

Mycoplasma genitalium, 왜 치료되지 않고 재발하는가?

이길호*

단국의대 / 단국대학교병원 비뇨의학과

*Corresponding author: tothisway@naver.com

1. 서론

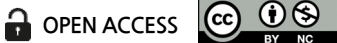
*Mycoplasma genitalium*은 여성에 있어서 자궁 경부염, 골반 염증, 조산, 유산 등을, 남성에서는 요도염 및 부고환염 등을 유발한다. *M. genitalium*은 세포벽이 없어 penicillin이나 cephalosporin 계통의 항생제로는 치료되지 않고, 2세대 fluoroquinolone인 ciprofloxacin이나 levofloxacin에도 태생적으로 내성을 보인다. Azithromycin이나 moxifloxacin에만 치료될 수 있으나, 최근 두 항생제에 내성을 보유한 super-bug 형태의 감염균이 전세계적으로 은밀하게 퍼지고 있다. 따라서 항생제에 내성을 보이는 *M. genitalium*에 감염된 일부 환자에서는 그 치료가 어렵고 재발이 잦아 만성 감염으로 진행되므로 환자가 받아들이는 심리적인 좌절감은 매우 크다고 할 수 있다. 본 원고는 치료되지 않고 재발되는 만성 *M. genitalium* 감염의 다양한 기전을 설명하여 진료를 담당하는 의료진에게 만성 감염 기전 이해의 폭을 넓혀 환자 진료에 도움이 되었으면 한다.

2. 본론

2.1. 증례로 본 *M. genitalium*에 의한 만성 감염 [3] [표 1]

32세 남자가 재발하는 *M. genitalium* 요도염으로 본원에 전원되어 왔다. 개원가에서는 doxycycline, azithromycin을 사용하였지만, 치료가 끝나고 1-2달이 지나면 다시 요도염 증상이 재발하였고 이때 시행한 유전자 검사에서 *M. genitalium*이 다시 검출되었다고 하였다.

본원 내원 첫날(F0)에 시행한 항생제 내성 검사에서 azithromycin이나 moxifloxacin대한 내성유전자 변이는 없었다. 7일이 지나(F1) azithromycin을 3일에 걸쳐 총 1.5gm을 처방하였다. 2주 후 증상은 좋아졌지만, 시행한 완치 검사(test of cure; TOC)에서 다시 양성으로 진단되었고 유전자 검사에서 1차 검사와 동일한 유전자형(*mgpB* type; 8)과 동일한 항생제 내성이 관찰되어 임상적으로는 치료에 실패하였지만, 재발된 세균은 azithromycin에 내성이 없는 것으로 판단되어 5주가 지난 시점(F2)에 F1와 동일하게 azithromycin을 다시 처방하였다. 그 후 시행한 TOC 검사에서 음성으로 진단되었다. 121일이 지난 후(F3) 환자가 경미한 요도 자극 증상을 보여 시행한 요검사에서는 고배율시하 하에 백혈구는 1-4개, 유전자 검사에서 동일한 유전자형인 *M. genitalium* 양성, 항생제 내성 검사에서는 동일한 내성 결과를 보여주었다. 이 때에도 F1, F2와 같이 azithromycin을 다시 처방하였다. 그 후 시행한 TOC 검사에서 음성으로 전환되었다.



The Association of Korean Urologist
4(1):15-21, 2023
URL: www.urodigest.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

표 1. Characteristics of *Mycoplasma genitalium* infected case of patient_7

Sample Name ¹	<i>mgpB</i> Typing ²	Interval (Days) ³	Treatment ⁴	Test of Cure ⁵	23S rRNA		<i>gvrA</i>		<i>parC</i>				Recurrent Infection
					2058	2059	95	99	62	78	83	87	
PT7_F0	8	0			A	A	ATG	GGC	TCC	CAC	AGT	GAT	
PT7_F1	8	7	AZT	▶ positive	A	A	ATG	GGC	TCC	CAC	AGT	GAT	
PT7_F2	8	35	AZT	▶ negative	A	A	ATG	GGC	TCC	CAC	AGT	GAT	New infection?
PT7_F3	8	121	AZT	▶ negative	A	A	ATG	GGC	TCC	CAC	AGT	GAT	
PT7_F4	E	173	FOX		A	G	AGG	AAC	CCC	CAC	ATT	GAT	

¹Follow-up; F0 was the baseline value for study. ²*mgpB* genotyping was performed as previous described. Novel genotype E for OM673011.

³Interval: from the first visit to follow-up. ⁴Treatment: AZT, azithromycin, FOX, moxifloxacin.

⁵Test of cure was performed between follow-ups.

The shaded boxes in the antimicrobial resistance-determining sites indicate genetic diversity or mutants.

173일이 지난 시점(F4)에 환자는 심한 요도 통증을 동반한 농 유출로 다시 내원하였으며, 그 때 시행한 유전자 증폭법에서 azithromycin과 moxifloxacin에 내성 유전자를 동반한, 전세계적으로 보고된 적이 없는 새로운 유전자형(E형; 저자가 미국국립보건원에 신고해 OM673011으로 새로운 genotyping을 명명 받았음)의 *M. genitalium*이 검출되었다.

32세 남자의 병력을 이해하기 위해 *M. genitalium*의 재발에 관여하는 기전을 추정해 보자.

2.2. Coronavirus (Covid-19)의 교훈: Covid-19 사례를 통해 만성 재발성 *M. genitalium* 감염기전 이해

2.2.1. 항원의 변이

코로나바이러스의 면역은 항원을 결정하는 바이러스 표면에 위치한 스파이크 단백질의 유전자 염기서열에 의해 결정되는데, 이러한 염기서열에 변이가 발생한다면 기존 감염으로 얻은 자연면역이나 백신 요법에 따른 인공면역 모두를 회피할 수 있어 쉽게 재감염이 일어날 수 있다. RNA 바이러스의 일종인 코로나바이러스는 단일 염기서열을 가지고 있어 태생적으로 변이가 쉽게 발생되며, 이러한 변이는 자가 수복기전(repair mechanism)에 의해 쉽게 수정되지 않는다. *M. genitalium*의 유전자도 코로나바이러스와 같이 단일 염기서열을 가지고 있어 유전자의 변이가 비교적 쉽게 발생한다.

2.2.2. TOC 검사의 민감도

유전자 증폭법은 이론적으로는 1개 미생물의 핵산이 40회 증폭되면 그 수가 2⁴⁰ 증폭되어 진단이 가능할 것처럼 보이지만, 실제로는 배경(noise) 등의 영향으로 진단은 일정한 갯수 이상인 미생물 양에 의해 결정된다. 코로나바이러스 유행 초기에 방역에 혼란을 야기한 TOC 검사의 위음성은 감염량이 적은 검체를 사용함으로써 발생하였다. 저자의 연구에 따르면 *M. genitalium* 감염환자 첫 소변의 그 감염량(bacterial load)은 *Chlamydia trachomatis* 감염환자의 *C. trachomatis*의 감염량에 비해 10배 정도 낮게 관찰되었다. 특히 항생제 투여 후 real-time PCR법을 이용해 TOC 검사를 시행해 보면 검출되는 *M. genitalium*의 양은 Ct 값이 35-38정도로 매우 낮게 관찰되었다. 따라서 TOC 검사가 낮은 Ct 값 즉 미량의 감염균을 진단할 수 없다면 항생제 치료에 살아남은 소량의 *M. genitalium*이 항생제 효과가 없어지는 시점에 다시 증폭해 증상 발현 및 검사에서 다시 양성으로 진단될 수 있다. 따라서 덴마크의 Jessen 교수가 주장하는 것처럼 *M. genitalium* 추적 검사는 민감도가 매우 높고 공인받은 검사 방법을 사용하여야 한다.

2.3. 만성 재발성 *M. genitalium* 감염에 제시되는 기전

만성 감염의 특징적인 소견은 항생제 치료 직후에는 증상이나 증후가 일시적으로 호전되었다가 시간이 지남에 따라 증상이나 증후가 재발되고, 치료 후 초기 TOC 검사에서 음성으로 나왔다가 약물 효과가 없어지는 후기에는 다시 양성으로 진단되기도 한다.

2.3.1. *M. genitalium*에 의한 persistent infection(지속 감염)

지속 감염은 1차 감염과 동일한 유전자형(genotype)의 *M. genitalium*이 지속적으로 관찰되는 것으로 azithromycin이나 moxifloxacin 같은 다양한 항생제 치료에도 사멸되지 않고 숙주 체내에 숨어 있다가 재발되는 것으로 정의할 수 있다. *M. genitalium*의 지속 감염에 관여할 기전에 대해 알아보자.

- (1) *M. genitalium*은 태생적으로 azithromycin이나 moxifloxacin 등 2-3 항생제에만 치료되는 extensive resistance를 보이고 현재 일부 환자에서는 모든 약제에 치료될 수 없는 pan-drug resistance로 진행 중에 있다. 따라서 치료 약물에 내성이 발생하였거나 super-bug로 진화한 *M. genitalium* 균은 항생제 치료에도 동일한 균이 지속적으로 관찰된다.
- (2) *M. genitalium*은 세균 중 그 크기가 가장 적어 오래전부터 숙주 세포 안에 숨어들 가능성이 제기되어 왔으며, 일반적으로 *Mycoplasma spp.*는 숙주 세포내 생존이 가능하고 세포 내에서 숙주-기생충 상관관계를 통해 생존함이 많이 연구되고 있다. 숙주 세포 내 세균의 침투는 세포 외부에 분포되어 있는 항생제에 노출되지 않아 치료에 죽지 않고 생존할 수 있으며, 세포 내에서 안정적으로 숙주로부터 영양분을 섭취, 생존하는 장점이 있다. 또한 Krieger 등은 특발성 만성 전립선염(idiopathic chronic prostatitis) 환자의 회음부 전립선 조직검사에서 얻은 전립선 검체에서 *M. genitalium*의 유전자가 존재함을 발표하였다. 잘 알려진 것과 같이 전립선 내 세균 감염은 항생제가 잘 침투되지 않아 장기간 치료가 필요하다. 이론적으로 *M. genitalium*이 전립선 세포 내로 침투가 일어난다면 침투된 *M. genitalium*은 제한된 항생제가 전립선에 잘 침투되지 않아 사멸하지 않고 지속적으로 요로 생식기감염을 유발할 가능성이 있다.
- (3) Azithromycin이나 moxifloxacin에 저항이 발생된 *M. genitalium*의 경우 이러한 항생제 치료로 사멸되지 않고 단지 일시적으로 감염량이 감소되고 환자는 증상이나 증후가 호전되어 일시적으로 완치되는 것처럼 보여지기도 한다. 이때 사용되는 TOC 검사의 민감도가 낮아 미량의 잔존 미생물을 검출할 수 없다면 환자 자신뿐만 아니라 진료를 담당하는 의료진 또한 완치된 것으로 판단할 수 있을 것이다. 항생제 효과가 없어지는 시점에 미량의 병원균이 증폭되어 다시 증상이 재발되어 환자나 진료를 담당하는 의료진은 지속감염보다는 재감염으로 판단하기도 한다.

위에 기술한 것과 같이 저자가 경험한 일부 *M. genitalium* 환자의 경과 관찰에 의하면, 본원 내원 전 상기 병원균의 진단과 항생제 치료, 그 후 TOC 검사를 통한 완치 판정을 받았고 그 이후 성교가 없었거나 성교시 콘돔 등을 사용하여 재감염을 철저히 예방하였지만, 일정한 시간이 지난 후 증상이 재발되어 시행한 검사에서 동일한 유전자 형인 *M. genitalium*의 재발이 확인된 경우가 있었다. 일부 의료진은 이러한 현상을 *M. genitalium*에 의한 만성 전립선염에서 재발되었을 가능성으로 설명하였으나, 이런 현상은 여성에서도 발견되고 있어 다른 가능성 또한 생각해 보아야 한다. 저자 생각으로는 현재 우리나라에 사용되고 있는 *M. genitalium*의 TOC 검사의 낮은 민감도나 치료 후 3주 이전에 시행한 TOC 검사 시기도 이러한 혼란에 일조한 것으로 추정하고 있다.

2.3.2. *M. genitalium*에 의한 new infection(재감염)

재감염은 처음 감염된 *M. genitalium*은 완치되고 다른 유전자형(genotype)의 *M. genitalium*에 의해 다시 감염되는 것으로 정의될 수 있다. *M. genitalium*의 재감염에 관여할 기전은 다음과 같다. 일반적으로 미생물에 의한 감염은 시간이 경과함에 따라 숙주 면역 기전의 작동으로 자연 치유된다. 예를 들면 *C. trachomatis*에 의한 요도염인 경우 약 6개월이 지나면 요도협착 같은 합병증이 발생되기도 하지만, 대부분 자연치유되는 것으로 알려지고 있다. 그러나 일부 미생물의 경우 예외적으로 재감염으로 진행되는데 대표적인 예가 코로나바이러스에 의한 감염 및 매독균에 의한 감염 등이다.

(1) 코로나바이러스나 매독균에 의한 재감염

대중 매체를 통해 많이 알려진 것과 같이 코로나바이러스는 진화의 압력(evolutional pressure)에 따라 항원을 결정하는 스파이크 단백질의 유전자 염기서열의 변이가 빈발하게 발생해 기존 감염으로 얻은 자연 면역이나 백신 요법에 따른 인공 면역 모두를 회피할 수 있어 쉽게 재감염이 발생할 수 있다. 다른 예로는 *Treponema pallidum*에 의한 매독이 있다. 매독의 병기는 1기, 2기 3기 등이 순차적으로 발생되는데 특이한 것은 3기 매독이 발생하기 전에 1, 2기 매독 병변이 자연 소멸된다. 면역 기전을 통해 매독균에 의해 발생한 음경이나 음부 및 피부 병변 내 매독균은 소멸되지만, 일부 균은 사멸되지 않고 인체 장기에 침투해 3기 병변을 유발한다. 이러한 것은 *T. pallidum*의 면역을 결정하는 TprK 유전자의 변이와 관계가 있다. 결론적으로 코로나바이러스나 매독균과 같이 면역을 결정하는 항원 부위 유전자의 변이가 발생하면 백신을 접종하거나 감염 후 자연치유되어 항체가 발생하여도 변이된 미생물에 의해 재감염이 발생할 수가 있고, 이러한 변이에 의한 감염은 기존 항체에 의해 사멸, 예방되지 않고 장기간 생존해 만성 감염과 이어지는 합병증을 발생시킬 수 있다. 이러한 항원 변이 현상은 *M. genitalium*에서도 발견된다 [그림 1].

(2) *M. genitalium*의 항원 부위 변이

① *M. genitalium*의 형태학적 특징인 꼬리 부위

*M. genitalium*은 몸통과 빠져나온 꼬리 등의 단순한 형태를 보이는데 꼬리 부분이 *M. genitalium*의 숙주세포 내 침투, 항원 결정, 숙주 세포 내에서 운동 등 *M. genitalium*의 미생물학적인 특징에 관여한다 [그림 2]. 따라서 이러한 꼬리 부위의 단백질을 결정하는 유전자의 다양성은 *M. genitalium*이 비릇 제한된 유전자를 가진 미생물임에도 불구하고 숙주 내 다양한 장기내 침투가 가능해 구강, 직장, 남녀 생식기, 부고환, 전립선 등 다양한 장기에 침투 생존이 가능하다.

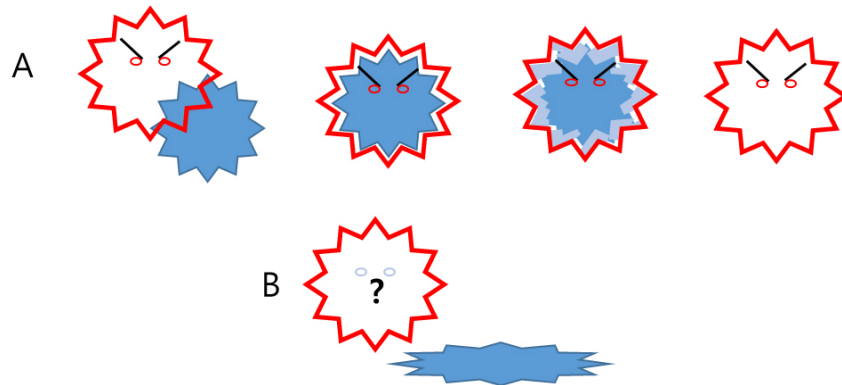


그림 1. A. 면역기전(red star)이 병원균(blue star)의 세포막에 위치한 항원을 인지한다면 항체가 항원(병원균)에 접촉, 흡수, 사멸의 단계를 통해 감염이 극복되지만, B와 같이 항원이 변화하면 기존의 면역기전이 변화된 병원균을 인지하지 못해 변이된 미생물을 사멸시킬 수 없다. 따라서 변이된 미생물의 항체가 생길 때까지 병원균은 숙주에서 생존 가능하다.

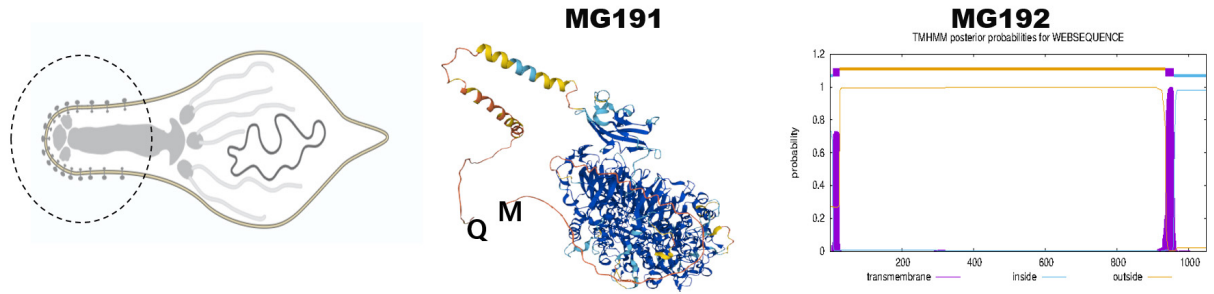


그림 2. *M. genitalium*은 형태학적으로 몸통과 꼬리로 구성되어 있으며, 꼬리 부위(원)가 *M. genitalium*의 생물학적 특징을 결정한다 (<https://www.uniprot.org/uniprotkb/P20796/entry>). 꼬리 부위의 단백질(MgPa)은 MG190/MG191/MG192로 구성되어 있는데 MG191과 MG192의 구성 아미노산의 대부분은 세포막 외부에 위치해 있어 외부의 신호 접촉이나 운동, 항원 결정에 중요한 역할을 할 것으로 추정하게 한다.

또한 꼬리 부위 유전자의 다양성은 *M. genitalium*의 운동에도 관여해 숙주 내 이동 속도를 결정하고, *M. genitalium*의 항원을 결정하는데 매우 중요한 역할을 한다.

② *M. genitalium*의 항원 결정

*M. genitalium*의 항원을 결정하는 부위는 MgPa adhesion로 명명되는데 MG190 (mgpA), MG191 (mgpB), MG192 (mgpC) 등 3개의 단백질로 구성되어 있다. 특이한 것은 이러한 MgPa 유전자와 유사한 염기서열을 가졌지만, 단백질을 생성하지 않는 9개의 MgPar 유전자가 *M. genitalium* genome에 골고루 분포되어 있다 [그림 3]. *M. genitalium*은 세균 중 크기와 구성 유전자 수가 가장 작고 매우 조밀한 미생물임에도 불구하고 이러한 MgPa 및 MgPar 유전자 수는 전체 유전자 수의 4.7%를 차지할 정도로 많았다.

mgpB의 B, EF, G 부위와 mgpC의 KLM 부위는 MgPar 유전자의 유사한 염기 서열과 유전자 교환이 빈발하게 발생하고 변이 시점 또한 *M. genitalium* 감염 2주내 발생할 정도로 빠르고, 이러한 현상은 수년 동안 지속될 수 있어 적절한

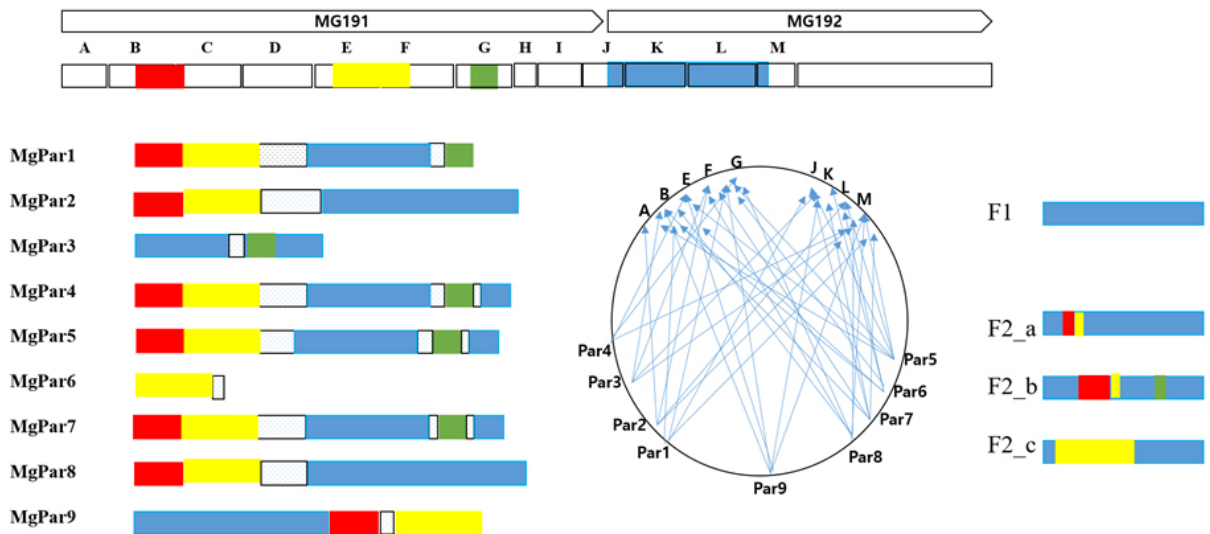


그림 3. *M. genitalium*의 MG191 (mgpB), MG192 (mgpC)와, MgPar의 염기서열 상동성. 균이 증식될 때 (F1) MG191/192부위와 다양한 MgPar부위의 유사 염기서열이 상호 교환 (recombination)이 일어나 F2에서는 다양한 염기서열을 가진 *M. genitalium* (F2_a/F2_b/F2_c)으로 재탄생하게 된다. 이는 F2의 *M. genitalium*의 표면 항원은 F1과 다르며 적절한 치료로 환자는 F1에 대한 항체를 가지고 있어도 성배우자가 동시에 치료받지 않거나 콘돔없이 성교시 새로운 감염인 F2 *M. genitalium*을 성배우자로부터 재감염 될 수 있다.

대책이 없다면 변이가 무한대로 발생해 숙주 안에서 자가 면역을 회피해 만성 감염을 유발할 수 있다.

무증상 *M. genitalium* 감염의 경우 치료하지 않음이 원칙이다. 그러나 성배우자의 경우 증상의 유무 관계없이 감염자와 같이 *M. genitalium* 검사를 받거나 환자와 같은 항생제를 동시에 투여하는 등 적극적인 치료를 권유하고 있다. 또한 두 사람이 TOC 검사에서 완치가 확인될 때까지 콘돔 등을 사용해 상호 교차감염 예방이 강조되고 있다. 이는 환자만 치료하고 성배우자가 치료받지 않는다면 환자가 치료받고 완치되어 항체가 형성되었더라도 성배우자로부터 새롭게 변이된 *M. genitalium*에 의한 재감염 가능성이 이론상 무한대로 반복될 수 있다.

2.4. 증례로 본 32세 남자 환자의 추정되는 *M. genitalium* 만성 감염 기전

정리하자면 환자는 본원 3차 방문까지 동일한 유전자형과 동일한 항생제 내성을 보이는 *M. genitalium*의 재발이며, 4차 방문은 1-3차와 다른 증상과 다른 유전자형 및 다른 항생제 내성을 보이는 새로운 감염이다. 추적 병력 조사에서 환자는 1-3차 동안 한 여성과 콘돔 없이 성관계를 하고, 마지막 4차는 새로운 여성과 성관계를 하였다고 하였다. 저자의 생각으로는 F1 치료 후 양성은 TOC 검사를 조기에 시행해 검사의 위양성의 가능성으로 추정되었고, F2/F3의 치료 후 TOC 검사에서 음성인 것을 고려한다면 같은 성배우자로부터 MgPa 변이가 발생된 *M. genitalium*의 재감염으로 생각된다. 그리고 마지막 재발은 새로운 여성으로부터 감염된 새 감염으로 추정된다.

F1/F2/F3 방문 시 유전자형 조사와 항생제 내성 조사를 시행하지 않았다면 환자는 임상적인 치료 실패로 간주되어 moxifloxacin 사용 적응증이 될 수 있었으나, 저자의 경우 유전자 내성 검사로 azithromycin으로도 완치가 가능해 유전자 내성 검사가 *M. genitalium* 치료에 매우 중요함을 알 수 있었다.

3. 결론

본 논문에서 *M. genitalium*에 의한 재발/만성 감염의 기전에 관해 살펴보았다. *M. genitalium*은 비교적 잘 알려진 항생제 내성뿐만 아니라 TOC 검사에서 낮은 민감도, 빠르며 지속적이고 제한 없이 발생하는 항원 변이 등으로 매우 다루기 힘든 성매개감염병이다. 따라서 *M. genitalium*의 치료와 전파 억제를 위해서는 *M. genitalium*의 미생물학적인 특징 이해와 진료/치료 가이드라인에 맞추어 진료함이 매우 중요하다. 이를 위해 의료인의 지속적인 교육과 관심, 우리나라의 *M. genitalium*의 항생제 내성 유전자 검사, 유전형 변이 등의 연구가 필요하다. 또한 성배우자의 적절한 진단과 치료 및 동반되는 법률적인 문제 등 또한 고려하여야만 한다. 이를 위해 항생제 치료에 저항하는 *M. genitalium* 감염의 경우 전문 의료기관에 보내 적절한 평가와 치료를 받게 해야 하며, 보건당국의 지속적인 관심과 지원이 요구된다.

❖ Editorial Comment

비뇨의학과 진료실에서 반복적인 미생물의 검출은 흔하게 부딪히는 문제이나, 지속감염(persistent infection)과 재감염(re-infection)의 구분은 쉽지 않다. 특히 성매개감염에 있어 지속감염과 재감염의 구분은 검사의 시기나 민감도, 성파트너의 치료 여부 등 고려할 사항이 많다. 무증상 *M. genitalium* 감염의 경우 치료하지 않는 것이 원칙이나, 성파트너의 경우 증상의 유무 관계없이 *M. genitalium* 검사를 받고 환자와 같이 적극적인 치료를 받을 것을 권유해야 한다. 또한 완치가 확인될 때까지 금욕하거나 콘돔 등을 사용해 상호 교차감염 예방에 대한 교육도 중요하다. 본 원고에서 저자께서 제시한 증례는 유전자 분석을 통한 정밀한 추적이 가능했기에 정확한 치료가 가능했다. 수많은 pathogen의 항생

제 내성이 문제가 되는 지금, STI 원인균에 대한 항생제 감수성 검사가 진료실에서 이루어져 저자의 증례와 같은 정확한 진료가 보편적으로 이루어지기를 바라며, 이를 위해 지속적인 연구를 해오고 계신 이길호 교수님께 존경과 감사를 드린다.

References

1. Lee G. Genetic variation in *Mycoplasma genitalium*, *Urogenital Tract Infect*, 2017
2. Seo Y et al., Molecular mechanisms of macrolide and fluoroquinolone resistance among Korean isolates of *Mycoplasma genitalium* over a period of five years 2014-2019, *J Med Microbiol*, 2021
3. Seo Y et al., *mgpB* genotyping and genetic diversity for antimicrobial resistance of *Mycoplasma genitalium*, *J Med Microbiol*, 2022
4. Lis R et al., *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis, *Clin Infect Dis*, 2015
5. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR*, 2021
6. Jensen JS et al., 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022
7. Wood GE et al., Sequence variation and immunogenicity of the *Mycoplasma genitalium* *MgpB* and *MgpC* adherence proteins during persistent infection of men with non-gonococcal urethritis, *PLOS ONE*, 2020
8. Piñeiro L et al., Molecular typing of *Mycoplasma genitalium*-positive specimens discriminates between persistent and recurrent infections in cases of treatment failure and supports contact tracing, *Microorganisms*, 2019
9. Ma L et al., Extensive variation and rapid shift of the MG192 sequence in *Mycoplasma genitalium* strains from patients with chronic infection, *Infect Immun*, 2014
10. Giacani L et al., Antigenic variation in *Treponema pallidum*: *TprK* sequence diversity accumulates in response to immune pressure during experimental syphilis, *J Immunol*, 2010
11. Wang Q et al., Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5, *Nature*, 2022