

Received: 2012.01.02  
Accepted: 2012.05.25  
Published: 2012.07.20

## Znaczenie czynnika H w patogenezie zakażenia krętkami *Borrelia*

### The role of complement factor H in the pathogenesis of *Borrelia* infection

Aleksandra Gęca<sup>1</sup>, Urszula Mazurek<sup>1</sup>, Małgorzata Muc-Wierżoń<sup>2</sup>,  
Ewa Nowakowska-Zajdel<sup>2</sup>, Elżbieta Niedworok<sup>3</sup>, Ewa Ziółko<sup>2</sup>, Teresa Kokot<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra Biologii Molekularnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup> Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>3</sup> Zakład Żywienia Człowieka Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

#### Streszczenie

Czynnik H (CFH) – to jeden z istotnych regulatorów alternatywnej drogi układu dopełniacza. Jest glikoproteiną należącą do rodziny białek H, syntetyzowaną przede wszystkim w wątrobie i składaną w surowicy w globularne białko zbudowane z 60-aminokwasowych domen. Wykazuje swoistość wobec cząsteczki C3b układu dopełniacza obecnej w surowicy lub związanej z powierzchnią komórek. Hamuje stabilne powstawanie enzymów konwertazy C3 oraz wiązania C2 do C4b i czynnika B do C3b. Nasila rozkład C2a do C4b oraz Bb z C3b.

W pracy omówiono budowę, właściwości i funkcje tego czynnika oraz rodziny do której należy. Szczególną uwagę zwrócono na jego udział w patogenezie zakażenia krętkami *Borrelia*. Bakterie z rodzaju *Borrelia* poprzez wiązanie CFH oraz innych białek z nim spokrewnionych, hamują końcowy efekt alternatywnej drogi aktywacji układu dopełniacza - lizę komórek krętków. Mechanizm ten ułatwia patogenom rozprzestrzenianie się w organizmie gospodarza i rozwój choroby.

Dokładne poznanie mechanizmów immunologicznych zakażenia krętkiem *Borrelia* pozwoli być może w przyszłości odpowiednio szybko wdrożyć terapię blokującą wiązanie czynnika H, oprócz standardowego leczenia tej choroby.

#### Słowa kluczowe:

czynnik H • budowa • właściwości • zakażenie krętkami *Borrelia*

#### Summary

Complement factor H (CFH) is one of the most important negative regulators of the alternative pathway of the complement system. It is a glycoprotein belonging to the protein H family, which is synthesized mainly in the liver and is composed into a globular protein consisting of 60 amino acid domains in the serum. It shows specificity for C3b molecule of the complement system present in the serum or bound to the cell surface. It inhibits the steady formation of C3 convertase enzymes and the binding of C2 to C4b and factor B to C3b. It accelerates the decomposition of C2a into C4b and the displacement of Bb from C3b.

The present paper discusses the composition, properties and functions of the complement factor and the family it belongs to. The paper focuses in particular on its role in the pathogenesis of an infection caused by the spirochetes of the *Borrelia* genus. Through binding CFH and other related proteins, bacteria of the *Borrelia* species inhibit the key effect of the alternative pathway of the complement system – the lysis of spirochete cells dependent on the complement's activation.

The mechanism enables pathogens to spread in the host organism and facilitates the evolution of the disease.

Discovering the immune mechanisms of the infection caused by the spirochetes of the *Borrelia* genus may allow for implementing a therapy blocking the binding of complement factor H early enough, apart from the standard treatment of the disease.

**Key words:** Complement factor H • composition • properties • *Borrelia* infection

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1004077>

**Word count:** 1175

**Tables:** 3

**Figures:** 3

**References:** 49

**Adres autorki:** prof. Małgorzata Muc-Wierzgoń, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Żeromskiego 7, 41-902 Bytom; e-mail: mwierzgon@sum.edu.pl

**Wykaz skrótów:** **CFH** – czynnik H (complement factor); **CRASP** – białko będące głównym czynnikiem obrony bakterii przed aktywnością immunologiczną komórek dopełniacza (complement regulator acquiring surface proteins); **CRP** – białko C reaktywne (C reactive protein); **Ers** – OspE-zależne białko (OspE-related proteins); **FHL-1** – rekonektyna (factor H-like protein); **FHR-1,-2,-3,-4,-5** – białka należące do rodziny H (factor H-related proteins); **Osp** – białka powierzchniowe *Borrelia* (outer surface protein); **PNH** – nocna napadowa hemoglobinuria (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria); **SCR** – domeny aminokwasowe (short consensus repeat).

## WPROWADZENIE

Czynnik H (CFH) – to jeden z najważniejszych regulatorów alternatywnej drogi aktywacji układu dopełniacza, zwanej również drogą properdynową [17,30]. Droga alternatywna zapewnia szybkość, nieswoistą odpowiedź organizmu na pojawiające się patogeny. Jej stymulatorami mogą być komórki bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych, komórki grzybów, niektóre robaki pasożytnicze, komórki nowotworowe, wirusy i zakażone przez nie komórki, a także kompleksy immunologiczne zawierające przeciwciała IgG, IgA i IgE. Inicjującym enzymem tego szlaku jest konwertaza C3 (C3bBb) drogi alternatywnej, która aktywuje się spontanicznie w wolnym tempie w osoczu, uruchamiając kaskadę nieswoistych reakcji obronnych [8,9,11,20,28,35]. Niektórzy autorzy [11] uważają, że stosowane powszechnie w literaturze sformułowanie „aktywacja ścieżki alternatywnej” jest nieprawidłowe, bowiem droga ta jest stale, spontanicznie aktywowana we krwi, a w obecności obcych antygenów może być jedynie stymulowana, bądź wzmacniana. Czynnik H jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 150 kDa, zbudowaną z 1213 aminokwasów, syntetyzowaną przede wszystkim w wątrobie, a następnie wydzielaną do surowicy i składaną w globularne białko zbudowane z 60-aminokwasowych dwudziestu domen SCR (ryc. 1). Powtarzające się domeny stanowią „szkielet” cząsteczki, mając wpływ na swoistość wiązanych białek [6,9,39]. Domeny SCR 1–4 pośredniczą w regulacji aktywności czynnika H, natomiast SCR 19–20 są odpowiedzialne za przyłączenie do komórek gospodarza [21]. CFH jest syntetyzowany także w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki, limfocytach krwi obwodowej, płytkach krwi, fibroblastach, keratynocytach, komórkach śródbłonka żyły pępowinowej, neuronach, komórkach glejowych. W surowicy krwi osiąga

stężenie 110–500 µg/ml, zależnie od czynników genetycznych i środowiskowych. U osób młodych (20–30 lat) średnie stężenie tego czynnika wynosi 233 µg/ml, natomiast u starszych – 269 µg/ml. Nilsson oraz Mueller-Eberhard w 1965 roku zaklasyfikowali CFH do β1H globulin [21,23]. Gen kodujący CFH składa się z 23 eksonów i u człowieka jest umiejscowiony na chromosomie 1q32 [19,21,32].

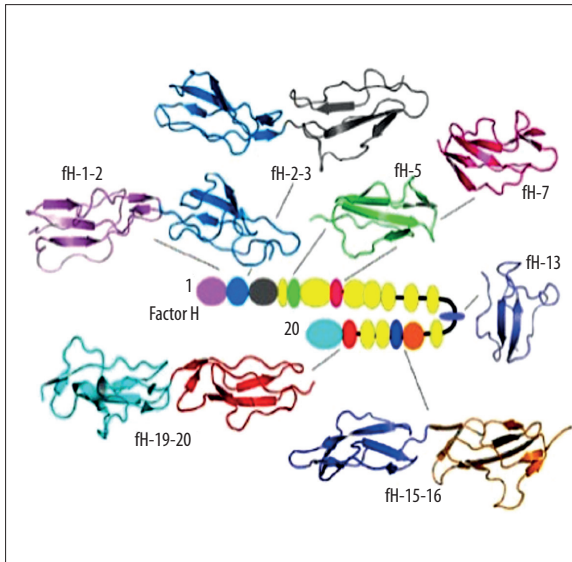
## WŁAŚCIWOŚCI CZYNNIKA H

Czynnik H wykazuje swoistość wobec cząsteczki C3b układu dopełniacza obecnej w osoczu lub związanej z powierzchnią komórek [33,38]. Ma trzy miejsca wiążące białko C3b (SCR1–4 oraz SCR12–14, SCR19–20), w wyniku czego doprowadza do inaktywacji tej cząsteczki przez czynnik I, który katalizuje reakcje rozkładu cząsteczek C3b i C4b. Cząsteczka C3b przechodzi w nieaktywną postać iC3b, która dalej rozpada się do C3c [2,6]. Inaktywacja C3b prowadzi do rozpadu konwertazy oraz utrudnia ich tworzenie. Natomiast ich brak uniemożliwia lizę komórek. Czynnik H może również stymulować dysocjację cząsteczki Bb z kompleksu C3bBb [6,15,19,20,23,24,39] (ryc. 2).

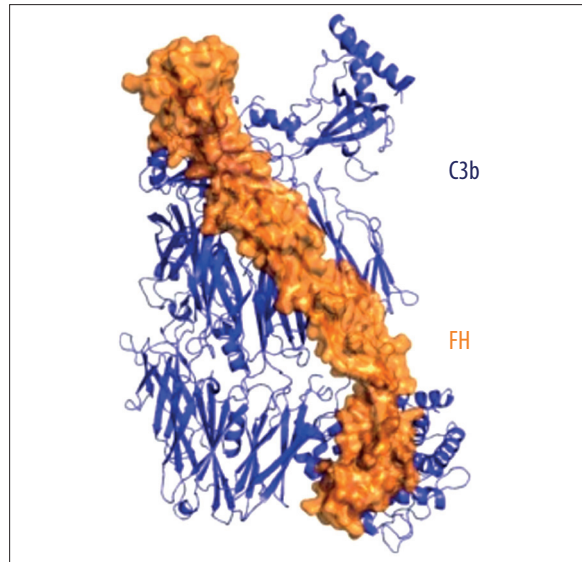
W obrębie CFH zidentyfikowano również domeny odpowiedzialne za wiązanie różnych mikroorganizmów oraz endogennych ligandów [19,32,46,47,49] (tab. 1).

## RODZINA BIAŁEK

Rodzinę białek H tworzy siedem białek, spośród których największą cząsteczką jest czynnik H [21,33,34,47,48,49]. Białkiem najbliższym spokrewnionym z CFH jest rekonektyna (CFHL1), powstająca w wyniku alternatywnego składowania genu CFH. Jest to glikoproteina o masie cząsteczkowej 43



Ryc. 1. Budowa czynnika H [44]



Ryc. 2. Struktura molekularna czynnika H związanego z C3b [45]

Tabela 1. Ligandy czynnika H [19,21,24]

Ligand	Miejsce wiązania	Działanie
C3 fragmenty C3b C3c C3d	SCR 1-4, 6-8 SCR 12-14 SCR 19-20	regulacja aktywności komplementu
Cząsteczki heparyna polianionowe (glikozaminoglikany, kwas sjałowy)	SCR 7, 19-20	wiązanie z komórką gospodarza
Pentaksyny CRP pentaksyna 3	SCR 7, 8-11, 19-20 SCR 7, 19-20	aktywowanie CFH
Apoptoza/nekroza komórek DNA histony	SCR 6-8, 19-20 SCR 1-4, 6-8, 8-15	ochrona przed procesami autoimmunizacyjnymi
Macierz zewnątrzkomórkowa fibromodulina osteoadheryna chondradheryna	SCR 6-8 ? ?	regulacja procesów zapalnych (np. rzs)

kDa, zbudowana z siedmiu pierwszych domen SCR czynnika H. Osiąga stężenie w surowicy w granicach 10–50 µg/ml. Funkcja pozostałych pięciu, zależnych od czynnika H białek, określanych jako CHR1–5 nie jest dokładnie poznana. CFHR1, CFHR3, CFHR4 i CFHR5 mają zdolność łączenia się z cząsteczką C3b; CFHR1, CFHR3 oraz CFHR5 z heparyną, natomiast CFHR4 i CFHR5 – z CRP [45]. Są wytwarzane w wątrobie w stężeniu o wiele niższym niż CFH i różnią się przede wszystkim liczbą domen SCR. Kodują je geny zlokalizowane w pobliżu genu kodującego czynnika H [23,47,49] (tab. 2).

### SCHORZENIA ZWIĄZANE Z CZYNNIKIEM H

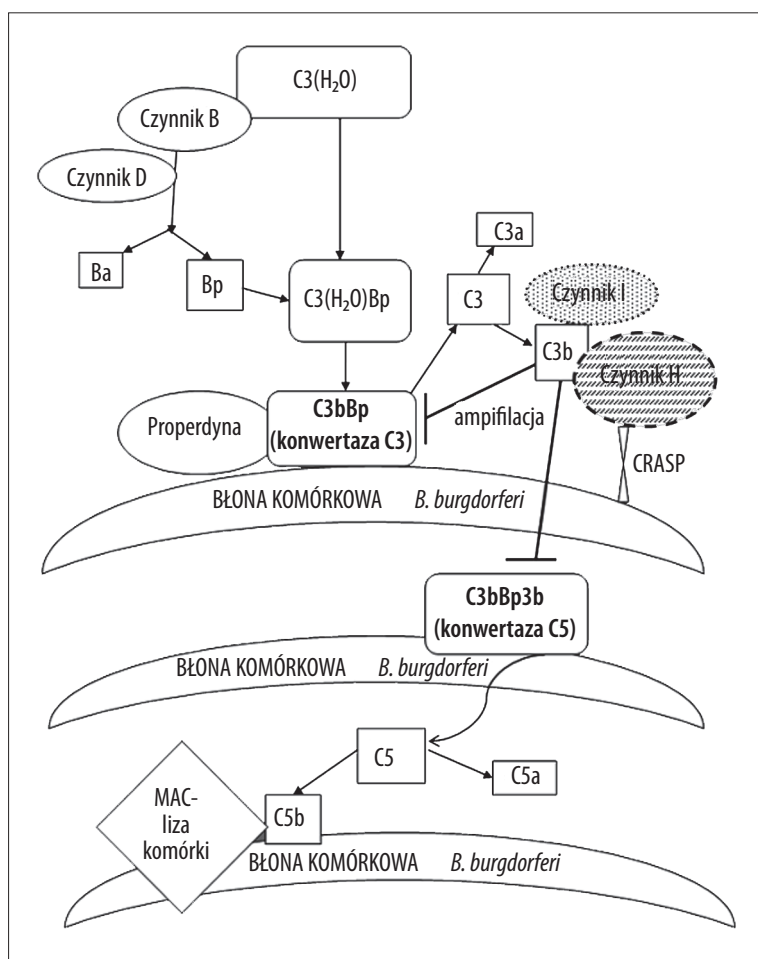
Mutacje oraz polimorfizmy genu kodującego CFH są przyczyną różnorodnych schorzeń, spośród których najczęściej występują: zwyrodnienie plamki żółtej [25,26],

śliniasto-rozplamkowe kłębuszkowe zapalenie nerek typu II oraz atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy [7,8,19,35,36,46]. Polimorfizm genu czynnika H zwiększa także ryzyko rozwoju zawału mięśnia sercowego [16,49]. Wysokie stężenie w osoczu czynnika H zaobserwowano u osób z chorobą Alzheimera, astmą, chorobą nowotworową. Komórki nowotworowe mają zdolność do syntezy oraz wiązania czynników regulatorowych układu dopełniacza, nasilając nowotworzenie i przerzutowanie. Czynniki H może być wykorzystywany jako marker świadczący o toczącej się transformacji nowotworowej [46,47].

W 2007 r. Food and Drug Administration zatwierdziło pierwszy swoisty dla układu dopełniacza lek – Eculizumab (Soliris, Alexion Pharmaceuticals), przeciwciało skierowane przeciwko konwertazie C5 [2]. Jest stosowany w terapii nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH), rzadkiej

Tabela 2. Charakterystyka białek spokrewnionych z czynnikiem H [6,19,43,46]

Białka spokrewnione z czynnikiem H	Ilość domen SCR w białku	Postać białka i masa cząsteczkowa	Funkcja
CHR-1	5 SCR	dwie postaci alfa – 37 kDa (1 boczny łańcuch węglowodanowy) beta- 43 kDa (2 łańcuchy węglowodanowe)	funkcja nie jest dokładnie określona
CHR-2	4 SCR	Dwie postaci FHR-2 24 kDa (postać nieglikolizowana) FHR-2a 29 kDa (postać glikolizowana)	składnik swoistych lipoprotein
CHR-3	5 SCR	35–56 kDa (zależnie od liczby glikolizowanych miejsc)	funkcja nie jest dokładnie określona
CHR-4	5 SCR	postać dimeryczna	86 kDa inhibitor konwertazy C5
CHR-5	9 SCR	62 kDa	hamuje funkcje konwertazy C3, wspomaga czynnik I



Ryc. 3. Wpływ związania białek CRASP *B. burgdorferi* z czynnikiem H w alternatywnej drodze aktywacji układu dopełniacza [11,12,13]

choroby charakteryzującej się przewlekłym niszczeniem krwinek czerwonych z powodu defektu błony erythrocytu, który uniemożliwia ochronę krwinki przed lisz z udziałem dopełniacza [13,29]. Lecznicze działanie wywiera przez łączenie się ze składową C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając tworzeniu końcowego kompleksu C5b-9 [31].

Selektywna inhibicja drogi alternatywnej na poziomie konwertaz C3 i C5, może przynieść korzyści bez działań niepożądanych. W przyszłości terapie genowe mogą być szansą dla pacjentów z niedoborem czynnika H lub z jego dysfunkcją [37].

Tabela 3. Charakterystyka białek CRASP [6,12,13,21, 31]

CRASP	Gen kodujący	Lokalizacja genu	Swoiste miejsca wiązania	Aktywność wiązania
CRASP-1	<i>cspA</i>	lp54	SCR 5-7, 20	CFH,CFHL1
CRASP-2	<i>cspZ</i>	lp28-3	SCR 7	CFH,CFHL1
CRASP-3	<i>erpP</i>	cp 32-9	SCR 20	CFH
CRASP-4	<i>erpC</i>	cp32-2	SCR 20	CFH
CRASP-5	<i>erpA</i>	cp32-1,cp32-5, cp 32-8	SCR 20	CFH

### CZNNIK H A ZAKAŻENIE KRĘTKAMI *BORRELIA*

Bakterie *Borrelia* poprzez wytworzenie na swojej powierzchni swoistych białek CRASP 1–5, które zawierają domeny wiążące czynnik H oraz inne cząsteczki z tej rodziny, hamują aktywację alternatywnej drogi układu dopełniacza na powierzchni patogenu i zapobiegają lizie krętków oraz ich fagocytozie przez komórki żerne [19,41,49]. Na ekspresję białek powierzchniowych ma wpływ temperatura otoczenia, odżywanie i pH środowiska [6,12,13,32] (ryc. 3).

Inny możliwy mechanizm unikania odpowiedzi immunologicznej (potwierdzony tylko w przypadku *B. burgdorferi*) – to obecność receptorów białek C3b w błonie komórkowej tych bakterii, co utrudnia tworzenie kanałów wewnątrzblonowych przez kompleks atakujący błonę [41,49]. Przyjęto następujące określenia dla białek powierzchniowych krętków boreliozy: BbCRASP – dla *Borrelia burgdorferi* oraz BaCRASP dla *Borrelia afzelii*. BaCRASP-4, BaCRASP-5 oraz BbCRASP-3, BbCRASP-4, BbCRASP-5 wykazują zdolność łączenia się z CFH, a nie łączą się z CFHL-1. Natomiast białka: BaCRASP-1, BbCRASP-1 oraz BbCRASP-2, BaCRASP-2, słabo łączą się z CFH, natomiast silnie z CFHL-1. BaCRASP 3-5 łączy się wyłącznie z CFHL-1 [6,13,22] (tab. 3)

Białka CRASP-1 oraz CRASP-2, są kodowane na plazmidach linearnych (lp), natomiast CRASP 3-5 na plazmidach kolistych (cp). Geny *erpP*, *erpC* oraz *erpA* określane są również jako *ospE* [6,19,32,35,41].

Na powierzchni bakterii *B. garinii* stwierdzono obecność białka CRASP-2, które nie wiąże się z czynnikiem H pochodzenia ludzkiego, ale z innymi białkami z tej rodziny (przede wszystkim CHFL1). Opisany w tym gen o gatunku polimorfizm genu *cspZ* warunkuje wiązanie czynnika H w organizmach, takich jak kleszczy czy dzika zwierzyna leśna [32,41].

### PIŚMIENICTWO

- [1] Alcorlo M., Martínez-Barricarte R., Fernández F.J., Rodríguez-Gallego C., Round A., Vega M.C., Harris C.L., de Córdoba S.R., Llorca O.: Unique structure of iC3b resolved at a resolution of 24 Å by 3D-electron microscopy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011; 108: 13236–13240
- [2] Alexion Pharmaceuticals Inc. Soliris (eculizumab) full prescribing information. United States Food and Drug Administration; 2007 Mar 16
- [3] Brissette C.A., Haupt K., Barthel D., Cooley A.E., Bowman A., Skerka C., Wallich R., Zipfel P.F., Kraiczy P., Stevenson B.: *Borrelia burgdorferi* infection-associated surface proteins ErpP, ErpA, and ErpC bind human plasminogen. Infect. Immun., 2009; 77: 300–306
- [4] Brodziak A., Ziółko E., Muc-Wierzgoń M.: Activation of endogenous retroviruses by infection of the mother's body during early pregnancy – the likely cause of schizophrenia and multiple sclerosis. Clin. Exp. Med. Lett., 2011; 52: 1–6
- [5] Brodziak A., Ziółko E., Muc-Wierzgoń M., Nowakowska-Zajdel E., Kokot T., Klakla K.: The role of human endogenous retroviruses in the pathogenesis of autoimmune diseases. Med. Sci. Monit., 2012; 18(6): RA80–RA88
- [6] Bykowski T., Woodman M.E., Cooley A.E., Brissette C.A., Wallich R., Brade V., Kraiczy P., Stevenson B.: *Borrelia burgdorferi* complement regulator-acquiring surface proteins (BbCRASPs): expression patterns during the mammal-tick infection cycle. Int. J. Med. Microbiol., 2008; 298(Suppl.1): 249–256

Wszystkie białka CRASP wykazują zróżnicowane powinowactwo do cząsteczek regulujących układ dopełniacza u różnych kręgowców [6,35,46]. Ich ekspresja jest obecna w tkankach gospodarza (zarówno kleszcza, jak i ssaka) zarówno w fazie rozwoju zakażenia, jak i przetrwałej infekcji. Białka te wiążą ponadto plazminogen, co ułatwia rozprzestrzenianie krętków w całym organizmie przez macierz międzykomórkową.

Plazmidy krętków boreliozy zawierają geny obejmujące znaczne obszary, tak zwane kasety genowe, które ulegają zmiennej ekspresji warunkują zmienność antygenową tych bakterii. Prezentacja różnorodnych białek powierzchniowych, uzyskiwana przez „przełączanie” genów powoduje, że krętka *Borrelia* mają mniejsze szanse na rozpoznanie przez komórki układu immunologicznego, a tym samym większe szanse na przeżycie [43].

### PODSUMOWANIE

Bakterie z rodzaju *Borrelia* poprzez wiązanie czynnika H oraz innych białek z nim spokrewnionych, hamują podstawowe działanie alternatywnej drogi układu dopełniacza, polegające na lizie komórek krętków. Mechanizm ten znacznie ułatwia krętkom rozprzestrzenianie się w organizmie gospodarza oraz rozwój choroby. Jednocześnie w wielu przypadkach nasz układ immunologiczny omyłkowo atakuje własne komórki, gdyż występuje duże podobieństwo między białkami krętka *OspA* a ludzkim antygenem limfocytów (hLFA) oraz między flagelliną a składnikami aksonów [35,43,46,49].

Ponieważ testy wykrywające przeciwciała są zawodne, a także mają pewną bezwładność (utrzymywanie się przeciwciał) w stosunku do zakażenia *Borrelia* [46,47,48,49], dokładne poznanie mechanizmów immunologicznych infekcji tym drobnoustrojem pozwoli być może w przyszłości odpowiednio szybko wdrożyć terapię blokującą wiązanie czynnika H, oprócz standardowego leczenia tej choroby.

- [7] Daha M.R.: Role of complement in innate immunity and infections. *Crit. Rev. Immunol.*, 2010; 30: 47–52
- [8] de Córdoba S.R., de Jorge E.G.: Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008; 151: 1–13
- [9] Dewan A., Liu M., Hartman S., Zhang S.S., Liu D.T., Zhao C., Tam P.O., Chan W.M., Lam D.S., Snyder M., Barnstable C., Pang C.P., Hoh J.: HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science*, 2006; 314: 989–992
- [10] Esparza-Gordillo J., Soria J.M., Buil A., Almasy L., Blangero J., Fontcuberta J., de Cordoba S.R.: Genetic and environmental factors influencing the human factor H plasma levels. *Immunogenetics*, 2004; 56: 77–82
- [11] Futoma-Kołoch B., Bugła-Płoskońska G.: Efektywność bakteriobójczego działania surowicy wynikająca z obecności układu dopełniacza i lizozymu wobec bakterii, które unikają odpowiedzi immunologicznej organizmu. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 471–484
- [12] Grzeszczuk A.: Borelioza w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009
- [13] Hartmann K., Corvey C., Skerka C., Kirschfink M., Karas M., Brade V., Miller J.C., Stevenson B., Wallich R., Zipfel P.F., Kraiczky P.: Functional characterization of BbCRASP-2, a distinct outer membrane protein of *Borrelia burgdorferi* that binds host complement regulators factor H and FHL-1. *Mol. Microbiol.*, 2006; 61: 1220–1236
- [14] Hillmen P., Young N.S., Schubert J., Brodsky R.A., Socić G., Muus P., Röth A., Szer J., Elebute M.O., Nakamura R., Browne P., Risitano A.M., Hill A., Schrezenmeier H., Fu C.L., Maciejewski J., Rollins S.A., Mojcić C.F., Rother R.P., Luzzatto L.: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355: 1233–1243
- [15] Jakóbsiak M.: Układ dopełniacza. W: Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T.: Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007
- [16] Janssen B.J., Christodoulidou A., McCarthy A., Lambris J.D., Gros P.: Structure of C3b reveals conformational changes that underlie complement activity. *Nature*, 2006; 444: 213–216
- [17] Kardys I., Klaver C.C., Despret D.D., Bergen A.A., Uitterlinden A.G., Hofman A., Oostra B.A., Van Duijn C.M., de Jong P.T., Witteman J.C.: A common polymorphism in the complement factor H gene is associated with increased risk of myocardial infarction: the Rotterdam Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47: 1568–1575
- [18] Kemper C., Atkinson J.P., Hourcade D.E.: Properdin: emerging roles of a pattern-recognition molecule. *Annu. Rev. Immunol.*, 2010; 28: 131–155
- [19] Kenedy M.R., Vuppala S.R., Siegel C., Kraiczky P., Akins D.R.: CspA-mediated binding of human factor H inhibits complement deposition and confers serum resistance in *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Immun.*, 2009; 77: 2773–2782
- [20] Klaska I., Nowak J.Z.: Rola układu dopełniacza w fizjologii i patologii. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 167–177
- [21] Kopp A., Hebecker M., Svobodová E., Józsi M.: Factor H: a complement regulator in health and disease, and a mediator of cellular interactions. *Biomolecules*, 2012; 2: 46–75
- [22] Kraiczky P., Skerka C., Brade V., Zipfel P.F.: Further characterization of complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Immun.*, 2001; 69: 7800–7809
- [23] Liu B., Zhang J., Tan P.Y., Hsu D., Blom A.M., Leong B., Sethi S., Ho B., Ding J.L., Thiagarajan P.S.: A computational and experimental study of the regulatory mechanisms of the complement system. *PLoS Comput. Biol.*, 2011; 7: e1001059
- [24] McRae J.L., Duthy T.G., Griggs K.M., Ormsby R.J., Cowan P.J., Cromer B.A., McKinstry W.J., Parker M.W., Murphy B.F., Gordon D.L.: Human factor H-related protein 5 has cofactor activity, inhibits C3 convertase activity, binds heparin and C-reactive protein, and associates with lipoprotein. *J. Immunol.*, 2005; 174: 6250–6256
- [25] Nilsson U.R., Mueller-Eberhard H.J.: Isolation of  $\beta$ IF-globulin from human serum and its characterization as the fifth component of complement. *J. Exp. Med.*, 1965; 122: 277–298
- [26] Nilsson S.C., Nita I., Månsson L., Groeneveld T.W., Trouw L.A., Villoutreix B.O., Blom A.M.: Analysis of binding sites on complement factor I that are required for its activity. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 6235–6245
- [27] Nowak J.Z.: Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol. Rep.*, 2006; 58: 353–363
- [28] Nowak J.Z., Bienias W.: Zwrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD): etiopatogeneza i strategie terapeutyczne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 83–94
- [29] Pangburn M., Ferreira V.P., Cortes C.: Discrimination between host and pathogens by the complement system. *Vaccine*, 2008; 26 (Suppl.8): I15–I21
- [30] Parker C.: Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet*, 2009; 373: 759–767
- [31] Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J.D.: Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat. Immunol.*, 2010; 11: 785–797
- [32] Rogers E.A., Abdunnur S.V., McDowell J.V., Marconi R.T.: Comparative analysis of the properties and ligand binding characteristics of CspZ, a factor H binding protein, derived from *Borrelia burgdorferi* isolates of human origin. *Infect. Immun.*, 2009; 77: 4396–4405
- [33] Schmidt C.Q., Herbert A.P., Hocking H.G., Uhrin D., Barlow P.N.: Translational mini-review series on complement factor H: structural and functional correlations for factor H. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008; 151: 14–24
- [34] Shathasivam T., Kislinger T., Gramolini A.O.: Genes, proteins and complexes: the multifaceted nature of FHL family proteins in diverse tissues. *J. Cell. Mol. Med.*, 2010; 14: 2702–2720
- [35] Singh S.K., Girschick H.J.: Borelioza z Lyme: od zakażenia do autoimmunizacji. *Essent. Med.*, 2008; 6: 36–62
- [36] Stahl A.L., Vaziri-Sani F., Heinen S., Kristoffersson A.C., Gydell K.H., Raafat R., Gutierrez A., Beringer O., Zipfel P.F., Karpman D.: Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood*, 2008; 111: 5307–5315
- [37] Thurman J.M., Holers V.M.: The central role of the alternative complement pathway in human disease. *J. Immunol.*, 2006; 176: 1305–1310
- [38] Tortajada A., Pinto S., Martínez-Ara J., López-Trascasa M., Sánchez-Corral P., de Córdoba S.R.: Complement factor H variants I890 and L1007 while commonly associated with atypical hemolytic uremic syndrome are polymorphisms with no functional significance. *Kidney Int.*, 2012; 81: 56–63
- [39] University of Pennsylvania Health System. <http://www.pennmedicine.org/> (18.06.2012)
- [40] University of St. Andrews. School of Chemistry. <http://www.st-andrews.ac.uk/chemistry/> (18.06.2012)
- [41] van Burgel N.D., Kraiczky P., Schuijt T.J., Zipfel P.F., van Dam A.P.: Identification and functional characterisation of complement regulator acquiring surface protein-1 of serum resistant *Borrelia garinii* OspA serotype 4. *BMC Microbiol.*, 2010; 10: 43
- [42] Wiesmann C., Katschke K.J., Yin J., Helmy K.Y., Steffek M., Fairbrother W.J., McCallum S.A., Embuscado L., DeForge L., Hass P.E., van Lookeren Campagne M.: Structure of C3b in complex with CRIg gives insights into regulation of complement activation. *Nature*, 2006; 444: 217–220
- [43] Włodarczyk M., Giersz D.: Plazmidy liniowe u bakterii. *Postępy Mikrobiol.*, 2006; 45: 5–18
- [44] [www.chemistry.st-and.ac.uk](http://www.chemistry.st-and.ac.uk) (6.03.2011)
- [45] [www.uphs.upenn.edu](http://www.uphs.upenn.edu) (6.03.2011)
- [46] Zajkowska J.M., Pancewicz S.A.: Wybrane aspekty patogenezy i diagnostyki neuroboreliozy. *Pol. Przegl. Neurol.*, 2007; 3: 116–122
- [47] Zajkowska J.M., Pancewicz S.A., Czeczuga A., Kondrusik M., Grygorczuk S.: Borelioza – choroba z Lyme. Najczęstsze postaci kliniczne. *Lekarz*, 2006; 5: 89–96
- [48] Zipfel P.F., Heinen S., Józsi M., Skerka C.: Complement and diseases: defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. *Mol. Immunol.*, 2006; 43: 97–106
- [49] Zipfel P.F., Hellwage J., Friese M.A., Hegasy G., Jokiranta S.T., Meri S.: Factor H and disease: a complement regulator affects vital body functions. *Mol. Immunol.*, 1999; 36: 241–248
- [50] Zipfel P.F., Jokiranta S.T., Hellwage J., Koistinen V., Meri S.: The factor H protein family. *Immunopharmacology*, 1999; 42: 53–60
- [51] Zipfel P.F., Skerka C., Hellwage J., Jokiranta S.T., Meri S., Brade V., Kraiczky P., Noris M., Remuzzi G.: Factor H family proteins: on complement, microbes and human diseases. *Biochem. Soc. Trans.*, 2002; 30: 971–978

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.