie obrazu klinicznego i badań serologicznych, bez cech ostrego odczynu



Ryc. 1. Średnie stężenia sFas (A) i sFasL (B) w nadsączu hodowli PBMC pochodzących od chorych z boreliozą z Lyme oraz w grupie kontrolnej. LB – chorzy z boreliozą (n = 20), K – grupa kontrolna (n = 6). Stężenia oznaczono w nadsączu pobranym po 7 dniach hodowli, bez stymulacji (słupki białe), po stymulacji fitohemaglutyniną (czarne) oraz antygenami *B. afzelii* (linie poziome), *B. garinii* (punkty) oraz *B. burgdorferi* sensu stricto (szare) (patrz: Materiał i metody). A. & - różnica na pograniczu istotności (p = 0,076) w porównaniu z brakiem stymulacji, * - różnica znamienne w porównaniu z brakiem stymulacji, p < 0,05. B. & - różnica na pograniczu istotności (p = 0,075) w porównaniu z brakiem stymulacji, * - różnica znamienne w porównaniu z brakiem stymulacji, p < 0,05, ** - różnica znamienne w porównaniu z brakiem stymulacji, p < 0,01.

Fig. 1. Mean concentration of sFas (A) and sFasL (B) in the PBMC culture supernatant from patients with late Lyme borreliosis and from controls. LB – patients with Lyme borreliosis (n = 20), K – control group (n = 6). Concentrations were measured with ELISA in the supernatant collected after 7 days of culture, without stimulation (empty bars) and under stimulation with phytohemagglutinine (black) and antigens of *B. afzelii* (horizontal lines), *B. garinii* (dots) and *B. burgdorferi* sensu stricto (grey). A. & - borderline difference (p = 0,076) in comparison with unstimulated culture stimulation, * - significant difference in comparison with unstimulated culture stimulation, p < 0,05, ** - significant difference in comparison with unstimulated culture stimulation, p < 0,01.

zapalnego w chwili pobrania materiału. Od wszystkich uczestników uzyskano świadomą zgodę na udział w badaniu, a schemat badania został zaaprobowany przez Komisję Etyczną Akademii Medycznej w Białymstoku.

PBMC izolowano z 10 ml krwi żyłnej pobranej do próbek heparynizowanych poprzez odwirowanie w płynie Gradisol G firmy Aqua Medica (Polska) przy 400g przez 30 min. Po odwirowaniu PBMC zawieszano w roztworze płynu hodowlanego RPMI 1640 (Biomed, Polska) i ponownie odwirowywano, a następnie zawieszano w stężeniu 2×10^6 komórek/mL RPMI 1640 z dodatkiem 10% inaktywowanej surowicy cielęcej oraz streptomycyny i penicyliny. Zawiesinę 10^5 komórek/dolek inkubowano w płytce 24-dolekowej Nunclon Multidishes (Nunc Brand Products, Dania), w atmosferze 5% CO₂ i temperaturze 37°C, w obecności płynu hodowlanego jako kontroli ujemnej, fitohemaglutyniny (Biomed, Polska) i płynu hodowlanego jako kontroli dodatniej oraz zawiesiny krętków *B. afzelii* VS 461 (ATCC 51567) (B.a.), *B. garinii* 20047 (ATCC 51383) (B.g.) i *B. burgdorferi* sensu stricto B31 (ATCC 35210) (B.ss.) w stężeniu 10^8 bakterii/dolek. Po 7 dniach inkubacji hodowlę odwirowywano, a uzyskany nadsącz zamrażano do temperatury -70 °C, w której był przechowywany do czasu wykonania dalszych badań.

W nadsączu oznaczano stężenie sFas i sFasL metodą ELISA, przy użyciu zestawów firmy Bender MedSystems (Wiedeń, Austria), ściśle według instrukcji producenta. Czulość zestawów wynosiła poniżej 20 pg/ml dla sFas i 100 pg/ml dla sFasL.

Obliczeń statystycznych dokonano przy pomocy programu SSST. Do porównań pomiędzy grupami wykorzystano test Manna-Whitneya. Stężenia pomiędzy hodowlami stymulowanymi w odmienny sposób porównywano przy pomocy testu t dla prób zależnych. Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

WYNIKI

Średnie stężenia sFas i sFasL w nadsączu hodowli limfocytów w grupie chorych z boreliozą oraz grupie kontrolnej wraz z interpretacją statystyczną przedstawiono na rycinie 1.

Różnice stężeń pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną nie były istotne. W grupie chorych z boreliozą zaobserwowano jednak tendencję do wzrostu stężenia sFas i sFasL w hodowli stymulowanej fitohemaglutyniną antygenami *B. burgdorferi*, znamienne lub osiągającą pogranicze istotności statystycznej. Stężenie sFas wzrosło w warunkach stymulacji o około 50%, natomiast wzrost stężenia sFasL był niewielki, ale statystycznie istotny. Nie stwierdzono istotnych różnic stężenia sFas i sFasL pomiędzy hodowlami stymulowanymi fitohemaglutyniną a poddanymi stymulacji antygenowej, ani pomiędzy hodowlami stymulowanymi antygenami poszczególnych genogatunków *B. burgdorferi* s.l.

DYSKUSJA

Przeprowadzone badania wykazały tendencję do wzrostu stężenia sFas i sFasL w nadsączu hodowli PBMC chorych z późnymi, nawracającymi mimo leczenia objawami boreliozy z Lyme, pod wpływem stymulacji antygenami *B. burgdorferi* s.l. Interakcje poprzez receptor Fas odgrywają istotną rolę w usuwaniu na drodze apoptozy limfocytów aktywowanych w przebiegu odpowiedzi immunologicznej, a także limfocytów autoreak-

tywnych. Bezpośrednio po przebyciu ostrej infekcji obserwuje się zwiększoną podatność na apoptozę aktywowanych limfocytów T CD4+ i CD8+, których odsetek we krwi obwodowej rośnie we wcześniejszych okresach zakażenia, zależną od ekspresji receptora Fas (6,7). Poza limfocytami, Fas jest też ekspozowany przez inne populacje leukocytów, w tym neutrofile, monocyty i makrofagi, których apoptoza również może mieć znaczenie w likwidacji nacieku zapalnego (9). Fizjologiczne znaczenie tego mechanizmu potwierdzają rzadko występujące, genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości ekspresji Fas i FasL, które wiążą się z tendencją do hiperleukocytozy, przerostu tkanki limfatycznej i ryzykiem autoimmunizacji (15).

Rozpuszczalny Fas ma działanie antagonistyczne wobec receptora błonowego, konkurując z nim o zwiążanie z ligandem (10,11). Jego stężenie w osoczu nie jest skorelowane z ekspresją błonowego Fas na powierzchni komórek (16,17). Podwyższone stężenia sFas obserwowano w osoczu chorych z toczeniem rumieniowatym układowym i niektórymi postaciami białaczek i chłoniaków, a więc w stanach, w patogenezie których istotną rolę może odgrywać zahamowanie eliminacji autoreaktywnych lub zmienionych nowotworowo limfocytów (10,11,16). Rozpuszczalna forma FasL powstaje na skutek proteolitycznego odszczepienia pozakomórkowego fragmentu cząsteczki, co pełni prawdopodobnie rolę mechanizmu ograniczającego cytotoksyczność błonowego FasL (12,13). Interpretacja znaczenia podwyższonego stężenia sFasL jest mniej jednoznaczna niż w wypadku sFasL. W pewnych sytuacjach wzrost stężenia sFasL w płynach ustrojowych jest interpretowany jako marker wskazujący pośrednio na wzrost nasilenia procesów apoptozy (18). Niektóre badania sugerują ponadto pewną aktywność cytotoksyczną sFasL, która może zależeć od jego wysokich lokalnie stężeń i warunków mikrośrodowiska (9,19). Czynnikiem ten może też jednak wywierać działanie antyapoptotyczne. *Suda* i wsp. zaobserwowali, że sFasL hamuje działanie cytotoksyczne błonowego FasL na limfocyty krwi obwodowej (20). *Hashimoto* i wsp. obserwowali wysokie i korelujące z ciężkością przebiegu klinicznego choroby stężenie sFasL w płynie stawowym chorych z rzs (12). Według autorów, sFasL ma w zmienionych zapalnie stawach działanie antagonistyczne do FasL prezentowanego na powierzchni komórek i hamuje apoptozę synowocytów oraz leukocytów nacieku zapalnego, wywierając ostatecznie efekt prozapalny (12).

Dane dotyczące procesów apoptozy komórek układu odpornościowego w boreliozie z Lyme są nieliczne. *Perticarari* i wsp. stwierdzili nasilenie apoptozy limfocytów, zwłaszcza T CD4+ hodowanych z żywymi krętkami i antygenami *B. burgdorferi*, co wskazuje na ich bezpośrednie działanie proapoptotyczne i może być mechanizmem ochronnym umożliwiającym przetrwanie krętków w organizmie żywiciela, analogicznym do obserwowanego w zakażeniach innymi drobnoustrojami chorobotwórczymi (18,21). Badane limfocyty pochodziły od osób zdrowych, bez uprzedniej ekspozycji na *B. burgdorferi*, nie oceniano natomiast nasilenia w podobnych warunkach apoptozy limfocytów chorych z późną boreliozą z Lyme, u których występuje swoista odpowiedź przeciwko antygenom *B. burgdorferi* i mogą być obecne głębsze zaburzenia czynności układu odpornościowego. Udział apoptozy w miejscowej regulacji odczynu zapalnego w boreliozowym zapaleniu stawów wykazali natomiast *Vincent* i wsp., stwierdzając w płynie stawowym chorych obecność limfocytów $\gamma\delta$ ekspozujących FasL pod wpływem *B. burgdorferi* i wywierających efekt cytotoksyczny na pochodzące z płynu stawowego tych chorych limfocyty CD4+ (4,22). Obecne w nacieku zapalnym komórki $\gamma\delta$ odgrywają prawdopodobnie rolę hamującą wobec innych frakcji

limfocytów, zapobiegając nadmiernemu nasileniu odpowiedzi zapalnej, a niedostateczna sprawność tego wykorzystującego apoptozę mechanizmu immunoregulacyjnego mogłyby zwiększać ryzyko niekorzystnego klinicznie przebiegu boreliozy (22). Podwyższone stężenia sFas i/lub sFasL w miejscu odczynu zapalnego mogłyby być jednym z wykładników tego zjawiska, analogicznie do roli sFasL w stawach pacjentów z rzs, wykazanej w badaniach Hashimoto (4,12).

W hodowli PBMC pochodzących od grupy chorych z późną boreliozą z Lyme zaobserwowaliśmy wzrost stężeń sFas i sFasL pod wpływem antygenów *B. burgdorferi* s.l., co może się wiązać z upośledzeniem procesu apoptozy zależnego od interakcji Fas/FasL. Brak istotnych różnic stężeń sFas i sFasL pomiędzy grupą chorych z przewlekłą boreliozą a grupą kontrolną utrudnia interpretację uzyskanych rezultatów, może on jednak wynikać ze stosunkowo małej liczebności grup. Zaobserwowane zjawiska sugerują udział zaburzeń eliminacji reaktywnych limfocytów w patogenezie przewlekłych odczynów zapalnych w boreliozie z Lyme. Uzyskane wyniki dostarczają jednak tylko pośrednich danych o przebiegu procesów apoptozy. Do pełniejszej oceny zaobserwowanych zjawisk niezbędne są dalsze badania, oceniające stężenia sFas i sFasL w bezpośrednim sąsiedztwie nacieku zapalnego *in vivo* (np. w płynie stawowym), ekspresję postaci błonowych Fas i FasL oraz bezpośrednio oceniające podatność limfocytów chorych na apoptozę zależną od stymulacji receptora Fas.

WNIOSKI

Upośledzenie zależnej od pobudzenia receptora Fas apoptozy aktywowanych limfocytów T i innych komórek nacieku zapalnego może przyczyniać się do podtrzymywania nadmiernej i nieadekwatnej odpowiedzi zapalnej w późnej boreliozie z Lyme. Może to być jeden z mechanizmów odpowiedzialnych za niekorzystny przebieg choroby i utrzymywanie się objawów klinicznych mimo antybiotykoterapii.

S Grygorczuk, T Chmielewski, J Zajkowska, S Pancewicz, R Świerżbińska, M Kondrusik, S Tylewska-Wierzbanowska, T Hermanowska-Szapakowicz

CONCENTRATION OF sFAS AND sFASL IN THE SUPERNATANT OF PBMC CULTURE FROM THE PATIENTS WITH LATE LYME BORRELIOSIS

SUMMARY

Objective: Persistent, inadequate inflammatory response present in late Lyme borreliosis may be driven by activated T lymphocytes. We estimated synthesis of extracellular proteins: soluble Fas receptor (sFas) and its ligand (sFasL), which might protect T lymphocytes from physiologic apoptosis, in the peripheral blood mononuclear cell (PBMC) culture from patients with late borreliosis. Methods: Lyme borreliosis group (LB) consisted of 20 patients with Lyme borreliosis present for >6 months. Six patients without any active infection constituted the control group (K). PBMC were incubated for 7 days with phytohemagglutinine or suspension of *Borrelia afzeli* (Ba), *B. garinii* (Bg) and *B. burgdorferi* sensu stricto (Bss) spirochetes. sFas and sFasL concentrations were measured in the culture supernatant with ELISA. Results: In LB mean sFasL concentration was increased significantly under stimulation with phytohemagglutinine, Ba and Bg, and, with borderline significance, with Bss, in comparison with

unstimulated culture. sFas also tended to increase, which was significant with phytohemagglutinine and borderline with Bg. In K sFas and sFasL was not significantly increased under antigenic stimulation. Conclusions: Increased synthesis of antiapoptotic factors by PBMC from patients with late borreliosis incubated with *B. burgdorferi* antigens may suggest impaired apoptosis of T lymphocytes contributing to persistent inflammatory response in this patients.

PIŚMIENNICTWO

1. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004;113:1093-101.
2. Steere AC, Duray PH, Butcher EC. Spirochetal antigens and lymphoid cell surface markers in Lyme synovitis. Comparison with rheumatoid synovium and tonsillar lymphoid tissue. *Arthritis Rheum* 1988;31:487-95.
3. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehman M, i in. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment resistant Lyme arthritis. *Science* 1998;281:703-6.
4. Vincent MS, Roessner K, Sellati T, i in. Lyme arthritis synovial $\gamma\delta$ T cells respond to *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and lipidated hexapeptides. *J Immunol* 1998;161:5762-71.
5. Steere AC, Falk B, Drouin EE. Binding of outer surface protein A and human lymphocyte function-associated antigen 1 peptides to HLA-DR molecules associated with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:534-40.
6. Akbar AN, Borthwick N, Salmon M, i in. The significance of low bcl-2 expression by CD45RO T cells in normal individuals and patients with acute viral infections. The role of apoptosis in T cell memory. *J Exp Med* 1993;178:427-38.
7. Uehara T, Miyawaki T, Ohta K, i in. Apoptotic cell death of primed CD45RO+ T lymphocytes in Epstein-Barr Virus-induced infectious mononucleosis. *Blood* 1992, 80, 452-8.
8. Suda T, Takahashi T, Golstein P, i in. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 1993;75:1169-78.
9. Brown SB, Savill J. Phagocytosis triggers macrophage release of Fas ligand and induces apoptosis of bystander leukocytes. *J Immunol*, 1999;162:480-5.
10. Liu JH, Wei S, Lamy T, i in. Blockade of Fas-dependent apoptosis by soluble Fas in LGL leukemia. *Blood*, 2002;100:1449-53.
11. Cheng J, Zhou T, Liu C, i in. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas Molecule. *Science* 1994;263:1759-62.
12. Hashimoto H, Tanaka M, Suda T, i in. Soluble Fas ligand in the joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arth Rheum* 1998;41:657-62.
13. Schneider P, Holler N, Bodmer JL, i in. Conversion of membrane-bound Fas(CD95)ligand to its soluble form is associated with downregulation of its proapoptotic activity and loss of liver toxicity. *J Exp Med* 1998;187:1205-13.
14. Grygorczuk S, Zajkowska J, Świerżbińska R, i in. Ocena stężenia wybranych czynników uczestniczących w procesie apoptozy u chorych na przewlekłe boreliozowe zapalenie stawów – wyniki wstępne. *Pol Merk Lek* 2006;20:49-52.
15. Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, i in. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science* 1995;268:1347-9.
16. Knipping E, Debatin KM, Stricker K, i in. Identification of soluble APO-1 in supernatant of human B- and T-cell lines and increased serum levels in B- and T-cell leukemias. *Blood* 1995;85:1562-9.
17. Stricker K, Knipping E, Bohler T, i in. Anti CD-95 (APO-1/Fas) autoantibodies and T cell depletion in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children. *Cell Death Differ* 1998;5:222-30.

18. Hirsch CS, Toosi Z, Johnson JL, i in. Augmentation of apoptosis and interferon- γ production at sites of active Mycobacterium tuberculosis infection in human tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;183:779-88.
19. Hagimoto N, Kuwano K, Inoshima I, i in. TGF- β 1 as an enhancer of Fas-mediated apoptosis of lung epithelial cells. *J Immun* 2002;168:6470-8.
20. Suda T, Hashimoto H, Tanaka M, i in. Membrane Fas ligand kills human peripheral blood T lymphocytes, and soluble Fas ligand blocks the killing. *J Exp Med* 1997;186:2045-50.
21. Perticarari S, Presani G, Prodan M, i in. Lymphocyte apoptosis co-cultured with *Borrelia burgdorferi*. *Microb Pathog* 2003;35:139-45.
22. Vincent MS, Roessner K, Lynch D, i in. Apoptosis of Fas^{high} CD4⁺ synovial T cells by *Borrelia*-reactive Fas-ligand^{high} $\gamma\delta$ T cells in Lyme arthritis. *J Exp Med* 1996;184:2109-17.

Otrzymano: 20.11.2006 r.

Dres autorów:

dr n. med. Sambor Grygorczuk
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Akademii Medycznej w Białymstoku
15-540 Białystok
ul. Żurawia 14
tel. 085 - 74 09 519
fax. 085-74 09 515
e-mail: neuroin@amb.edu.pl