

PRACE ORYGINALNE

Aneta Iżycka¹, Ewa Jabłońska¹, Sławomir Ziarko³, Piotr Radziwon³,
Joanna Zajkowska², Sławomir Pancewicz²

Ekspresja cząsteczek CD43 i PSGL-1 na neutrofilach chorych na boreliozę z Lyme

¹ Z Zakładu Immunologii AM w Białymstoku

² Z Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

³ Z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku

Celem pracy była ocena ekspresji CD43 i PSGL-1 na neutrofilach krwi obwodowej pacjentów z boreliozą z Lyme. W przeprowadzonych badaniach u pacjentów z boreliozą z Lyme nie wykazaliśmy istotnych różnic w ekspresji zarówno mRNA CD43, jak i mRNA CD PSGL-1 na neutrofilach, u pacjentów z boreliozą z Lyme. Natomiast stwierdziliśmy istotny wzrost sPSGL-1 w surowicy krwi pacjentów z boreliozą z Lyme. Obserwowany w badaniach własnych wzrost stężenia rozpuszczalnej formy PSGL-1 poprzez blokowanie specyficznych ligandów błonowych na neutrofilach może prowadzić do zahamowania procesu adhezji co może być jedną z przyczyn utrzymywania się długotrwałego procesu zapalnego.

Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, neutrofile, cząsteczki adhezyjne, CD43, PSGL-1

Expression of CD 43 and PSGL-1 on peripheral blood neutrophils of patients with Lyme borreliosis

The aim of the study was to evaluate mRNA of CD43 of patients with Lyme borreliosis. Investigations conducted at patients with Lyme boreliosis did not show the essential differences in expression both the mRNA the PSGL-1 how and mRNA CD 43 in neutrophils. However we affirmed the essential growth the soluble PSGL-1 in serum of the patients with Lyme boreliosis. The growth observed in own investigations of concentration of soluble forms the PSGL across it blocking on neutrophils specific ligand it can lead to set – back of inflammatory.

Key words: Lyme boreliosis, neutrophils, adhesion molecules, CD43, PSGL-1.

Cząsteczki adhezyjne odgrywają kluczową rolę w procesie migracji leukocytów z przestrzeni naczyniowej do tkanek, co jest warunkiem prawidłowej odpowiedzi przeciwzapalnej. Selektywny napływ leukocytów do miejsca toczącego się procesu zapalnego jest następstwem współdziałania czynników chemotaktycznych i cząsteczek adhezyjnych.

Leukocyty pełnią zasadniczą rolę w zwalczaniu zakażeń krętkami *Borrelia burgdorferi*. Elementem warunkującym eliminację drobnoustrojów przez te komórki jest ich zdolność do migracji przez śródbłonek naczyniowy [4, 20].

Zmiana ekspresji cząsteczek adhezyjnych na leukocytach może być przyczyną zaburzonej eliminacji krętków *Borrelia burgdorferi* [19].

Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że w przebiegu boreliozy z Lyme dochodzi do osłabienia mechanizmów odpornościowych związanych z odpowiedzią nieswoistą gospodarza. We wcześniejszych badaniach własnych obserwowaliśmy zaburzoną aktywność fagocytarną, która może być związana między innymi ze zmienioną ekspresją cząsteczek adhezyjnych na PMN. Z drugiej jednak strony wykazaliśmy wzrost ekspresji LFA-1, p150, Mac-1 i L-selektyny na neutrofilach, co może nasilać przyleganie PMN do komórek śródbłonna i ich przechodzenie w kierunku ogniska zapalnego [10, 11]. Obserwacje te sugerują, że proces przylegania PMN do komórek śródbłonna przy udziale tej grupy adhezyn u pacjen-

tów z boreliozą z Lyme jest prawidłowy. Ostatnie badania wykazały, że na interakcje między cząsteczkami adhezyjnymi mogą mieć wpływ cząsteczki blokujące.

Działanie antyadhezyjne wykazuje cząsteczka CD43, która utrudnia interakcje receptor-ligand. Cząsteczka CD43 jest mucynopodobną glikoproteiną znajdującą się na neutrofilach, limfocytach, monocytach. Działanie antyadhezyjne najprawdopodobniej związane jest z jej budową [22]. Struktura CD43 jest wydłużona i rozgałęziona, zewnątrzkomórkowa jej część dzięki licznym resztom kwasu sialowego posiada ładunek ujemny i wytwarza tzw. „barierę antyadhezyjną” utrudniającą wzajemne oddziaływanie leukocytów, jak również interakcje leukocyt-śródłonek [11]. Potwierdzają to badania Ardmanna i wsp., którzy wykazali, że łączenie ludzkich limfocytów T do komórek HeLa CD43 pozytywnych jest osłabione w porównaniu do przylegania tych komórek do komórek HeLa CD43 negatywnych. Autorzy wykazali, że cząsteczka CD43 zakłóca interakcje między ICAM-1 a LFA-1 [1]. Cząsteczka CD43 może również wpływać na łączenie się selektyn z PSGL-1 [16].

Cząsteczka PSGL-1 jest ligandem P- i E-selektyn, bierze ona udział w pierwszym odwracalnym etapie adhezji, w którym dochodzi do marginacji i toczenia się leukocytów po powierzchni komórek śródłonka [18]. Badania Spertini i wsp. wykazały, że blokowanie PSGL-1 przeciwciałami spowodowało zahamowanie przylegania neutrofilów do komórek śródłonka [12]. McEver i wsp. stwierdzili, że połączenie się PSGL-1 z P-selektyną indukuje toczenie się leukocytów po aktywowanym śródłonce, natomiast związanie się PSGL-1 z L-selektyną indukuje przyleganie leukocytów do innych leukocytów, które mogą wzmocnić proces marginacji leukocytów do komórek śródłonka [16]. Cząsteczka PSGL-1 może również indukować napływ leukocytów w miejsce toczącego się procesu zapalnego przez połączenie się z E i P-selektyną znajdującą się na płytkach krwi.

Blokowanie ligandów selektyn przez cząsteczkę CD43 może przyczynić się do upośledzenia procesu adhezji i eliminacji czynnika patogennego, jakim jest krętek B.b. Biorąc pod uwagę istotną rolę leukocytów w kontrolowaniu rozwoju infekcji wywołanej krętkami *Borrelia burgdorferi* dokonaliśmy próbę oceny ekspresji CD43 i PSGL-1 na neutrofilach oraz oznaczyliśmy stężenia rozpuszczalnej formy PSGL-1 w surowicy krwi pacjentów z boreliozą z Lyme. Uzyskane wyniki mogą być pomocne w dokładniejszym poznaniu mechanizmów odpo-

wiedzialnych za upośledzoną eliminację krętków *Borrelia burgdorferi*.

MATERIAL

Badania przeprowadzono w jednorodnej grupie 30 chorych (średnia wieku 62 lat) leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM z rozpoznaniem boreliozy z Lyme, z uwzględnieniem postaci klinicznych jednostek chorobowych: Lyme arthritis i Erythema migrans. Rozpoznanie boreliozy z Lyme zostało ustalone na podstawie badań serologicznych wykazujących obecność przeciwciał IgM przeciw antygenom wiciowym p41 *Borrelia burgdorferi*, po uprzednim wykluczeniu wszelkich innych współistniejących chorób, np. cukrzycy, zmian zwyrodnieniowych, choroby reumatycznej czy brucelozy.

Krew do badań była pobierana dwukrotnie: przed leczeniem i po około czterotygodniowej antybiotykoterapii antybiotykami β -laktamowymi i cefalosporynami: pacjenci z rumieniem wędrującym – amoxycyliną, z Lyme arthritis – cefotaxymem.

Grupę kontrolną stanowiło 15 zdrowych osób dobrowolnych dawców krwi (średnia wieku 56 lat).

Analizę statystyczną przeprowadzono, wykorzystując pakiet statystyczny Statistica 6.0. Dla cech mierzalnych zgodnych z rozkładem normalnym ocenianym testem zgodności Kołomogorowa – Smirnowa, przy porównaniach między wybranymi grupami stosowano test t-studenta oraz przy porównaniach cech w dwóch odstępach czasowych – test t-studenta dla par. Dla cech niezgodnych z tym rozkładem stosowano odpowiednio test Manna-Whitney’a i test Wilcoxon dla par. W obliczeniach przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ jako znamienne statystycznie.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

METODY

Krew do oznaczeń ekspresji CD43 i PSGL pobierano na EDTA. Z krwi izolowano neutrofile metodą wg Zemana i wsp. [7]. Uzyskane neutrofile zawieszano w PBS do uzyskania stężenia 5×10^6 komórek/ml. Z komórek tych izolowano całkowite RNA neutrofilów za pomocą zestawu RNAeasyMini Kit (Qiagen). Ilość otrzymanego RNA określono na spektrofotometrze przy długości fali 260 nm.

Ekspresję CD43 i PSGL oznaczano przy pomocy metody RT-PCR. W metodzie tej matrycą wyjściową jest RNA, które w procesie odwrotnej

transkrypcji jest przepisywane na komplementarne DNA i ulega amplifikacji. Reakcja RT-PCR pozwala na ilościowe oznaczenie amplifikowanych produktów w czasie rzeczywistym dzięki zastosowaniu barwników fluorescencyjnych. Barwniki po wzbudzeniu emitują sygnał, który rośnie proporcjonalnie do ilości amplifikowanego produktu. Metoda stosowana jest do pomiaru ilościowego kopii genu lub poziomu ekspresji RNA w komórkach i tkankach. Ilość kopii badanej cząsteczki kwasu nukleinowego jest monitorowana w każdym cyklu reakcji amplifikacji. Liczba cykli reakcji PCR, po których poziom fluorescencji przekroczy zdefiniowany próg jest stosowana do obliczenia ilości badanych cząsteczek obecnych w mieszaninie na początku reakcji.

Do reakcji RT-PCR stosowano 50 ng RNA.

Zastosowano następujący zestaw primerów:

PSGL-1-sense-

5'CACCTCCGAGGCATCTTCAACTG-3',

PSGL-1 antisens-3'- CGTTGGTATCGGCTCT-CATTCATG-5'.

CD 43- sense 5'-

CGCCTCGAGATGCTGAGAACTTGTTT-CGG-3'

CD 43- antisense 3'-

CGGGACCTCTTGAATCTTGTGTCTAGACGC-5'

Analizę prowadzono, wykorzystując zestaw OneStep SybrGreen Master Kit (Roche) w aparacie Lightcycler (Roche). Protokół reakcji RT-PCR był następujący: denaturacja w temperaturze 95°C przez 10s, powielanie w temperaturze 78°C przez 20s, elongacja w temperaturze 72°C przez 25s. Specyficzność otrzymanych produktów PCR wykazano, wykonując ich elektroforezę w 2% żelu agarozowym z bromkiem etydyny, reakcja generowała produkty odpowiednio PSGL-1 – 316 bp

CD43 – 406 i GPDH – 540 bp. Prowadzono analizę ilościową kopii w oparciu o skalkulowaną ilość kopii w standardowym RNA (Applied Biosystem) z wykorzystaniem wzoru.:

$Xg/\mu\text{RNA}/ [\text{długość transkryptu w nukleotydach} \times 340] \times 6,022 \times 10^{23} = Y/\mu\text{l}$

WYNIKI

Nie wykazano istotnych różnic w ekspresji mRNA PSGL-1 na neutrofilach u chorych z boreliozą z Lyme przed leczeniem, w porównaniu do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej (Tab. 1). Po antybiotykoterapii nie zaobserwowano także istotnych różnic w ekspresji tej cząsteczki w stosunku do wartości uzyskanej w badaniu przed leczeniem.

Podobnie zachowywała się ekspresja mRNA CD43 na neutrofilach u chorych z boreliozą z Lyme, zarówno przed leczeniem, jak i po leczeniu, wartości te nie różniły się od wartości uzyskanej w grupie kontrolnej (Tab. 2)

Porównano ekspresję mRNA PSGL-1 i CD43 na PMN krwi obwodowej między pacjentami z różnymi postaciami boreliozy z Lyme: Erythema migrans i Lyme arthritis (Ryc. 1, 2). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ekspresji tych cząsteczek między Erythema migrans i Lyme arthritis. Nie stwierdzono też różnic w wartościach uzyskanych przed i po leczeniu w obu postaciach boreliozy z Lyme.

Zaobserwowano wzrost stężenia rozpuszczalnej formy sPSGL-1 w surowicy krwi pacjentów z boreliozą z Lyme w stosunku do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej. W badaniu po leczeniu poziom rozpuszczalnej sPSGL-1 nie różnił się istotnie w stosunku do wartości przed leczeniem (Tab. 3).

TABELA 1. Ekspresja mRNA PSGL-1 na neutrofilach u pacjentów z boreliozą z Lyme

TABLE 1. Expression of mRNA PSGL-1 on peripheral blood neutrophils of patients with Lyme borreliosis

GRUPA	PSGL-1	
	X	SD
GRUPA KONTROLNA	6,58	1,4
BADANIE PRZED LECZENIEM	6,89	3,2
BADANIE PO LECZENIU	6,14	4,4

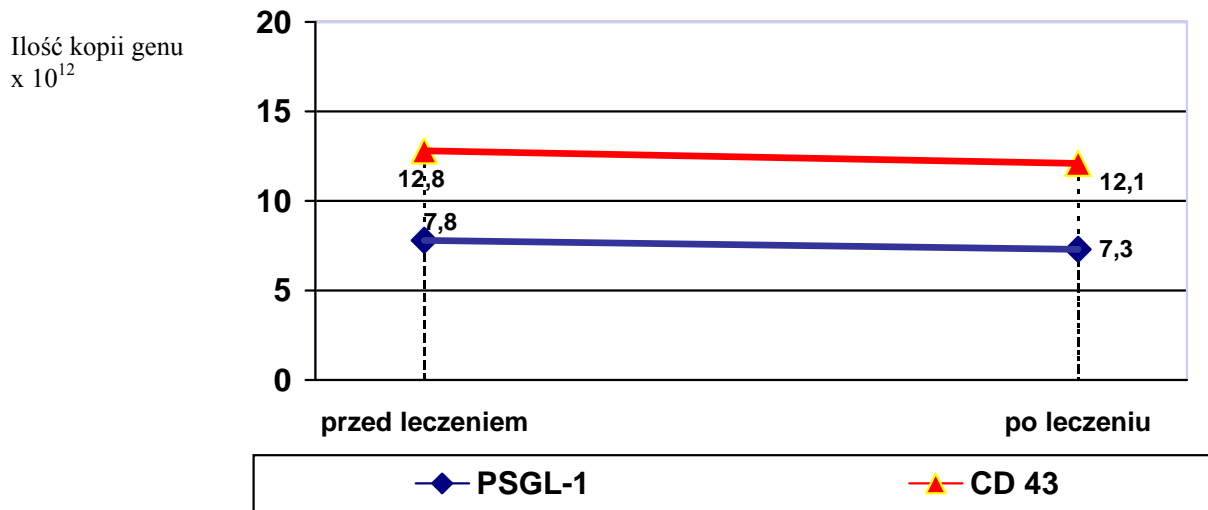
TABELA 2. Ekspresja CD 43 na neutrofilach u pacjentów z boreliozą z Lyme

TABLE 2. Expression of mRNA 43 on peripheral blood neutrophils of patients with Lyme borreliosis

GRUPA	CD43	
	X	SD
GRUPA KONTROLNA	10,23	5,9
BADANIE PRZED LECZENIEM	12,1	8,4
BADANIE PO LECZENIU	11,7	6,2

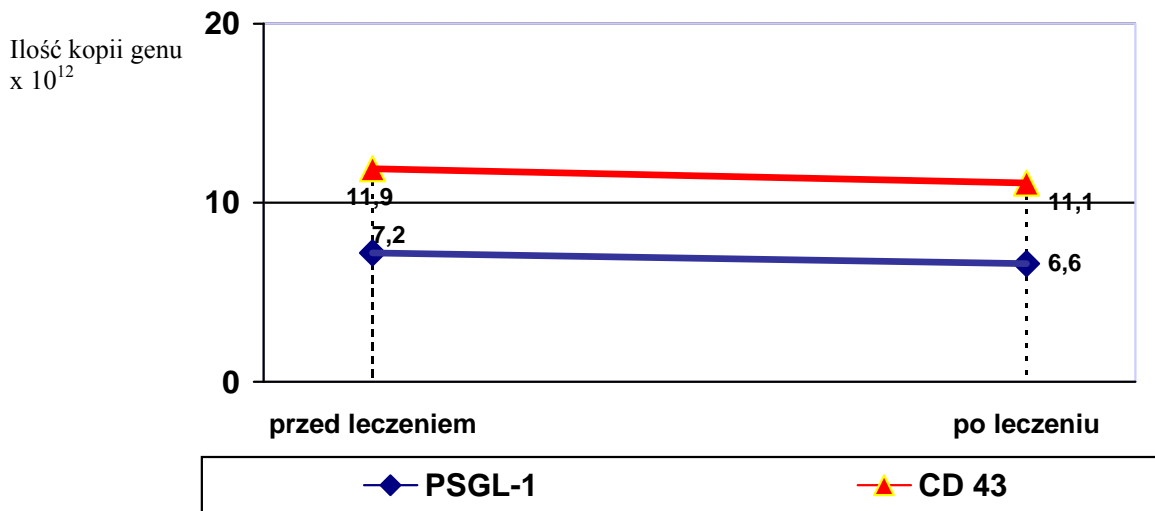
TABELA 3. Stężenie rozpuszczalnej formy sPSGL-1 w surowicy krwi pacjentów z boreliozą z Lyme.
TABLE 3. Concentrations of soluble forms PSGL-1 in blood serum of patients with Lyme borreliosis

GRUPA	sPSGL-1 (ng/ml)	
	X	SD
GRUPA KONTROLNA	319,9	34,2
BADANIE PRZED LECZENIEM	496,3*	69,2
BADANIE PO LECZENIU	439,5*	54,9



RYC. 1. Dynamika zmian ekspresji mRNA PSGL-1 i CD 43 na neutrofilach u pacjentów z Erythema migrans przed i po leczeniu

FIG. 1. Dynamic changes of expression mRNA PSGL-1 and CD 43 on peripheral blood neutrophils of patients with Erythema migrans before and after treatment



RYC. 2. Dynamika zmian ekspresji mRNA PSGL-1 i CD43 na neutrofilach u pacjentów z Lyme arthritis przed i po leczeniu

FIG. 2. Dynamic changes of expression mRNA PSGL-1 and CD43 on peripheral blood neutrophils of patients with Lyme arthritis before and after treatment

Obliczono także odsetki przypadków z poszczególnymi postaciami boreliozy z Lyme, w których ekspresja mRNA PSGL-1 i CD 43 na neutrofilach była wyższa od średniej wartości grupy kontrolnej. U pacjentów z rozpoznaniem

Erythema migrans przed leczeniem wyższą ekspresję PSGL-1 obserwowano w 62% przypadków, zaś po leczeniu w 48%. W postaci stawowej boreliozy uzyskano przed leczeniem wyższe

wartości ekspresji mRNA PSGL-1 stwierdzono u 60% chorych, natomiast po leczeniu u 51%.

U pacjentów z Erythema migrans przed leczeniem wyższą ekspresję mRNA cząsteczki CD 43 stwierdzono u 54% chorych, zaś po leczeniu u 49%. U chorych na Lyme arthritis przed leczeniem wyższa wartość ekspresji mRNA CD43 zaobserwowano u 51% chorych, zaś po leczeniu u 47%.

DYSKUSJA

Ważnym czynnikiem patogennym w rozwoju choroby z Lyme jest przyleganie krętków i ich przechodzenie przez śródbłonek naczyń krwionośnych. Konsekwencją tego procesu może być również wzrost migracji leukocytów przez śródbłonek naczyń, prowadzący do tworzenia przewlekłego stanu zapalnego charakteryzującego się leukocytarnymi naciekami okołonaczyniowymi i zarostowym zapaleniem tętnic, jak również wnikania krętków B.b. do tkanek i ich pozanaczyniowej akumulacji. Potwierdzają to badania Sellati i wsp., którzy wykazali, że cechą charakterystyczną choroby z Lyme jest okołonaczyniowy naciek zapalny złożony z granulocytów i komórek plazmatycznych [2, 4, 20].

W postaci wczesnej zlokalizowanej boreliozy z Lyme stan zapalny w sposób widoczny klinicznie ogranicza się do skóry. W postaci Lyme arthritis objawom stawowym często towarzyszą objawy ogólne, wskazujące, iż odpowiedź organizmu nie jest ograniczona do przestrzeni wewnątrzstawowej.

Wielu autorów zwraca uwagę, że w rozwoju uszkodzeń zapalnych w boreliozie z Lyme istotną rolę odgrywa aktywowany śródbłonek naczyniowy wraz ze zwiększoną ekspresją cząsteczek adhezyjnych.

Boggenmeyer i wsp. wykazali iż *Borrelia burgdorferi* jest zdolna bezpośrednio do aktywacji cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna myszy [5]. Sellati i wsp. wykazali zaś wzrost ekspresji śródbłonkowych adhezyn pod wpływem B.b. na komórkach HUVEC [19]. Autorzy zgodnie wskazują na istotną rolę cząsteczek adhezyjnych w przyleganiu krętków do ściany śródbłonna, co sprzyja ich rozsiewowi i tworzeniu się nacieków okołonaczyniowych, wskazując na ich udział w patogenezie krętkowicy z Lyme.

Atkin i wsp. wykazali znaczną ekspresję cząsteczek adhezyjnych na komórkach synovium i śródbłonna u chorych z boreliozowym zapaleniem stawów [2]. Według autora cząsteczki adhezyjne wydają się mieć specyficzne znaczenie w patogenezie zakażeń *B. burgdorferi* poprzez

receptor integrynowy $\lambda_2\beta_3$ obecny na aktywowanych płytkach krwi. Krętki *B. burgdorferi* zatrzymują się w miejscach uszkodzenia endotelium, gdzie gromadzą się płytki, wchodząc w bezpośrednią reakcję z komórkami śródbłonna. Coburn i wsp. wykazali, że jednym z mechanizmów umożliwiających penetrację krętków przez tkanki jest wiązanie patogenu z płytkami krwi poprzez integrynę $\lambda_5\beta_3$, łączenie się z komórkami śródbłonna i dalsze przechodzenie do poszczególnych tkanek i narządów [6]. Natomiast Ma i wsp. stwierdzili, że lokalizacja krętka *B. burgdorferi* wewnątrz komórek śródbłonna umożliwia mu przetrwanie w zakażonym organizmie gospodarza [14].

W przeprowadzonych badaniach własnych u pacjentów z boreliozą z Lyme nie wykazaliśmy istotnych różnic w ekspresji zarówno mRNA PSGL-1, jak i mRNA CD43 w neutrofilach, natomiast stwierdziliśmy istotny wzrost sPSGL-1 w surowicy krwi pacjentów z Erythema migrans i Lyme arthritis.

Znaczącą rolę w modulowaniu procesu zapalnego może pełnić cząsteczka CD43, która przyczynia się do zakłócania wzajemnych połączeń pomiędzy integrynami i ich ligandami. McFarland i wsp. wykazali, że CD43 hamuje adhezję leukocytów związaną z udziałem L-selektyny [17]. Przeprowadzone badania własne nie wykazały istotnych różnic w ekspresji mRNA CD43 w neutrofilach pacjentów z boreliozą z Lyme w porównaniu z grupą kontrolną, co sugeruje brak znaczącego udziału tej adhezyny w przebiegu procesu zapalnego w tej jednostce chorobowej. Ponadto, łączenie się selektyn z PSGL-1 znajdującym się na leukocytach, może negatywnie wpływać na dalsze etapy procesu adhezji.

Istotną rolę w przebiegu procesu zapalnego może mieć cząsteczka PSGL-1. Wzrost stężenia rozpuszczalnej formy PSGL-1 obserwowany w badaniach własnych może blokować łączenie się leukocytów z płytkami krwi. Wiązanie się PSGL-1 ze swoim ligandem selektyną P obecną na powierzchni aktywowanych płytek powoduje zmianę funkcji komórek, przyczyniając się do wytwarzania leukotrienów oraz prozapalnych cytokin, co w efekcie może prowadzić do nasilenia procesu zapalnego. Rozpuszczalne formy PSGL-1, wiążąc się z błonowymi ligandami na leukocytach, mogą uniemożliwiać marginację neutrofilów do śródbłonna naczyń krwionośnych i kolejne etapy adhezji [17, 21].

Jedną z przyczyn wzrostu stężenia rozpuszczalnej formy PSGL-1 mogą być enzymy proteolityczne neutrofilów. Lusitani i wsp. inkubowali

ludzkie neutrofile z krętkami *Borrelia burgdorferi* i wykazali, że komórki te uwalniają duże ilości elastazy [13]. Uwalnianie tego enzymu przez neutrofile zakażone krętkami *Borrelia burgdorferi* może przyczynić się do złuszczenia błonowej formy PSGL-1 z powierzchni leukocytów a w efekcie prowadzić do wzrostu formy rozpuszczalnej tej adhezyny. Innym enzymem proteolitycznym mogącym powodować złuszczenie form błonowych PSGL-1 są metaloproteinazy. Potwierdzają to badania Behera i wsp., które wykazały, że krętki *Borrelia burgdorferi* indukują powstawanie metaloproteinaz przez ludzkie chondrocyty [4]. Gebbia i wsp. inkubowali ludzkie neutrofile, monocyty oraz keratynocyty z krętkami *Borrelia burgdorferi* i zaobserwowali wzrost produkcji przez te komórki MMP-9, MMP-1, MMP-2 [8]. Wzrost produkcji i uwalniania metaloproteinaz przez komórki stymulowane krętkami *B. burgdorferi* może być powodem zwiększonego stężenia sPSGL-1 w surowicy pacjentów z boreliozą z Lyme.

Negatywnym skutkiem blokowania połączeń PSGL-1 z ligandami, poprzez konkurencyjne przyłączanie form rozpuszczalnych może być hamowanie dalszych etapów adhezji. Martinez i wsp. wykazali, że łączenie się PSGL-1 z L-selektyną i prowadzić do wzrostu wydzielania Ca^{2+} , aktywacji kinazy białkowej MAPK, zmiany kształtu neutrofila, jego degranulacji oraz szybkiego wzrostu ekspresji β_2 integryn, przyczyniając się do ścisłej adhezji komórek do śródbłonna naczyniowego i prowadząc do przechodzenia leukocytów w miejsce toczącego się procesu zapalnego [15].

Podsumowując, prawidłowa ekspresja PSGL-1 i CD43 na neutrofilach świadczy o właściwej aktywności tych komórek związanej z procesem adhezji. Natomiast wzrost stężeń rozpuszczalnej formy PSGL-1 może powodować blokowanie jej specyficznych ligandów na neutrofilach, co w konsekwencji może prowadzić do zahamowania procesu adhezji i być przyczyną utrzymywania się długotrwałego procesu zapalnego obserwowanego u pacjentów z boreliozą z Lyme.

PIŚMIENNICTWO

- Ardman B., Sikorski M., Staunton D: *CD43 Interferes with T-Lymphocyte Adhesion* Proc.Natl. Acad.Sci.USA 1995, 89,5001-6
- Atkin E., Aversa J., Steere A. C. *Expression of adhesion molecules in synovia of patients with treatment resistant lyme arthritis*. Infect. Immun. 2001; 69, 1774-80
- Banawarh A.: *Chronische lymphocytarie meningitis endzündlichepolyneuritis und reumatismus*. Arch Psychiatr Nervenkr. 1941;113:284-376
- Behera A.K., Hildebrand E., Uemastu M: *Identification of a TLR-independent pathway for Borrelia burgdorferi-induced expression of matrix metalloproteinases and inflammatory mediators through binding to integrin alpha 3 beta 1*. J. Immunol 2006, 177, 657-664.
- Boggenmeyer E., Stehle T., Schaible U.E., Hahne M., Vestweber D., Simon M.M.: *Borrelia burgdorferi upregulates the adhesion molecules E-selectin, P-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 on mouse endothelioma cells in vitro*. Cells Adhes. Commun. 1994, 2, 145-157.
- Coburn J., Leong J.M., Erban J.K.: *Integrin $\lambda_3\beta_3$ mediated binding of the Lyme disease agent Borrelia burgdorferi to human platelets*. Proc Natl Acad Sci USA 1993, 90,7059-63
- Etzioni M.: *Leukocyte adhesion deficiency II: a group of integrin activation defects in hematopoietic lineage cells*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004 Dec,4, 485-90
- Gebbia J.A., Coleman J.L., Benach J.L.: *Borrelia spirochetes upregulate release and activation of matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) and collagenase 1 (MMP-1) in human cells*. Infect Immun. 2001, 69:456-62
- Górski A.: *The role of cell adhesion molecules in immunopathology*. Immunol. Today 1994,15,251.
- Iżycka A., Jabłońska E., Zajkowska J.: *Expression of LFA-1 and L-selectin on peripheral blood neutrophils and concentrations of soluble forms of sICAM-1 and sL-selectin in blood serum of patients with Lyme borreliosis*. Praca wysłana do druku Acta Microbiologica
- Iżycka A., Jabłońska E., Zajkowska J., i in.: *Bakteriobójcze właściwości granulocytów obojętnochłonnych (PMN) krwi obwodowej u chorych z boreliozą z Lyme*. Med Dośw Mikrobiol 2000; 52:165
- Ley E.: *Molecular mechanisms of leukocyte rolling and adhesion to microvascular endothelium*. Eur. Heart J. 1993,14 suppl. II 68-73.
- Lusitani D., Malawista S.E., Montgomery R.R.: *Borrelia burgdorferi are susceptible to killing by a variety of PMN components*. J. Infect. Dis. 2002;185:797-804.
- Ma Y., Seiler K.P., Tai K.F., Yang L., Woods M.: *Outer surface lipoproteins of Borrelia burgdorferi stimulate nitric oxide production by the cytokine-inducible pathway*. Infect. Immun., Sep 1994; 62: 3663-3671.
- Martinez M., Joffraud M., Giraud S.: *Regulation of PSGL-1 interactions with L-selectin, P-selectin, and E-selectin: Role of human fucosyltransferase-IV and -VII*. J. Biol. Chem 2005, 280,5378-5390
- McEver M.: *P-selectin and PSGL-1: exploiting connections between inflammation and venous thrombosis*. Thromb Haemost. 2002;87(3):364-5.
- McFarland A., Ardman B., Manjunath R.: *CD43diminishes susceptibility to T lymphocyte mediated cytotoxicity*. J. Immunol 1995, 154, 1097-1104.
- Schumacher M., Siebers A.: *P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) is up-regulated on leucocytes from patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Exp Immunol. 2005;142,370-6.
- Sellati T.J., Burms M.J., Ficzolla M.: *Borrelia burgdorferi upregulates expression of adhesion molecules on endothelial cells and promotes transendothelial migration of neutrophils in vitro*. Infect. Immun. 1995, 4439-4447.
- Welpy J.K., Keene J.L., Schmuke J.J. i wsp.: *Selectin as potential targets of therapeutic intervention in inflammatory diseases*. Biochim. Biophys. Acta 1994,1197,215.

21. Woodman R., Brent J., Hickey M.: *The Functional Paradox of CD43 in Leukocyte Recruitment: A Study Using CD43-deficient Mice*. J. Exp. Med. 1998, 188, 2181
22. Zanardo R., Bonder J.: *A down-regulatable E-selectin ligand is functionally important for PSGL-1-independent leukocyte-endothelial cell interactions*. Blood, 2004; 104: 3766-773.

Aneta Iżycka
Adres: ul.Sybiraków 7/84
15-204 Białystok
Telefon komórkowy +48 608405261
e-mail: anetaiz@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 24 lutego 2010
Zaakceptowano do druku: 6 kwietnia 2010