

Renata Welc-Falęciak

## WSPÓLCZESNA WIEDZA O ZAKAŻENIACH WYWOŁYWANYCH PRZEZ PAŁECZKI *BARTONELLA*\*

### CURRENT STATE OF THE KNOWLEDGE OF *BARTONELLA* INFECTIONS

Zakład Parazytologii Wydział Biologii Uniwersytet Warszawski  
Kierownik Zakładu: Edward Siński

#### STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwuje się gwałtowny wzrost liczby zarówno nowo odkrytych gatunków *Bartonella*, jak również zakażeń powodowanych przez te bakterie. Proces zakażenia, jak i patogenezę są mało poznane. Szeroki krąg naturalnych żywicieli oraz powszechne występowanie przenosicieli (wektorów) w środowisku naturalnym sprawia, że bartoneloza zaliczana jest do chorób z grupy EID (*emerging infectious diseases*).

**Słowa kluczowe:** *Bartonella*, epidemiologia, patogenezę, diagnostyka

#### WSTĘP

Rodzaj *Bartonella* obejmuje ponad 25 gatunków, z czego trzynaście uważanych jest za patogenne dla człowieka. Bakterie te są czynnikiem etiologicznym wielu chorób m. in. gorączki *Oroya* (choroba *Carrion*), gorączki okopowej, choroby kociego pazura oraz zapalenia wsierdza. U osób z obniżoną odpornością (chorzy na AIDS, biorcy przeszczepów) bakterie te mogą również powodować ciężkie postaci choroby tj. naczyńniakowatość (*bacillary angiomatosis*) czy plamica wątrobowa (*peliosis hepatitis*). Obszerny krąg żywicieli dla *Bartonella* obejmujący liczne gatunki ssaków oraz powszechne występowanie przenosicieli (głównie pcheł i wszy) umożliwia szerokie rozprzestrzenienie bakterii w środowisku naturalnym. W ostatnich latach odnotowano gwałtowny wzrost liczby nowo odkrytych gatunków *Bartonella*, jak również zakażeń powo-

#### ABSTRACT

*Bartonella spp.* are gram-negative bacteria localized in erythrocytes of vertebrate hosts. Genus *Bartonella* contains numerous recently described species, many of them are new and emerging arthropod-borne human pathogens. In addition to humans, *Bartonella spp.* have also been isolated from a variety of domesticated (cats, dogs) and wild animals (carnivores, ruminants, rodents), which play a key role as reservoir hosts for these pathogens. The infectious process and the pathogenesis of bartonellosis are still poorly understood. The present paper reviews the factors influencing *Bartonella* infections including a range of reservoir hosts and vectors, mechanism of pathogenesis, diagnostic methods for identification *Bartonella* infections in humans and animals as well as the coinfection with *Bartonella* and other arthropod-borne pathogens.

**Key words:** *Bartonella*, epidemiology, pathogenesis, diagnostics

wanych przez te bakterie. Coraz częściej pojawiają się przypadki zachorowań powodowane przez gatunki *Bartonella* występujące dotychczas jedynie u zwierząt. Proces zakażenia, jak i patogenezę są jednak mało poznane. Nowym i dotychczas bardzo słabo poznanym zagadnieniem są koinfekcje z udziałem *Bartonella*. Bartoneloza zaliczana jest obecnie do chorób z grupy EID (*emerging infectious diseases*).

#### POZYCJA SYSTEMATYCZNA *BARTONELLA*

Bakterie z rodzaju *Bartonella* należą do *α-Proteobacteria*. Przez długi czas do rodzaju *Bartonella* zaliczano tylko jeden gatunek - *B. bacilliformis*. W roku 1993, biorąc pod uwagę wyniki hybrydyzacji DNA, Brenner i wsp. (1) włączyli rodzaj *Rochalimea*, należący do rzędu *Rickettsiales* i rodziny *Rickettsiaceae*,

\* Praca finansowana była z grantu MNiSW nr N303 029 31/0865.

do rodzaju *Bartonella*, który w ten sposób powiększył się o cztery nowe gatunki - *B. quintana*, *B. vinsonii*, *B. henselae* i *B. elizabethae*. Na podstawie dalszych analiz fenotypowych i molekularnych wykazano, że zarówno *B. bacilliformis*, jak i przedstawiciele rodzaju *Rochalimea* są bliżej spokrewnieni z *Rhizobiales* niż *Rickettsiales*, czego efektem było przeniesienie całej rodziny *Bartonellaceae* do *Rhizobiales*. Dwa lata później analogiczne badania przeprowadzone przez Birtlesa i wsp. (2) doprowadziły do połączenia rodzajów *Bartonella* i *Grahamella*. Rodzaj *Grahamella* opisano w 1911 roku i nazwano na cześć *Graham-Smith'a* – pierwszego odkrywcy tych bakterii w erytrocytach kreta. Opisane wcześniej gatunki *Grahamella* (*G. talpae*, *G. peromysci*, *G. grahamii*, *G. taylorii*, *G. doshiae*) zostały włączone do rodzaju *Bartonella*. Wzrost zainteresowania badaczy rodzajem *Bartonella* pod koniec ubiegłego stulecia zaowocował opisaniem kilku nowych gatunków (tab. I). Obecnie rodzaj *Bartonella* liczy ponad 25 gatunków, z czego trzynaście uważanych jest za patogenne dla człowieka (*B. henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis*, *B. clarridgeiae*, *B. grahamii*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *B. vinsonii* subsp. *arupensis*, *B. tamiae*, *B. rochalimea*, *B. washoensis*, *B. alsatica*, *B. koehlerae*).

## RODZAJ BARTONELLA

Bakterie z rodzaju *Bartonella* to gram-ujemne pałeczki o wielkości  $0.6 \mu\text{m} \times 1.0 \mu\text{m}$ , oksydazoujemne, katalazoujemne i ureazoujemne (3). Niektóre gatunki (m.in. *B. bacilliformis*, *B. clarridgeiae*, *B. cholemi*, *B. capreoli*) posiadają wić, która w przypadku *B. bacilliformis* prawdopodobnie ułatwia penetrację do erytrocytów. W warunkach laboratoryjnych hodowla *Bartonella* jest możliwa na podłożu uzupełnionym krwią króliczą, owczą lub końską w temperaturze  $37^\circ\text{C}$  w obecności  $5\% \text{CO}_2$  (z wyjątkiem *B. bacilliformis* –  $25\text{--}28^\circ\text{C}$  bez dostępu  $\text{CO}_2$ ). Wielkość genomu waha się w granicach  $1.5 \times 10^6$  do  $2.6 \times 10^6$  pz w zależności od gatunku, dwa plazmidy opisano dotychczas jedynie u *B. grahamii*.

## CYKL ŻYCIOWY BARTONELLA I PRZEWLEKŁA BAKTERIEMIA

*Bartonella* to pasożyty wewnątrzkomórkowe wykazujące tropizm do erytrocytów oraz komórek nabłonka naczyń krwionośnych. Rezerwuarem *Bartonella* są różne gatunki ssaków (w tym człowiek), które są zakażane przez określone gatunki bakterii (tab. I). Wektor stanowią krwio pijne stawonogi, głównie pchły i wszy. Badania przeprowadzone przez Cotte i wsp. (4)

wykazały, iż kleszcze *Ixodes ricinus* są kompetentnym wektorem dla *B. henselae*. Wykorzystując metodę sztucznego karmienia kleszczy udowodniono m. in. transstadialny przekaz bakterii (nie wykazano transmisji transowarialnej) oraz potwierdzono żywotność i patogenność przekazywanego szczepu *B. henselae*. W przypadku *B. bacilliformis* zakażenie następuje w wyniku ugryzienia przez muchę (*Lutzomyia verrucarum*). Pchły i wszy przenoszą bakterie przez zakażone odchody, które mogą dostać się do organizmu żywiciela np. poprzez mikrourazy na skórze powstałe w wyniku drażnienia miejsc ugryzienia.

Po przedostaniu się do krwi żywiciela bakterie przez pierwsze 4–5 dni pozostają w tzw. niszy pierwotnej, którą prawdopodobnie stanowią komórki nabłonka naczyń krwionośnych (5). Tam *Bartonella* namnażają się i nabywają zdolności do infekowania erytrocytów (5). U *B. bacilliformis*, *B. quintana* i *B. henselae*, patogenów człowieka, opisano unikatową w świecie bakterii zdolność do patologicznej angiogenezy, której skutkiem jest powstawanie nowych naczyń włosowatych z naczyń już istniejących (5). W efekcie powstają charakterystyczne dla infekcji *Bartonella* uszkodzenia skóry określane jako brodawczakowatość peruwiańska (*B. bacilliformis*) lub naczyńniakowatość bakteryjna (*B. quintana*, *B. henselae*). Wydaje się, że zmiany te związane są m. in.: z reorganizacją cytoszkieletu komórki, namnażaniem się komórek gospodarza i bakterii oraz zahamowaniem apoptozy. Podczas infekcji *Bartonella* u zwierząt (kotów i gryzoni) nie zaobserwowano dotychczas zjawiska angiogenezy, co sugeruje, że nie jest to proces niezbędny dla rozwoju tych bakterii.

Po opuszczeniu komórek śródbłonka naczyń bakterie przedostają się do krwi, gdzie przylegają do krążących erytrocytów, a następnie wnikają do ich wnętrza. Pasożyty komórek jądrazystych wnikają do wnętrza krwinek czerwonych pobudzając fagocytozę, w której czynny udział bierze cytoszkielet zakażanej komórki. W przypadku erytrocytów pozbawionych jądra cytoszkielet pozostaje statyczny, co zmusza bakterie do wykształcenia własnego, nie do końca poznanego mechanizmu. Najprawdopodobniej bierze w nim udział m. in.: IV system sekrecji odpowiedzialny za transport specyficznych związków od komórki bakteryjnej bezpośrednio do cytozolu zakażanej komórki oraz białka z grupy Iba (*Inducible bartonella autotransporter*) pełniące rolę potencjalnych adhezyn (5).

W erytrocytach bakterie dzielą się, a następnie utrzymują w komórce nie powodując jej lizy (za wyjątkiem *B. bacilliformis*) (6). Obecność *Bartonella* nie wpływa w żaden sposób na długość życia erytrocytów, które są usuwane z organizmu żywiciela w naturalny sposób. Nawrót infekcji prawdopodobnie wynika z uwolnienia bakterii z komórek śródbłonka naczyń, które zakażają zarówno erytrocyty, jak i niezakażone

Tabela I. Poznane gatunki *Bartonella*  
Table I. Known *Bartonella* species

Gatunek	Rok izolacji	Żywiciel	Jednostka chorobowa
<i>B. alsatica</i> *	1999	królik	zapalenie wsierdzia
<i>B. bacilliformis</i> *	1919	człowiek	choroba Carriona
<i>B. birtlesii</i>	2000	mysz ( <i>Apodemus</i> spp.)	
<i>B. bovis</i> (weissii)	2002 (1999)	sarna, łoś, bydło	
<i>B. capreoli</i>	2002	sarna	
<i>B. chomelii</i>	2004	bydło	
<i>B. clarridgeiae</i> *	1995	kot domowy	choroba kociego pazura
<i>B. doshiae</i>	1995	normik bury ( <i>Microtus agrestis</i> )	
<i>B. elizabethae</i> *	1993	szczur śniady ( <i>Rattus rattus</i> )	zapalenie wsierdzia
<i>B. grahamii</i> *	1995	normica ruda ( <i>Myodes glareolus</i> )	zapalenie nerwu wzrokowego i siatkówki oka
<i>B. henselae</i> *	1990	kot domowy	choroba kociego pazura, zapalenie wsierdzia, naczyńniakowatość
<i>B. koehlerae</i> *	1999	kot domowy (?)	zapalenie wsierdzia
<i>B. peromysci</i>	1942	myszak ( <i>Peromyscus</i> spp.)	
<i>B. phoceensis</i>	2004	szczur wędrowny ( <i>Rattus norvegicus</i> )	
<i>B. quintana</i> *	1961	człowiek	gorączka okopowa, naczyńniakowatość, zapalenie wsierdzia
<i>B. rattimassiliensis</i>	2004	szczur wędrowny ( <i>Rattus norvegicus</i> )	
<i>B. rochalimea</i> *	2007	człowiek	
<i>B. schoenbuchensis</i>	2001	sarna	
<i>B. talpae</i>		kret	
<i>B. tamiae</i> *	2008	człowiek	
<i>B. taylorii</i>	1995	mysz ( <i>Apodemus</i> sp.)	
<i>B. tribocorum</i>	1998	szczur śniady ( <i>Rattus rattus</i> )	
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i> *	1999	myszak ( <i>Peromyscus</i> spp.)	zapalenie wsierdzia
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> *	1995	pies domowy	zapalenie wsierdzia
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i>	1946	normik ( <i>Microtus pennsylvanicus</i> )	
<i>B. washoensis</i> *	2000	gryzanie, człowiek	zapalenie mięśnia sercowego

\* gatunki *Bartonella* patogenne dla człowieka

komórki endotelium. Przeciwciała wytworzone przez gospodarza prawdopodobnie nie łączą się z antygenami bakteryjnymi eksponowanymi na powierzchni zakażonych erytrocytów, działają jedynie na niezwiązane z krwinkami bakterie uwalniane z niszy pierwotnej (7).

Większość zakażeń *Bartonella* u ludzi i zwierząt zazwyczaj przebiega bezobjawowo, jedynie zakażenia przypadkowego żywiciela lub żywiciela z osłabioną odpornością (chorzy na AIDS, biorcy przeszczepów) mogą prowadzić do rozwoju ciężkiej postaci choroby tj. naczyńniakowatości (*bacillary angiomatosis*) lub płamicy wątrobowej (*peliosis hepatitis*). Faza przewlekła zakażenia może trwać od kilku tygodni u gryzoni (8), kilku miesięcy u kotów (9), a nawet kilkunastu miesięcy u psów (10), co sprzyja zakażeniu większej liczby wektorów.

### SWOISTOŚĆ GATUNKOWA *BARTONELLA*

Jednym z głównych powodów szerokiego rozprzestrzenienia *Bartonella* w środowisku naturalnym jest

obszerny krąg żywicieli tych bakterii wśród ssaków m. in.: zwierząt mięsożernych, naczelnych, kopytnych, zającowatych, gryzoni, owadożernych i nietoperzy. Przystosowanie *Bartonella* do zakażenia tak różnych gatunków ssaków wynika z pewnej swoistości żywicielskiej. Wszystkie opisane dotychczas gatunki są zdolne do pasożytowania tylko u określonej grupy żywicieli (3). I tak *B. bacilliformis* i *B. quintana* występują głównie u ludzi, *B. henselae* jest odpowiedzialna za wywołanie zakażenia u kotów, a *B. alsatica* u królików. Niektóre gatunki *Bartonella* mają szerszy zakres żywicieli obejmujący gryzonia (myszowate i normikowate) oraz owadożerne (ryjówki). Nieliczne gatunki ssaków są podatne na zakażenia różnymi gatunkami *Bartonella* – koty mogą być zakażone *B. clarridgeiae*, *B. koehlerae* i *B. henselae*, natomiast populacje wolno żyjących gryzoni mogą utrzymywać co najmniej kilka różnych gatunków *Bartonella* (3). Prawdopodobnie za taką różnorodność odpowiedzialny jest wspólny wektor - różne gatunki pcheł żerujących na drobnych gryzoniach - mogą je zakażać różnymi gatunkami *Bartonella*.



## BARTONELOZA U LUDZI

Bakterie z rodzaju *Bartonella* są czynnikiem etiologicznym wielu chorób. Gorączka Oroya (Choroba Carriona) wywoływana przez *B. bacilliformis* jest znana od 1870 roku, kiedy była przyczyną licznych przypadków śmiertelnych wśród robotników budujących trasę kolejową pomiędzy miastami Lima a Oroya w Peru. Obecnie występowanie choroby Carriona ograniczone jest do terenów Ameryki Południowej (Peru, Ekwador i Kolumbia), szczególnie rejonów górskich, co jest związane z występowaniem na tym terenie wektora dla *B. bacilliformis* – muchy *L. verrucarum*. W fazie ostrej (gorączka Oroya) zakażone może być nawet 100% erytrocytów, co prowadzi do poważnej anemii hemolitycznej i śmierci. Dotychczas ludzie pozostają jedynymi żywicielami dla *B. bacilliformis*.

Czynnikiem etiologicznym gorączki okopowej jest *B. quintana* przenoszona przez wesz ludzką *Pediculus humanus*. Choroba przebiega z powracającymi okresami gorączki, które trwają około 5 dni i towarzyszą jej bólami głowy, kości, wysypką i powiększeniem śledziona (11). Po II wojnie światowej przypadki zachorowań były bardzo rzadkie do czasu pojawienia się pacjentów HIV-pozytywnych. W latach 90-tych ubiegłego wieku zaczęto ponownie opisywać przypadki zakażenia *B. quintana* u ludzi w Europie i USA. Grupę podwyższonego ryzyka stanowią bezdomni i pacjenci HIV-pozytywni, nieprzestrzegający higieny osobistej. Uważano, że człowiek stanowi jedyny rezerwuuar dla *B. quintana* do czasu, gdy bakterie te wykryto u kotów i ich pcheł (12).

Choroba kociego pazura (ang. *cat scratch disease*, CSD) po raz pierwszy opisana w roku 1950, wywoływana jest przez *B. henselae* i *B. clarridgeaiae*. Obecnie są to najczęściej diagnozowane przypadki zakażeń *Bartonella* na całym świecie, głównie u dzieci, co jest związane z ich częstymi kontaktami z kotami. Zakażenie następuje poprzez zadrapanie lub ugryzienie przez zakażone zwierzę. U osób zdrowych zakażenie ma przebieg łagodny z powiększeniem węzłów limfatycznych i zazwyczaj prowadzi do samowyleczenia. Podobnie, jak w przypadku zakażeń innymi gatunkami *Bartonella* (z wyjątkiem *B. bacilliformis*), choroba przyjmuje ostrą postać u osób z obniżoną odpornością, a nasilenie objawów zależne jest od kondycji immunologicznej żywiciela. W USA odnotowuje się około 24 tys. nowych przypadków CSD rocznie (9,3 na 100 tys. osób). W Polsce choroba ta rozpoznawana jest rzadko, zapadalność nie przekracza 0,15 na 100 tys. (dane z lat 1998 – 2001) (13). Wydaje się jednak, że wiąże się to z niedostateczną znajomością obrazu klinicznego i trudnością w postawieniu prawidłowej diagnozy przez lekarza pierwszego kontaktu (13).

Szacuje się, że około 3-4% wszystkich przypadków zapalenia wsierdza powodowane jest przez *Bartonella* spp. (14). Czynnikiem etiologicznym są m. in. *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae* i *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*. Pierwsze przypadki zapalenia wsierdza powodowane przez bakterie z rodzaju *Bartonella* odnotowano w roku 1993 równolegle u chorego na AIDS (USA) i bezdomnych we Francji (*B. quintana*). Rutynowo wykonywane posiewy bakteryjne w przypadku zapalenia wsierdza powodowanego przez *Bartonella* są zazwyczaj negatywne (15). Utrudnia to prawidłową diagnozę i powoduje częstsze interwencje chirurgiczne oraz wyższą śmiertelność pacjentów w stosunku do przypadków zapalenia wsierdza o innej etiologii. Najczęstszą metodą diagnostyczną zapalenia wsierdza powodowanego przez *Bartonella* jest wykrywanie swoistych przeciwciał techniką immunofluorescencji.

W ostatnich latach coraz częściej odnotowuje się przypadki zachorowań powodowane przez gatunki *Bartonella* występujące dotychczas jedynie u zwierząt. Dotychczas opisano przypadki zachorowań powodowane m. in. przez *B. elizabethae* (zapalenie wsierdza), *B. grahamii* (zapalenie siatkówki i nerwu wzrokowego) oraz *B. vinsonii* subsp. *arupensis* (zapalenie mięśnia sercowego). Zwierzęta domowe są naturalnymi żywicielami dla kilku patogennych gatunków *Bartonella* (np. koty- *B. henselae*, *B. claridgeiae*, *B. koehlerae*; psy- *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *B. washoensis*, *B. quintana*, *B. henselae*), a tym samym stanowią źródło zakażenia dla człowieka (16). W Polsce badania serologiczne przeprowadzone przez Chmielewskiego i wsp. (17) wykazały szerokie występowanie *Bartonella* u osób z grup wysokiego ryzyka. Przeciwciała swoiste dla *B. henselae* wykryto u ponad 48% bezdomnych alkoholików, 45% weterynarzy, 24% dawców krwi oraz ponad połowy badanych właścicieli kotów.

## METODY WYKRYWANIA BARTONELLA U LUDZI I ZWIERZĄT

**Badania histopatologiczne.** Obecnie w Polsce diagnostyka choroby kociego pazura oparta jest m. in. na badaniu histopatologicznym wycinka z węzła chłonnego. Jednak zmiany w badaniu histopatologicznym mogą również wskazywać na inne przyczyny limfadenopatii np. ropne zapalenie węzłów, toksoplazmozę, tularemie, a także chorobę nowotworową. Dlatego w dalszej kolejności wykonywane są badania serologiczne.

**Metody serologiczne.** Obecnie w diagnostyce zakażeń powodowanych przez *Bartonella* wykorzystuje się test immunofluorescencji pośredniej (IFA), który cechuje się dużą czułością i specyficznością (18). Ograniczenia w stosowaniu tej metody to m. in. niski poziom

przeciwciał w fazie przewlekłej zakażenia lub u osób z obniżoną odpornością, względnie reakcje krzyżowe przeciwciał (z *Chlamydia* spp., *Coxiella burnetti*) (19). Komercyjnie dostępne testy IFA ograniczone są głównie do gatunków *B. henselae*, *B. quintana* i *B. clarridgeiae*, brak jest testów wykrywających zakażenia powodowane przez inne gatunki *Bartonella*.

**Izolacja i hodowla bakterii.** W przypadku zakażenia u osób z obniżoną odpornością poziom przeciwciał często jest bardzo niski, wręcz niewykrywalny (3,18). Wówczas przeprowadza się z krwi lub tkanek pacjenta próbę izolacji bakterii, które wysiewa się na specjalnie przygotowane podłoże. Metoda ta ma jednak znikomą wartość w diagnostyce ludzkiej bartonelozy ze względu na długi okres hodowli (nawet do 45 dni), często też zakończona jest niepowodzeniem. Zapalenia wsierdza powodowane przez *Bartonella* nie są wykrywane w rutynowo wykonywanych posiewach krwi.

**Metody biologii molekularnej.** Najnowsze techniki biologii molekularnej pozwalają na identyfikację, genotypowanie oraz analizę filogenetyczną w obrębie rodzaju *Bartonella*. Poniżej przedstawiono markery genetyczne najczęściej stosowane w diagnostyce i badaniach epidemiologicznych zakażeń *Bartonella*.

- **Gen malej podjednostki rybosomu (16S rRNA)** jest często wykorzystywanym markerem molekularnym w badaniach diagnostycznych i epidemiologicznych bakterii z rodzaju *Bartonella*. Wielkość genu 16S rRNA wynosi ok 1500 pz, charakteryzuje się niskim tempem zmian ewolucyjnych i wysoką liczbą kopii w komórce, co sprawia, że jest z powodzeniem stosowany w określaniu ewolucyjnych zależności na poziomie rodzaju. Wysokie podobieństwo sekwencji (97.5-99.9%) genu 16S rRNA między poszczególnymi gatunkami *Bartonella* sprawia, że nie jest wykorzystywany w badaniach polimorfizmu pomiędzy gatunkami.

- **Region 16S/23S ITS** (ang. *intergenic spacer region*) – region ITS położony pomiędzy genami 16S rRNA (mała podjednostka rybosomu) i 23S rRNA (duża podjednostka rybosomu) charakteryzuje się dużą zmiennością gatunkową w obrębie rodzaju *Bartonella*, co pozwala na jego szerokie zastosowanie w analizach filogenetycznych. Różnice w długości amplifikowanego genu w pojedynczej reakcji PCR w zależności od gatunku pozwalają na identyfikację bez konieczności dalszych analiz molekularnych np. RFLP czy sekwencjonowania. Jednak badania przeprowadzone przez Maggi i Breitschwerdt (20) wykazały możliwość amplifikacji DNA innych bakterii przy zastosowaniu starterów specyficznych dla regionu ITS *Bartonella*.

- **Gen białka syntazy ryboflawiny (*ribC*), białka biorącego udział w podziale komórki (*ftsZ*), białka szoku cieplnego (*groEL*) i syntazy cytrynianowej (*gltA*)** – wydaje się, że geny kodujące białka są najlepszym markerem genetycznym zmienności gatunkowej

w obrębie rodzaju *Bartonella*. Gen białka syntazy ryboflawiny *ribC* (witaminy B<sub>2</sub>) występuje powszechnie u bakterii i roślin, natomiast brak go u kręgowców, w tym u człowieka, co sprawia, że jest z powodzeniem wykorzystywany w diagnostyce zakażeń *Bartonella* u ludzi. Gen *ftsZ* koduje białko FtsZ, które występuje zarówno u bakterii gram-dodatnich i gram-ujemnych, jak i *Archaeobacteria* oraz odgrywa kluczową rolę w procesie podziału komórki. Sekwencja fragmentu genu kodującego koniec C-terminalny białka FtsZ charakteryzuje się dużą różnorodnością, co umożliwia identyfikację gatunkową oraz powiązania filogenetyczne gatunków w obrębie rodzaju *Bartonella* zarówno na poziomie DNA, jak i białka. Gen *groEL* o wielkości około 1300 pz koduje białko szoku cieplnego o masie 60 kDa. Ze względu na dużą zmienność znalazł zastosowanie w różnicowaniu wewnątrzgatunkowym zarówno rodzaju *Bartonella*, jak i innych bakterii.

Gen *gltA* o wielkości około 1200 pz występuje powszechnie u bakterii i obecnie jest z powodzeniem wykorzystywany w diagnostyce i badaniach filogenetycznych rodzaju *Bartonella*. Syntetaza cytrynianowa (GltA) jest pierwszym enzymem cyklu kwasów trójkarbonsowych (cyklu Krebsa) i pełni kluczową rolę w regulacji wewnątrzkomórkowej produkcji ATP w komórce. Ze względu na wysoki poziom zmienności gen *gltA* znajduje szczególne zastosowanie w wykrywaniu różnic pomiędzy blisko spokrewnionymi gatunkami, zwłaszcza przy zastosowaniu analizy polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP).

W badaniach epidemiologicznych *Bartonella*, oprócz metody PCR i jej odmian (m. in. nested PCR, PCR-RFLP, RAPD-PCR) stosuje się również techniki PFGE (ang. *pulsed field gel electrophoresis*), MST (ang. *multi-spacer typing*), MLST (ang. *multilocus sequence typing*) oraz MLVA (ang. *multiple loci VNTR analysis*).

## KOINFEKCJE Z UDZIAŁEM *BARTONELLA*

Koinfekcje z udziałem *Bartonella* opisano dotychczas m. in. u psów i gryzoni (3). U zwierząt tych zakażeniom *Bartonella* towarzyszyły infekcje *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti*, *Babesia canis* i *Ehrlichia* spp. Współwystępowanie *Bartonella* i innych patogenych drobnoustrojów wielokrotnie wykazano również u kleszczy Ixodidae (21). Najczęściej u kleszczy zakażeniom *Bartonella* towarzyszyły równocześnie infekcje *B. burgdorferi*, rzadziej *Babesia* spp. i *Anaplasma phagocytophilum*. W Polsce nieliczne badania wykazały, że odsetek kleszczy *I. ricinus* zakażonych *Bartonella* nie przekracza 5% (22). Dotychczas w Polsce nie prowadzono badań nad współwystępowaniem *Bartonella* i innych patogenów u kleszczy.

Koinfekcje u ludzi dotyczą głównie zakażeń powodowanych przez *B. burgdorferi*. Równoczesne zakażenie *B. microti* lub *A. phagocytophilum* może powodować trudności w leczeniu choroby z Lyme bądź zaostrenie objawów chorobowych (23). Problem koinfekcji z udziałem *Bartonella* i innych odkleszczowych patogenów u ludzi jest bardzo słabo poznany. Dotychczas pojawiły się jedynie dwa doniesienia, w tym jedno z Polski, dotyczące koinfekcji *Bartonella* i *B. burgdorferi* centralnego układu nerwowego (24, 25). Trudno jest jednoznacznie stwierdzić, czy rzadkie występowanie koinfekcji z udziałem *Bartonella* wynika z niskiego odsetka zakażonych kleszczy czy niedoskonałej diagnostyki, brak jest również perspektywnych badań dotyczących ewentualnych koinfekcji z udziałem *Bartonella*.

## PODSUMOWANIE

Poza dobrze znaną chorobą kociego pazura, coraz częściej opisywane są na całym świecie inne zakażenia wywoływane przez *Bartonella*. Gatunki bakterii występujące dotychczas jedynie u zwierząt zakażają ludzi, co prowadzi do pojawiania się nieznanych dotąd zoonoz. Szerokie spektrum objawów klinicznych oraz możliwe koinfekcje utrudniają właściwą diagnozę. Niezbędne są zatem dalsze badania dotyczące zarówno mechanizmów patogenezы na poziomie molekularnym, jak i źródeł zakażenia i wektorów w środowisku naturalnym.

## PIŚMIENNICTWO

- Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, i in. Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family Bartonellaceae from the order Rickettsiales. *Int J Syst Bacteriol* 1993;43(4):777-86.
- Birtles RJ, Harrison TG, Saunders NA, i in. Proposals to unify the genera *Grahamella* and *Bartonella*, with descriptions of *Bartonella talpae* comb. nov., *Bartonella peromysci* comb. nov., and three new species, *Bartonella grahamii* sp. nov., *Bartonella taylorii* sp. nov., and *Bartonella doshiae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1995;45(1):1-8.
- Breitschwerdt EB, Kordick DL. *Bartonella* infection in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity, and zoonotic potential for human infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(3):428-38.
- Cotte V, Bonnet S, Le Rhun D, i in. Transmission of *Bartonella henselae* by *Ixodes ricinus*. *Emerg Infect Dis* 2008;14(7):1074-80.
- Dehio C. *Bartonella* interactions with endothelial cells and erythrocytes. *Trends Microbiol* 2001;9(6):279-85.
- Dehio C. Molecular and cellular basis of *Bartonella* pathogenesis. *Annu Rev Microbiol* 2004;58:365-90.
- Koesling J, Aebischer T, Falch C, i in. Cutting edge: antibody-mediated cessation of hemotropic infection by the intraerythrocytic mouse pathogen *Bartonella grahamii*. *J Immunol* 2001;167(1):11-14.
- Birtles RJ, Hazel SM, Bennett M, i in. Longitudinal monitoring of the dynamics of infections due to *Bartonella* species in UK woodland rodents. *Epidemiol Infect* 2001;126(2):323-9.
- Guptill L, Slater L, Wu CC, i in. Experimental infection of young specific pathogen-free cats with *Bartonella henselae*. *J Infect Dis* 1997;176(1):206-16.
- Kordick DL, Breitschwerdt EB. Persistent infection of pets within a household with three *Bartonella* species. *Emerg Infect Dis* 1998;4(2):325-8.
- Maurin M, Raoult D. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9(3):273-92.
- Chomel BB, Kasten RW, Henn JB, i in. *Bartonella* infection in domestic cats and wild felids. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1078:410-5.
- Podsiadły E, Sokołowska E, Tylewska-Wierzbanowska S. Występowanie zakażeń *Bartonella henselae* i *Bartonella quintana* w Polsce w latach 1998-2001. *Przegl Epidemiol* 2002;56:399-407.
- Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(1):177-207.
- Dreier J, Vollmera T, Freytaga C, i in. Culture-negative infectious endocarditis caused by *Bartonella* spp.: 2 case reports and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61(4):476-83.
- Chomel B, Boulouis H-J, Maruyama S, i in. *Bartonella* spp. in pets and effect on human health. *Emerg Infect Dis* 2006;12(3):389-94.
- Chmielewski T, Podsiadły E, Tylewska-Wierzbanowska S. Presence of *Bartonella* spp. in various human populations. *Pol J Microbiol* 2007;56(1):33-38.
- Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB, i in. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. *Vet Res* 2005;36(3):383-410.
- Maurin M, Eb F, Etienne J, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella* and *Chlamydia* species: implications for diagnosis. *J Clin Microbiol* 1997;35(9):2283-7.
- Maggi RG, Breitschwerdt EB. Potential limitations of the 16S-23S rRNA intergenic region for molecular detection of *Bartonella* species. *J Clin Microbiol* 2005;43(3):1171-6.
- Billeter SA, Levy MG, Chomel BB, i in. Vector transmission of *Bartonella* species with emphasis on the potential for tick transmission. *Med Vet Entomol* 2008;22(1):1-15.
- Podsiadły E, Chmielewski T, Sochon E, i in. *Bartonella henselae* in *Ixodes ricinus* ticks removed from dogs. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007;7(2):189-92.
- Moro MH, Zegarra-Moro OL, Persing DH. *Babesia microti* and *Borrelia burgdorferi* coinfection associated with increased severity of arthritis. *J Infect Dis* 2006;194(5):716



24. Podsiadły E, Chmielewski T, Tylewska-Wierzbanowska S. *Bartonella henselae* and *Borrelia burgdorferi* infections of the central nervous system. Ann N Y Acad Sci 2003;990:404-6.
25. Eskow E, Rao RV, Mordechai E. Concurrent infection of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* and *Bartonella henselae*: evidence for a novel tick-borne disease complex. Arch Neurol 2001;58(9):1357-63.

Otrzymano: 23.06.2008 r.

Zakwalifikowano do druku: 3.11.2008 r.

**Adres do korespondencji:**

Renata Welc-Falęciak

Zakład Parazytologii, Wydział Biologii

Uniwersytet Warszawski

Ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa