



Ukryta epidemia *Chlamydia trachomatis*: wpływ na zdolności rozrodcze kobiet i metody leczenia

Alison J. Carey, Kenneth W. Beagley

SŁOWA KLUCZOWE

Chlamydia, reprodukcja, patogenez, szczepionka

Na całym świecie liczba zakażeń dróg płciowych *Chlamydia trachomatis* stale rośnie. Około 50-70% przypadków przebiega bezobjawowo. Obecnie nie prowadzi się jednolitych badań przesiewowych, dostępne antybiotykoterapie nie zapobiegają wzrostowi zachorowań, niedostępne są również szczepionki. W tym artykule przeanalizowano wyniki badań nad epidemiologią zakażeń *Chlamydia trachomatis*, wpływem zakażenia na narządy rodne kobiet, konsekwencją dla zdolności rozrodczych oraz dokonano przeglądu metod stosowanych w walce z tymi problemami. U kobiet niewykryte lub powtarzające się zakażenia mogą doprowadzić do zaburzenia funkcji rozrodczych, w tym zapalenia narządów miednicy mniejszej oraz niepłodności będącej wynikiem niedrożności jajowodów. Są dwa możliwe paradygmaty patogenez zakażenia *Chlamydia trachomatis*, komórkowy i immunologiczny. Prowadzone są liczne badania na modelach zwierzęcych, których celem jest ocena skuteczności szczepionek. Wciąż jednak dzielą nas lata od wejścia tych prac w fazę badań klinicznych. Przy braku szczepionki oraz ze względu na nieskuteczność antybiotykoterapii w ograniczaniu częstości zakażeń, ich liczba będzie nadal rosła i w dalszym ciągu będą stanowiły coraz większe obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej.

Wprowadzenie

Chlamydia trachomatis jest bakterią Gram-ujemną o nietypowym dwufazowym cyklu rozwoju. Zakażenia narządów płciowych *C. trachomatis*, wywołane przez serowary D-K, są najczęściej występującymi zakażeniami bakteryjnymi przenoszonymi drogą płciową. Kosztują one system opieki zdrowotnej miliardy dolarów rocznie, wydawane nie tylko na leczenie samego zakażenia, ale także na wynikające z niego powikłania.¹ Głównym problemem związanym z zakażeniami *C. trachomatis* jest to, że przebiegają one bezobjawowo u 70% kobiet i 50% mężczyzn. U kobiet jedną z poważnych konsekwencji jest zapalenie narządów miednicy mniejszej (pelvic inflammatory disease, PID), które może prowadzić do ciąży pozamacicznej oraz niepłodności jajowodowej.^{2,3} U mężczyzn w wyniku zakażenia może dojść do zapalenia gruczołu krokowego i najądrzy.⁴ Powtarzające się lub liczne zakażenia *C. trachomatis* zwiększają prawdopodobieństwo takich powikłań, z 2-4,5-krotnym wzrostem ryzyka ciąży pozamacicznej i 4,5-6,4-krotnym wzrostem ryzyka PID.⁵ Czynniki ryzyka zakażenia to wiek (najczęściej dotyczą osób w 15-24 r.ż.), płeć (u kobiet ryzyko jest większe niż u mężczyzn) oraz rasa.⁶

Niedawne doniesienia Centers for Disease Control and Prevention (CDC) wskazują, że w Stanach Zjednoczonych w latach 2006-2007 wzrost liczby zakażeń wyniósł 7,5%.⁷ Możliwe, że częściowo za ten wzrost odpowiada dostępność testów o wyższej czułości,⁸ jednak badanie, w którym oceniano wpływ nowych metod diagnostycznych w kontekście danych demograficznych i podejmowania ryzykownych zachowań seksualnych, wykazało niezależny wzrost liczby zakażeń *C. trachomatis* o 5% rocznie w latach 1997-2004.⁹ Choć częstość zakażeń dróg płcio-

Institute of Health & Biomedical Innovation, School of Life Sciences, Faculty of Science, Queensland University of Technology, Brisbane, Qld, Australia

Adres do korespondencji: Kenneth W. Beagley, Institute of Health & Biomedical Innovation, 60 Musk Ave, Kelvin Grove, Qld, Australia 4059;

e-mail: k2.beagley@qut.edu.au

Am J Reprod Immunol 2010; 63: 576-586

American Journal of Reproductive Immunology 63(2010)576-586

Dermatologia po Dyplomie 2010;1(5):55-65



wych wciąż rośnie, brakuje ogólnie przyjętych strategii badań przesiewowych. Większość stosowanych strategii ma charakter bierny (oportunistyczny). Systematyczne przeglądy opłacalności objęcia badaniami przesiewowymi młodych kobiet, u których nie występują objawy zakażenia wykazały, że takie postępowanie jest opłacalne, ponieważ pozwala na ograniczenie liczby odległych powikłań i związanych z nimi dodatkowych kosztów.^{10,11}

Obserwacja ta podkreśla, że choć częstość zachorowań wzrasta i kosztują one systemy opieki zdrowotnej miliardy dolarów rocznie, dziś nie dysponujemy wieloma opcjami pozwalającymi na ograniczenie wzrostu liczby zakażeń chlamydialnych. Ta sytuacja podkreśla konieczność pilnego opracowania skutecznej szczepionki.

Zakażenie *Chlamydia trachomatis* a odporność

ZAKAŻENIE

Głównym miejscem zakażeń układu płciowego *Chlamydia trachomatis* są komórki nabłonka walcowatego szyjki macicy u kobiet oraz nabłonka przejściowego u mężczyzn.¹² U mężczyzn przemieszczające się zakażenie może prowadzić do zapalenia gruczołu krokowego i jądra.¹³ To zagadnienie obszernie omówili w swojej pracy przeglądowej Cunningham i Beagly,¹³ zatem nie zostanie ono tu poruszone. U kobiet zakażenie może szerzyć się drogą wstępującą i prowadzić do PID oraz ciąży pozamaciczyjnych.¹¹ Wystąpienie powikłań u kobiet po zakażeniu *C. trachomatis* związane jest z przedostawaniem się jej z dolnego odcinka układu płciowego do górnego. Mechanizm nie jest w pełni poznany, nie wiadomo też, jakiego odsetka przypadków dotyczy. Przypuszcza się, że *C. trachomatis* mogą przedostać się do górnego odcinka dróg płciowych kobiet na powierzchni plemników.^{14,15} Jest też prawdopodobne, że przemieszczanie się bakterii wzdłuż dróg rodnych jest związane z ogólnym przepływem płynów (rycina). Wykazano, że umieszczone w pochwie cząsteczki zbliżone rozmiarem do zwykłego plemnika¹⁶ lub plemnika znakowanego radioizotopem¹⁷ w ciągu dwóch minut przemieszczają się do macicy, co wskazuje, jak szybko mogą przemieszczać się same bakterie.

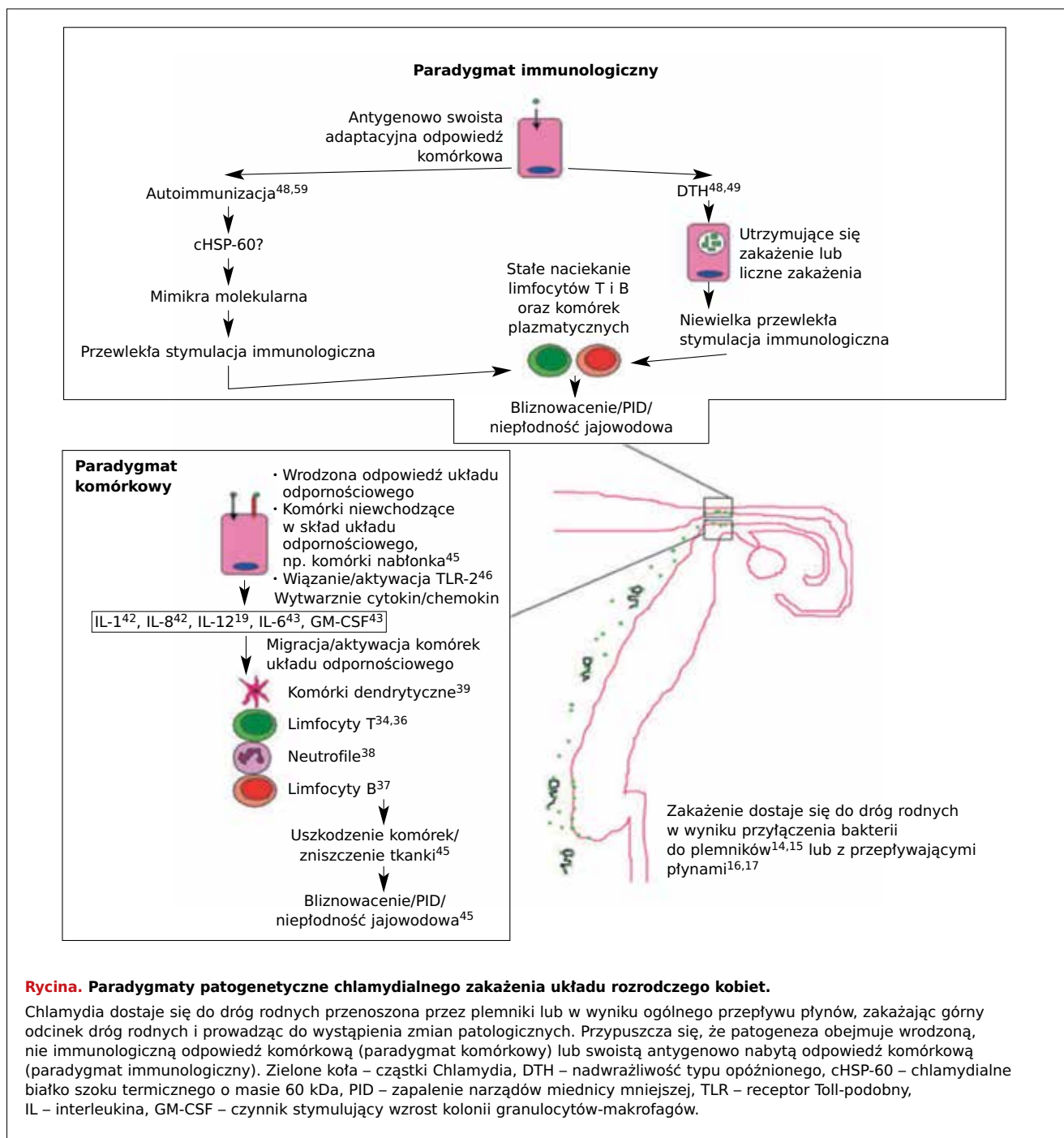
Naszą wiedzę na temat kinetyki zakażenia znacznie poszerzyły badania prowadzone na modelach mysich z wykorzystaniem *Chlamydia muridarum*, rzucające światło m.in. na różnice w naciekaniu komórek w dolnym i górnym odcinku dróg płciowych, szybkość, z jaką dochodzi do infiltracji,¹⁸⁻²⁴ oraz szybkość postępowania zakażenia.²⁴⁻²⁶ Wiadomo, że liczba *Chlamydia* prowadząca do wystąpienia zakażenia moduluje wrodzoną odpowiedź immunologiczną, przy czym im większa dawka tego drobnoustroju użyta była do inokulacji, tym silniejszą

wywoływała wrodzoną odpowiedź immunologiczną.²⁶ Postuluje się, że ze względu na wyzwalanie przez większe dawki czynnika zakażającego silniejszej odpowiedzi ze strony układu odpornościowego, zakażenie rzadko prowadzi do wodniaków jajowodu.²⁶ Wykazano, że chociaż ilość czynnika zakażającego wpływa na postępowanie zakażenia wzdłuż układu rozrodczego samic myszy, to nie wpływa ona na procesy patologiczne, takie jak wodniaki jajowodu i nacieki w komórkach.²⁴ Ta obserwacja wskazuje, że jeśli podobne zjawiska występują u człowieka, patologiczne konsekwencje mogą być niezależne od ilości przenieszonego drogą płciową czynnika zakażającego. Choć znana jest liczba *Chlamydia* koniecznych do wywołania zakażenia u różnych szczepów mysich²⁷ oraz liczba *Chlamydia caviae* przenoszonych przez zakażone samce świnek morskich podczas kopulacji,²⁸ nie dysponujemy takimi danymi dla zakażeń chlamydialnych u człowieka.

ODPORNOŚĆ

Regulacja odpowiedzi układu immunologicznego skierowanej przeciwko zakażeniom układu płciowego wywołanym przez *Chlamydia trachomatis* u człowieka pozostaje niejasna ze względu na trudności z pozyskiwaniem próbek i prowadzeniem długotrwałej obserwacji chorych. Wiadomo, że naturalna odporność na pojedyncze zakażenie trwa krótko i jest swoista względem typu serologicznego.²⁹ Liczne zakażenia różnymi typami serologicznymi indukują odporność, która utrzymuje się dłużej i jest skuteczna w stosunku do kilku serotypów.³⁰ Odpowiedź układu odpornościowego na zakażenie zależy od wariantów genetycznych, swoistych polimorfizmów genów uczestniczących w odpowiedzi mających wpływ na siłę reakcji odpornościowej w stosunku do drobnoustrojów.³¹

W kilku badaniach wykazano, że u kobiet dochodzi do samoistnego ustąpienia zakażenia bez interwencji farmakologicznej, jednak dokładny czas trwania zakażenia nie jest znany.³² Przypuszcza się też, że antybiotykoterapia zwiększa odległe ryzyko ponownego zakażenia ze względu na niezdolność osoby raz zakażonej do rozwinięcia reakcji obronnej przeciwko *Chlamydia*.³³ Ogólnie przyjęto, opierając się na wynikach badań na modelach zwierzęcych, że aby u kobiet doszło do ustąpienia zakażenia *Chlamydia* musi dojść do uruchomienia zarówno odpowiedzi Th1, jak i Th2. Do rozwinięcia reakcji obronnej i zwalczenia pierwotnego zakażenia konieczne są nacieki i aktywacja limfocytów CD4+ Th1.³⁴ O ile ustąpienie pierwotnego zakażenia zależy od wystąpienia odporności komórkowej, o tyle pokonanie zakażenia wtórnego wymaga obecności i wytwarzania przeciwciał.^{12,35} Konieczny jest też wzrost obecności w miejscu zakażenia limfocytów T CD8+,³⁶ limfocytów B,³⁷ neutrofilów³⁸ i komórek dendrytycznych (CD).³⁹ Ten proces zapewnia skuteczną eliminację zarówno wewnątrzkomór-



kowych ciałek siateczkowatych (reticulate bodies), jak i zewnątrzkomórkowych ciałek podstawowych (elementary bodies, EB) w drogach płciowych zakażonych osób. Niedawne badania, w których oceniano wymazy szczoteczkowe błony śluzowej szyjki macicy wykazały, że u kobiet zakażonych *C. trachomatis* występuje więcej limfocytów CD3+, CD4+ i CD8+ i neutrofilów,^{40,41} dochodzi

u nich też do nasilenia rekrutacji szpikowych i plazmatycznych komórek dendrytycznych.⁴¹

Pierwszą linią obrony przeciwko zakażeniu *Chlamydia* w drogach rozrodczych kobiety jest bariera błony śluzowej. Początkowe zakażenie komórek nabłonka prowadzi do kaskady wydarzeń, owocujących nasileniem wytwarzania cytokin prozapalnych i chemokin, w tym



IL-1, IL-8,⁴² IL-12,¹⁹ IL-6 i GM-CSF,⁴³ co dalej prowadzi do zwiększonego napływu komórek układu odpornościowego biorących udział w odpowiedzi wrodzonej (rycina), takich jak komórki NK,⁴⁴ dendrytyczne,³⁹ i neutrofile.³⁸ Te komórki następnie wytwarzają kolejne cytokiny, takie jak IFN γ i TNF α , które ograniczają dalszy wzrost bakterii. Wytwarzanie różnych cytokin wpływa jednak szkodliwie na barierę błony śluzowej, ponieważ ich obecność prowadzi do różnych patologii tkankowych.¹² To zjawisko określa się mianem paradygmatu komórkowego⁴⁵ (rycina).

Niszczenie tkanki prowadzące do wystąpienia niepłodności związanej z niedrożnością jajowodów i ciąży pozamacicznej jest spowodowane wytwarzaniem w odpowiedzi na zakażenie cytokin (rycina), w tym IL-1 i IL-8.⁴² Biopaty z jajowodów kobiet z zakażeniem *C. trachomatis*, z obecnością antagonisty receptora IL-1 lub bez niej, wykazały, że wytwarzanie IL-1 prowadzi do uszkodzenia nabłonka rzęskowego.⁴² W procesach patogennych, towarzyszących przewlekłemu zakażeniu narządów płciowych myszy, uczestniczy receptor toll-like 2 (TLR-2).⁴⁶ Myszy pozbawione TLR-2 wytwarzają mniej TNF α i MIP-2, a zmiany patologiczne jajowodów są u nich znacznie mniejsze.⁴⁶ Ta obserwacja potwierdza teorię, że za uszkodzenie odpowiada raczej odpowiedź układu odpornościowego gospodarza, a nie samo zakażenie.

Patologie będące konsekwencją zakażenia mogą wynikać ze swoistej antygenowo komórkowej odpowiedzi adaptacyjnej, a ten związek określono mianem paradygmatu immunologicznego⁴⁷ (rycina). Dokładne mechanizmy oraz antygeny związane z tym paradygmatem nie są jeszcze znane. Wyniki prac poświęconych związkowi patogenezы z chlamydialnym białkiem szoku cieplnego o masie 60 kDa (chlamydial heat shock protein 60, cHSP-60), w reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego (delayed-type hypersensitivity, DTH) lub wywołującej autoimmunizację w drodze mimikry molekularnej, są sprzeczne. *Chlamydia* mogą przejść w trwały stan spoczynku, w którym, przy braku czynnego zakażenia, wciąż występuje niewielkiego stopnia aktywacja układu odpornościowego, wynikająca z obecności rozpoznawalnego antygeny. Taka słaba stymulacja prawdopodobnie odpowiada za przewlekłe zapalne naciekanie komórek.^{48,49} Wykazano, że świnki morskie, które uczulano ciałkami podstawowymi *Chlamydia* rozpuszczonymi w Triton-X-100 podawanymi dospójkowo, wykazywały bardziej nasiloną opóźnioną nadwrażliwość wtedy, gdy poddawano je ekspozycji na zakażenie o innej lokalizacji, w tym zakażenia pochwy czy jelit.⁵⁰ Podobnie, u małych szczepionych przeciwko *C. trachomatis* rozwinęła się w oku silniejsza reakcja odpornościowa na ponowne zakażenie niż u nieodpornych zwierząt kontrolnych,⁵¹ co podkreśla rolę, jaką odgrywają powtarzalne zakażenia w wystąpieniu opóźnionej nadwrażliwości. Limfocyty T izolowane z tkanki

endometrium i jajowodów, pobrane od chorych z PID i niepłodnością jajowodową, odpowiadały na stymulację cHSP-60 silniej niż na stymulację EB *Chlamydia*, co dodatkowo wskazuje na rolę cHSP-60 w nadwrażliwości typu opóźnionego^{52,53} (rycina). Obecność przeciwciał cHSP-60 koreluje też z ciężkością PID,⁵⁴⁻⁵⁶ niepłodnością jajowodową⁵⁷ i głębszymi zmianami w jajowodach.⁵⁸

Przedmiotem dyskusji jest też czy w patogenezы zakażeń *Chlamydia* odgrywa rolę autoimmunizacja (rycina) ze względu na wysoką homologię sekwencji między HSP-60 własnym gospodarza a *Chlamydia*.⁴⁸ Badanie, w którym myszy szczepiono cHSP-60, HSP-60 własnym myszy lub kombinacją obu tych białek wykazały, że do proliferacji limfocytów T w odpowiedzi na mysie HSP-60 dochodzi jedynie po podaniu kombinacji obu typów HSP-60. Obserwowano też przesunięcie w wydzielaniu cytokin, ze zmianą wydzielania przeciwzapalnej IL-10 w odpowiedzi na szczepienie własnym HSP-60 na wydzielanie prozapalnego IFN γ wtedy, gdy zwierzętom podawano kombinację obu HSP-60.⁵⁹ To zjawisko sugeruje, że zakażenie *Chlamydia* może indukować autoimmunizację. Poparciem dla tej tezy są najnowsze odkrycia wskazujące, że ludzkie HSP-60 oraz cHSP-60-1 serotypu D *C. trachomatis* zawierają cztery możliwe epitopy limfocytów T o 100% homologii.^{59,60} Nie jest jasne do jakiego stopnia cHSP-60 jest zaangażowane w proces autoimmunizacji, ponieważ w niektórych doświadczeniach szczepienie myszy samym cHSP-60 nie indukowało reagujących krzyżowo autoreaktywnych limfocytów T.⁵⁹ Jest jednak wysoce prawdopodobne, że podczas rzeczywistego zakażenia *Chlamydia* wytwarzane są zarówno HSP-60 gospodarza, jak i *Chlamydia*.

Wcześniejsze badania podkreślają, że uszkodzenia wywołane bezpośrednio zakażeniem niekoniecznie prowadzą do dalszych powikłań w układzie rozrodczym, takich jak PID. To raczej odpowiedź układu immunologicznego gospodarza na zakażenie może prowadzić do uszkodzeń.

Leczyć czy zapobiegać?

Obecnie zalecanym schematem postępowania w zakażeniach dróg płciowych wywołanych *C. trachomatis* jest podanie azytromycyny lub doksycykliny.⁶¹ Azytromycyna uznawana jest za skuteczniejszą, ponieważ stosuje się ją w pojedynczej dawce 1 g, w porównaniu do 7-dniowej terapii doksycykliną, zatem chorzy częściej stosują się do zaleceń.⁶¹ Przedstawiono dowody wskazujące, że *C. trachomatis* rozwija oporność na antybiotyki, przy czym w hodowli *in vitro* niektóre szczepy izolowane w warunkach klinicznych są odporne na jeden lub wiele antybiotyków.⁶²⁻⁶⁵ Izolaty są odporne wybiórczo na tetracykliny, makrolidy lub fluorochinolony,⁶⁴ albo odporne jednocześnie na doksycyklinę, azytromycynę i ofloksacynę.⁶⁵ Po-



nadto, w badaniu, którym objęto zakażone kobiety, które zakończyły antybiotykoterapię wykazano, że 10% ponownie zostało zakażonych w ciągu miesiąca od zakończenia leczenia, a 13% w ciągu trzech miesięcy, mimo zachowania abstynencji seksualnej lub stosowania prezerwatyw w 100% przypadków.⁶⁶ Choć skrócenie czasu trwania zakażenia w odpowiedzi na wczesne wdrożenie antybiotykoterapii prowadzi do ograniczenia liczby dalszych powikłań związanych z zakażeniem, liczba przypadków samego zakażenia nadal rośnie.⁶⁷ Prawdopodobnie dzieje się tak dlatego, że wczesne zastosowanie antybiotyków zakłóca proces rozwinięcia reakcji obronnej,³³ zwiększając w ten sposób ryzyko ponownego zakażenia, co określono mianem hipotezy zatrzymanej odporności.⁶⁷

W świetle wzrastającej liczby zakażeń dróg płciowych *C. trachomatis*, bezobjawowego charakteru zakażenia i możliwości rozwinięcia oporności na antybiotyki, występuje konieczność opracowania szczepionki, która będzie chronić zarówno przed samym zakażeniem, jak i wystąpieniem dalszych powikłań. Modele matematyczne wskazują, że nawet częściowo skuteczna szczepionka znacznie obniża szybkość rozprzestrzeniania się zakażenia i związane z jego leczeniem koszty.^{68,69} Skuteczna szczepionka powinna indukować zarówno silną odpowiedź z udziałem limfocytów Th1, jak i odpowiedź humoralną.⁷⁰ Badania nad szczepionką przeciwko *Chlamydia* prowadzone są od ponad 20 lat. Analizie poddaje się skuteczność szczepionek z całych komórek, ich fragmentów oraz z DNA bakterii,^{70,71} poczyniono też znaczne postępy, jednak do dziś nie dysponujemy w pełni skuteczną szczepionką.

Dotychczas najwięcej uwagi poświęcono szczepionkom z fragmentów komórek *Chlamydia*. Z różnym powodzeniem prowadzone są prace nad szczepionką zawierającą główne białko zewnętrznej błony komórkowej (major outer membrane protein, MOMP).⁷²⁻⁷⁹ Podejmowane są próby wykorzystania tego antygeny, ponieważ MOMP stanowi 60% masy zewnętrznej błony komórkowej EB *Chlamydia*.⁴⁷ MOMP zawiera jednak cztery zmienne domeny prezentowane na powierzchni komórek, różne antygenowo między poszczególnymi serotypami.⁸⁰ Oznacza to, że szczepionki wykorzystujące MOMP jako główny antygen będą wywoływać jedynie odpowiedź antygenowo swoistą, co nie jest wystarczające, biorąc pod uwagę to, że serotypów wywołujących tylko zakażenia narządów płciowych jest dziewięć (D-L). Obserwacja ta podkreśla, że szczepionki oparte wyłącznie na MOMP raczej nie będą skuteczne. MOMP można jednak wykorzystać jako jeden z elementów szczepionek złożonych. Nasze niedawne badanie poświęcone dystrybucji serotypów *C. trachomatis* odpowiedzialnych za zakażenia występujące w populacji Nowej Południowej Walii wskazują, że szczepionka oparta na MOMP zawie-

rająca MOMP z serotypów E, F i G może chronić przed wystąpieniem >80% zakażeń w tym regionie.⁸¹

Wiodącym kandydatem na szczepionkę jest obecnie chlamydialny proteazopodobny czynnik aktywności (chlamydial protease like activity factor, CPAF). Ta właśnie szczepionka jest najbliższa wkroczenia w fazę badań klinicznych z udziałem ludzi. Rozległe badania nad CPAF prowadzone na mysim modelu zakażeń narządów płciowych⁸²⁻⁸⁷ wykazały, że w połączeniu z takimi adjuwantami, jak IL-12 i CpG-ODN,^{82,85} szczepionka ogranicza ilość *Chlamydia* zluszczejących się z dróg płciowych oraz zapobiega wystąpieniu odległych powikłań, pozwalając na zachowanie zdolności reprodukcyjnych.^{82,84-86,88} Ponieważ sekwencja CPAF jest silnie konserwatywna wśród gatunków *Chlamydia*,⁸⁹ a także ze względu na to, że to raczej myszy transgeniczne, u których występuje ekspresja cząsteczek ludzkiego antygeny (HLA) DR4 leukocytów silniejsza od ekspresji mysich cząstek głównego antygeny zgodności tkankowej (MHC) klasy II, wytwarzają silną odpowiedź ochronną układu odpornościowego,⁸⁷ sugeruje się, że CPAF może być dobrym kandydatem na skuteczną szczepionkę, zwłaszcza, jeśli stosowany jest w połączeniu z innymi antygenami.

Każda szczepionka do walki z zakażeniem *Chlamydia* powinna nie tylko chronić daną osobę przed zakażeniem, ale również przed wystąpieniem związanych z nim powikłań, takich jak bezpłodność. Zatem taka szczepionka powinna indukować odporność z udziałem limfocytów T CD4+, wraz z przeciwciałami neutralizującymi oraz, co jest równie ważne, odporność powinna być długotrwała. Do dziś żadna ze szczepionek-kandydatów nie spełnia powyższych warunków w stopniu zadowalającym. Prawdopodobnie konieczne będzie opracowanie szczepionki wieloskładnikowej.

Problemy w pracach nad szczepionką

Postępy w dziedzinie technik molekularnych oraz dostępność modeli zwierzęcych o określonych profilach immunologicznych pozwoliły na opracowanie szczepionek-kandydatów i poznanie prawdopodobnych mechanizmów ochronnych. Nadal jednak wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi, w tym jak skuteczna musi być szczepionka, aby zapobiec dalszemu rozszerzaniu się zakażenia i wystąpieniu zmian patologicznych? Jak wspomniano wcześniej, modele matematyczne wskazują, że nawet szczepionka o ograniczonych właściwościach ochronnych znacznie zmniejszy obciążenie systemu opieki zdrowotnej.^{68,69} Ponieważ cytokiny wydzielane przez komórki nienależące do układu odpornościowego mogą wywoływać znaczne uszkodzenia tkanek w drogach rozrodczych, już nawet niezbyt nasilone zakażenie może prowadzić do wystąpienia uszkodzeń.⁹⁰ Zatem szczepionka zaprojektowana tak, aby zapobiegać wystąpieniu zmian



patologicznych, może okazać się bardziej opłaczalna niż szczepionki przeciwko samemu zakażeniu.

Przeprowadzono nieliczne badania poświęcone skutkom szczepienia w różnym czasie. Na przykład nie wiadomo, czy którakolwiek ze szczepionek-kandydów ma działanie terapeutyczne, ani czy szczepienie po wcześniej wyleczonym zakażeniu zapewni jakąkolwiek dodatkową ochronę przed kolejnym zakażeniem. Wczesne badania z udziałem ludzi wykazały, że podanie szczepionki zawierającej całe komórki zabitych bakterii osobom, u których wcześniej doszło do zakażenia spojówek, po kolejnym zakażeniu wystąpiły poważniejsze zmiany patologiczne niż u osób nieszczepionych.⁹¹ Przypuszcza się, że jest to związane z wysoką homologią między cHSP-60 a HSP-60 gospodarza, co przyczynia się do wystąpienia autoimmunizacji i zmian patologicznych. Z tego względu przzerwano prace nad szczepionkami zawierającymi całe komórki martwych bakterii. Obserwacja ta podkreśla konieczność wyboru do szczepionki takich antygenów, które będą wywoływać reakcję obronną bez nasilenia zmian patologicznych, zwłaszcza u osób, u których w chwili szczepienia może występować zakażenie bezobjawowe lub doszło do zakażenia przed szczepieniem.

Dotychczas nie prowadzono badań oceniających skutki podania szczepionki podczas ostrego zakażenia dróg rodnych. Nie wiemy zatem, czy którakolwiek ze szczepionek-kandydatów, nad którymi obecnie trwają badania, może mieć działanie terapeutyczne. Nie wiadomo też czy ograniczają one, czy raczej nasilają zmiany patologiczne, do jakich dochodzi w wyniku zakażenia lub czy mogą prowadzić do przewlekłej infekcji wtedy, gdy zostaną podane w trakcie zakażenia. *Chlamydia* może przejść w stan przetrwania, w którym, w sytuacji działania różnych czynników stresowych, w tym cytokin,⁹²⁻¹⁰⁵ może dojść do wzmocnienia odpowiedzi układu odpornościowego. Nie wiadomo, czy podanie szczepionki może doprowadzić do przejścia *Chlamydia* w taki stan i wywołania zarówno procesów patologicznych, jak i sprzyjaniu nawrotom zakażenia w przyszłości. Nie wiadomo również, czy szczepionki-kandydaci, podane po ustąpieniu wcześniejszej infekcji narządów płciowych, jeszcze bardziej nasilą indukowaną zakażeniem odpowiedź u osoby szczepionej i zapewnią lepszą ochronę oraz zapobiegną dalszym zmianom patologicznym. Badania kliniczne nad szczepionkami przeciwko wirusowi opryszczki zwykłej typu 2 (herpes simplex-2, HSV-2), którymi objęto kobiety wykazały, że u kobiet seropozytywnych względem stosunku do HSV-1 w chwili podania szczepionki nie doszło do rozwinięcia skutecznej odpowiedzi immunologicznej. U kobiet seronegatywnych względem stosunku do zarówno HSV-1, jak i HSV-2 wystąpiła jednak silna odpowiedź skierowana przeciwko HSV-2.¹⁰⁶ Przy stale rosnącej liczbie zakażeń narządów płciowych *Chlamydia* oraz z uwagi na bezobjawowy cha-

rakter znacznej części z nich, są to istotne aspekty, które w dalszym ciągu oczekują na wyjaśnienie.

Skuteczność szczepionki opracowanej w celu ochrony przed zakażeniem błon śluzowych układu rozrodczego kobiet może być także uzależniona od zmian wynikających z cyklu miesięczkowego i związanych z nim wahań stężeń hormonów płciowych.¹⁰⁷ Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że progesteron i estradiol mogą wpływać na szereg składowych odpowiedzi immunologicznej, w tym prezentację antygenów przez komórki dendrytyczne i makrofagi,¹⁰⁸ transport przeciwciał do dróg rodnych^{109,110} oraz indukcję odpowiedzi komórkowej.¹¹¹⁻¹¹³ Na skuteczność szczepionek wpływa także faza cyklu hormonalnego, w którym dokonuje się szczepienia. Zdolność szczepionki podanej przezskórnie lub donosowo do indukcji odpowiedzi immunologicznej w drogach rodnych myszy zależy od hormonów,¹¹⁴ przy czym stopień stymulacji limfocytów T oraz miejscowe wydzielanie przeciwciał zależą od fazy ru, w którym podawana jest szczepionka.¹¹⁴ Badanie obejmujące kobiety, w którym analizowano związek między sposobem podania szczepionki a fazą cyklu miesięczkowego i jego wpływem na wydzielanie przeciwciał w drogach rodnych wykazało, że szczepionka podawana donosowo najsilniej indukuje wydzielanie przeciwciał IgA w pochwie. U kobiet, którym szczepionkę podawano dopochwowo w dniach 10 i 24 cyklu miesięczkowego doszło jednak do najsilniejszego wydzielania przeciwciał IgG i IgA w szyjce macicy w porównaniu z kobietami, którym szczepionki podawano dopochwowo niezależnie od dnia cyklu miesięczkowego.¹¹⁵ Biorąc pod uwagę te spostrzeżenia, każda szczepionka skierowana na układ rozrodczy kobiety musi indukować na tyle silną odpowiedź komórkową i humoralną aby na jej skuteczność nie wpływały wahania hormonalne związane z cyklem miesięczkowym.

Podsumowanie

Liczba zakażeń narządów płciowych wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* wciąż rośnie, przy czym większe ryzyko zakażenia i powikłań związanych ze stanem zapalnym dotyczy kobiet. Ze względu na bezobjawowy charakter większości zakażeń, zwiększoną częstość występowania, a w ich konsekwencji poważnych zaburzeń procesów rozrodczych w przypadku zakażeń nawracających oraz nieskuteczność antybiotykoterapii w powstrzymaniu wzrostu liczby zachorowań, występuje pilna potrzeba opracowania szczepionki, która zapobiegnie dalszemu rozprzestrzenianiu się zakażeń oraz patologicznym zmianom w układzie płciowym kobiet. Czynniki, jakie należy brać pod uwagę w pracach nad szczepionką, są: wywołanie immunizacji w drogach rodnych i wpływ aktualnego lub przebytego zakażenia oraz hormonów na skuteczność szczepionki.



Podziękowania: AC otrzymała Australian National Health & Medical Research Council Postgraduate Training Scholarship. KB otrzymał granty National Health & Medical Research Council i Australian Research Council.

© Copyright 2009 John Wiley & Sons A/S. This translation of the article *Chlamydia trachomatis*, a Hidden Epidemic: Effects on Female Reproduction and Options for Treatment by Alison J. Carey, Kenneth W. Beagley from American Journal of Reproductive Immunology 63 (2010) 576–586 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

Piśmiennictwo

1. Beagley K, Timms P: *Chlamydial trachomatis* infection: incidence, health costs and prospects for vaccine development. *J Reprod Immunol* 2000; 48:47–68.
2. Cohen C, Brunham R: Pathogenesis of *Chlamydia* induced pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 1999;75:21–24.
3. Mardh P-A: Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:49–52.
4. Gonzales G, Munoz C, Sanchez R, Henkel R, Gallegos-Avila G, Diaz-Gutierrez O, Vill P, Kortebani G, Mazzolli A, Bustos-Obregon E: Update on the impact of *Chlamydia trachomatis* infection on male fertility. *Andrologia* 2004; 36:1–23.
5. Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, Amsterdam LF, Mac Kenzie WR: Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:103–107.
6. Eng T, Butler W: *Confronting Sexually Transmitted Diseases: The Hidden Epidemic*. Washington DC, National Academy Press, 1997.
7. CDC: Centres for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance. Atlanta, GA, Department of Health and Human Services, 2007.
8. Brunham RC, Rekart ML: Considerations on *Chlamydia trachomatis* disease expression. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;55:162–166.
9. Fine D, Dicker L, Mosure D, Berman S: Increasing *Chlamydia* positivity in women screened in family planning clinics: do we know why? *Sex Transm Dis* 2008;35:47–52.
10. Walleiser S, Salkeld G, Donovan B: The cost effectiveness of screening for genital *Chlamydia trachomatis* infection in Australia. *Sex Health* 2006; 3:225–234.
11. Honey E, Augood C, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh P-A, Stary A, Stray-Pedersen B: Cost effectiveness of screening for *Chlamydia trachomatis*: a review of published studies. *Sex Transm Infect* 2002; 78:406–412.
12. Brunham RC, Rey-Ladino J: Immunology of *Chlamydia* infection: implications for a *Chlamydia trachomatis* vaccine. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:149–161.
13. Cunningham KA, Beagley KW: Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility. *Biol Reprod* 2008;79:180–189.
14. Krause W, Bohring C: Male infertility and genital chlamydial infection: victim or perpetrator? *Andrologia* 2003;35:209–216.
15. Vigil P, Morales P, Tapia A, Riquelme R, Salgado A: *Chlamydia trachomatis* infection in male partners of infertile couples: incidence and sperm function. *Andrologia* 2002;34:155–161.
16. Zervomanolakis I, Ott W, Hadziomerovic D, Mattle V, Seeber B, Virgolini I, Heute D, Kissler S, Leyendecker G, Wildt L: Physiology of upward transport in the human female genital tract. *Ann NY Acad Sci* 2007;1101:1–20.
17. Kadanali S, Varoglu E, Komec D, Uslu H: Evaluation of active and passive transport mechanisms in genital tracts of IUD-bearing women with radionuclide hysterosalpingoscintigraphy. *Contraception* 2001;63:41–45.
18. Stagg AJ, Tuffrey M, Woods C, Wunderink E, Knight SC: Protection against ascending infection of the genital tract by *Chlamydia trachomatis* is associated with recruitment of major histocompatibility complex class II antigen-presenting cells into uterine tissue. *Infect Immun* 1998;66:3535–3544.
19. Morrison SG, Morrison RP: In situ analysis of the evolution of the primary immune response in murine *Chlamydia trachomatis* genital tract infection. *Infect Immun* 2000;68:2870–2879.
20. Rank RG, Bowlin AK, Kelly KA: Characterization of lymphocyte response in the female genital tract during ascending chlamydial genital infection in the guinea pig model. *Infect Immun* 2000;68:5293–5298.
21. Kelly KA, Walker JC, Jameel SH, Gray HL, Rank RG: Differential regulation of CD4 lymphocyte recruitment between the upper and lower regions of the genital tract during *Chlamydia trachomatis* infection. *Infect Immun* 2000; 68:1519–1528.
22. Kelly K, Rank R: Identification of homing receptors that mediate the recruitment of CD4 T cells to the genital tract following intravaginal infection with *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun* 1997;65:5198–5208.
23. Maxion HK, Kelly KA: Chemokine expression patterns differ within anatomically distinct regions of the genital tract during *Chlamydia trachomatis* infection. *Infect Immun* 2002;70:1538–1546.
24. Carey AJ, Cunningham KA, Hafner LM, Timms P, Beagley KW: Effects of inoculating dose on the kinetics of *Chlamydia muridarum* genital infection in female mice. *Immunol Cell Biol* 2009;87:337–343.
25. Darville T, Andrews C Jr, Laffoon K, Shymasani W, Kishen L, Rank R: Mouse strain-dependent variation in the course and outcome of chlamydial genital tract infection is associated with differences in host response. *Infect Immun* 1997;65:3065–3073.
26. Maxion HK, Liu W, Chang M-H, Kelly KA: The infecting dose of *Chlamydia muridarum* modulates the innate immune response and ascending infection. *Infect Immun* 2004;72:6330–6340.
27. Cotter T, Miranpuri G, Ramsey K, Poulsen C, Byrne G: Reactivation of chlamydial genital tract infection in mice. *Infect Immun* 1997; 65: 2067–2073.
28. Rank RG, Bowlin AK, Reed RL, Darville T: Characterization of chlamydial genital infection resulting from sexual transmission from male to female guinea pigs and determination of infectious dose. *Infect Immun* 2003; 71:6148–6154.
29. Kelly K: Cellular immunity and *Chlamydia* genital infection: induction, recruitment, and effector mechanisms. *Int Rev Immunol* 2003;22:2–41.
30. Brunham RC, Kimani J, Bwayo J, Maitha G, Maclean I, Yang C, Shen C, Roman S, Nagelkerke NJ, Cheang M, Plummer FA: The epidemiology of *Chlamydia trachomatis* within a sexually transmitted diseases core group. *J Infect Dis* 1996;173:950–956.
31. Witkin SS, Linhares I, Giraldo P, Jeremias J, Ledger WJ: Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:252–256.
32. Golden MR, Schillinger JA, Markowitz L, St Louis ME: Duration of untreated genital infections with *Chlamydia trachomatis*: a review of the literature. *Sex Transm Dis* 2000;27:329–337.
33. Brunham RC, Pourbohloul B, Mak S, White R, Rekart ML: The unexpected impact of a *Chlamydia trachomatis* infection control program on susceptibility to reinfection. *J Infect Dis* 2005;192:1836–1844.
34. Su H, Caldwell H: CD4+ T cells play a significant role in adoptive immunity to *Chlamydia trachomatis* infection of the mouse genital tract. *Infect Immun* 1995;63:3302–3308.
35. Morrison SG, Morrison RP: A predominant role for antibody in acquired immunity to chlamydial genital tract reinfection. *J Immunol* 2005; 175:7536–7542.
36. Igietseme JU, Magee DM, Williams DM, Rank RG: Role for CD8+ T cells in antichlamydial immunity defined by *Chlamydia*-specific T-lymphocyte clones. *Infect Immun* 1994;62:5195–5197.
37. Agrawal T, Vats V, Salhan S, Mittal A: The mucosal immune response to *Chlamydia trachomatis* infection of the reproductive tract in women. *J Reprod Immunol* 2009;4:4.
38. Barteneva N, Theodor I, Peterson E, de la Maza L: Role of neutrophils in controlling early stages of a *Chlamydia trachomatis* infection. *Infect Immun* 1996;64:4830–4833.
39. Zhang D, Yang X, Lu H, Zhong G, Brunham RC: Immunity to *Chlamydia trachomatis* mouse pneumonitis induced by vaccination with live organisms correlates with early granulocytemacrophage colony-stimulating factor and interleukin-12 production and with dendritic cell-like maturation. *Infect Immun* 1999;67:1606–1613.
40. Ficarra M, Ibana JS, Poretta C, Ma L, Myers L, Taylor SN, Greene S, Smith B, Hagensee M, Martin DH, Quayle AJ: A distinct cellular profile is seen in the human endocervix during *Chlamydia trachomatis* infection. *Am J Reprod Immunol* 2008;60:415–425.
41. Agrawal T, Vats V, Wallace PK, Singh A, Salhan S, Mittal A: Recruitment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in cervical mucosa during *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:50–59.
42. Hvid M, Baczyńska A, Deleuran B, Fedder J, Knudsen HJ, Christiansen G, Birkelund S: Interleukin-1 is the initiator of fallopian tube destruction during *Chlamydia trachomatis* infection. *Cell Microbiol* 2007;9:2795–2803.
43. Rasmussen SJ, Eckmann L, Quayle AJ, Shen L, Zhang Y-X, Anderson DJ, Fierer J, Stephens RS, Kagnoff MF: Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to *Chlamydia* infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis. *J Clin Invest* 1997; 99:77–87.



44. Tseng C-TK, Rank RG: Role of NK cells in early host response to chlamydial genital infection. *Infect Immun* 1998;66:5867-5875.
45. Stephens RS: The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis. *Trends Microbiol* 2003;11:44-51.
46. Darville T, O'Neill JM, Andrews CW Jr, Nagarajan UM, Stahl L, Ojcius DM: Toll-like receptor-2, but not toll-like receptor-4, is essential for development of oviduct pathology in chlamydial genital tract infection. *J Immunol* 2003;171:6187-6197.
47. Brunham RC, Peeling RW: *Chlamydia trachomatis* antigens: role in immunity and pathogenesis. *Infect Agents Dis* 1994;3:218-233.
48. Kinnunen A, Paavonen J, Surcel HM: Heat shock protein 60 specific T-cell response in chlamydial infections. *Scand J Immunol* 2001;54:76-81.
49. Patton DL, Sweeney YT, Kuo CC: Demonstration of delayed hypersensitivity in *Chlamydia trachomatis* salpingitis in monkeys: a pathogenic mechanism of tubal damage. *J Infect Dis* 1994;169:680-683.
50. Watkins NG, Hadlow WJ, Moos AB, Caldwell HD: Ocular delayed hypersensitivity: a pathogenic mechanism of chlamydial-conjunctivitis in guinea pigs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:7480-7484.
51. Taylor H, Johnson S, Schachter J, Caldwell H, Prendergast R: Pathogenesis of trachoma: the stimulus for inflammation. *J Immunol* 1987;138:3023-3027.
52. Kinnunen A, Molander P, Laurila A, Rantala I, Morrison R, Lehtinen M, Karttunen R, Tiitinen A, Paavonen J, Surcel H-M: *Chlamydia trachomatis* reactive T lymphocytes from upper genital tract tissue specimens. *Hum Reprod* 2000;15:1484-1489.
53. Lichtenwalner AB, Patton DL, Van Voorhis WC, Sweeney YTC, Kuo C-C: Heat shock protein 60 is the major antigen which stimulates delayed-type hypersensitivity reaction in the macaque model of *Chlamydia trachomatis* Salpingitis. *Infect Immun* 2004;72:1159-1161.
54. Peeling RW, Kimani J, Plummer F, Maclean I, Cheang M, Bwayo J, Brunham RC: Antibody to chlamydial hsp60 predicts an increased risk for chlamydial pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis* 1997;175:1153-1158.
55. Peeling RW, Patton DL, Cosgrove Sweeney YT, Cheang MS, Lichtenwalner AB, Brunham RC, Stamm WE: Antibody response to the chlamydial heat-shock protein 60 in an experimental model of chronic pelvic inflammatory disease in monkeys (Macaca nemestrina). *J Infect Dis* 1999;180:774-779.
56. Eckert LO, Hawes SE, Wolner-Hanssen P, Money DM, Peeling RW, Brunham RC, Stevens CE, Eschenbach DA, Stamm WE: Prevalence and correlates of antibody to chlamydial heat shock protein in women attending sexually transmitted disease clinics and women with confirmed pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis* 1997;175:1453-1458.
57. Ault KA, Statland BD, King MM, Dozier DI, Joachims ML, Gunter J: Antibodies to the chlamydial 60 kilodalton heat shock protein in women with tubal factor infertility. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998;6:163-167.
58. Zhao H, Li H: Immunohistochemical analysis of TNF-alpha and HSP-60 in women with tubal factor infertility associated with *Chlamydia trachomatis*. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004;24:630-632.
59. Yi Y, Yang X, Brunham RC: Autoimmunity to heat shock protein 60 and antigen-specific production of interleukin-10. *Infect Immun* 1997;65:1669-1674.
60. Campanella C, Marino Gammazza A, Mularoni L, Cappello F, Zummo G, Di Felice V: A comparative analysis of the products of GROEL-1 gene from *Chlamydia trachomatis* serovar D and the HSP60 var1 transcript from *Homo sapiens* suggests a possible autoimmune response. *Int J Immunogenet* 2009;36:73-78.
61. Adimora Adaora A: Treatment of uncomplicated genital *Chlamydia trachomatis* infections in adults. *Clin Infect Dis* 2002;35:S183-S186.
62. Homer P: The case for further treatment studies of uncomplicated genital *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Infect* 2006;82:340-343.
63. Jones RB, Van der Pol B, Martin DH, Shepard MK: Partial characterization of *Chlamydia trachomatis* isolates resistant to multiple antibiotics. *J Infect Dis* 1990;162:1309-1315.
64. Rice RJ, Bhullar V, Mitchell SH, Bullard J, Knapp JS: Susceptibilities of *Chlamydia trachomatis* isolates causing uncomplicated female genital tract infections and pelvic inflammatory disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:760-762.
65. Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, Farshy CE, Black CM: Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis* 2000;181:1421-1427.
66. Katz B, Fortenberry D, Orr D: Factors affecting chlamydial persistence or recurrence one and three months after treatment. In *Chlamydia Infections: Proceedings of the Ninth International Symposium on Human Chlamydial Infections*, RS Stephens, G Christiansen, Byrne GI, Clarke IN, Grayston JT, Rank RG, Ridgway GL, Saikku P, Schachter J, Stamm WE (ed). Napa, CA, Berkeley, CA, Berkeley University Press, 1998, pp 35-38.
67. Brunham RC, Rekart ML: The arrested immunity hypothesis and the epidemiology of *Chlamydia* control. *Sex Transm Dis* 2008;35:53-54.
68. de la Maza MA, de la Maza LM: A new computer model for estimating the impact of vaccination protocols and its application to the study of *Chlamydia trachomatis* genital infections. *Vaccine* 1995;13:119-127.
69. Gray Richard A T, Beagley Kenneth A W, Timms P, Wilson David A P: Modeling the impact of potential vaccines on epidemics of sexually transmitted *Chlamydia trachomatis* infection. *J Infect Dis* 2009;199:1680-1688.
70. Hafner LM, McNeilly C: Vaccines for *Chlamydia* infections of the female genital tract. *Future Microbiol* 2008;3:67-77.
71. Hafner L, Beagley K, Timms P: *Chlamydia trachomatis* infection: host immune responses and potential vaccines. *Mucosal Immunol* 2008;1:116-130.
72. Berry LJ, Hickey DK, Skelding KA, Bao S, Rendina AM, Hansbro PM, Gockel CM, Beagley KW: Transcutaneous immunization with combined cholera toxin and CpG adjuvant protects against *Chlamydia muridarum* genital tract infection. *Infect Immun* 2004;72:1019-1028.
73. Cheng C, Bettahi I, Cruz-Fisher MI, Pal S, Jain P, Jia Z, Holmgren J, Harandi AM, de la Maza LM: Induction of protective immunity by vaccination against *Chlamydia trachomatis* using the major outer membrane protein adjuvanted with CpG oligodeoxynucleotide coupled to the nontoxic B subunit of cholera toxin. *Vaccine* 2009;15:15.
74. Cunningham KA, Carey AJ, Lycke N, Timms P, Beagley KW: CTA1-DD is an effective adjuvant for targeting anti-chlamydial immunity to the murine genital mucosa. *J Reprod Immunol* 2009;81:34-38.
75. Igietseme JU, Murdin A: Induction of protective immunity against *Chlamydia trachomatis* genital infection by a vaccine based on major outer membrane protein-lipophilic immune response stimulating complexes. *Infect Immun* 2000;68:6798-6806.
76. Pal S, Davis HL, Peterson EM, de la Maza LM: Immunization with the *Chlamydia trachomatis* mouse pneumonitis major outer membrane protein by use of CpG oligodeoxynucleotides as an adjuvant induces a protective immune response against an intranasal chlamydial challenge. *Infect Immun* 2002;70:4812-4817.
77. Pal S, Peterson EM, Rappuoli R, Ratti G, de la Maza LM: Immunization with the *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein, using adjuvants developed for human vaccines, can induce partial protection in a mouse model against a genital challenge. *Vaccine* 2006;24:766-775.
78. Pal S, Theodor I, Peterson EM, de la Maza LM: Immunization with the *Chlamydia trachomatis* mouse pneumonitis major outer membrane protein can elicit a protective immune response against a genital challenge. *Infect Immun* 2001;69:6240-6247.
79. Singh SR, Hulett K, Pillai SR, Dennis VA, Oh MK, Scissum-Gunn K: Mucosal immunization with recombinant MOMP genetically linked with modified cholera toxin confers protection against *Chlamydia trachomatis* infection. *Vaccine* 2006;24:1213-1224.
80. Stephens RS, Sanchez-Pescador R, Wagar EA, Inouye C, Urdea MS: Diversity of *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein genes. *J Bacteriol* 1987;169:3879-3885.
81. Mossman D, Beagley KW, Landay AL, Loewenthal M, Ooi C, Timms P, Boyle M: Genotyping of urogenital *Chlamydia trachomatis* in regional New South Wales, Australia. *Sex Transm Dis* 2008;35:614-616.
82. Cong Y, Jupelli M, Guentzel MN, Zhong G, Murthy AK, Arulanandam BP: Intranasal immunization with chlamydial protease-like activity factor and CpG deoxynucleotides enhances protective immunity against genital *Chlamydia muridarum* infection. *Vaccine* 2007;25:3773-3780.
83. Li W, Guentzel MN, Seshu J, Zhong G, Murthy AK, Arulanandam BP: Induction of cross-serovar protection against genital chlamydial infection by a targeted multisubunit vaccination approach. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14:1537-1544.
84. Li W, Murthy AK, Guentzel MN, Seshu J, Forsthuber TG, Zhong G, Arulanandam BP: Antigen-specific CD4+ T cells produce sufficient IFN- γ to mediate robust protective immunity against genital *Chlamydia muridarum* infection. *J Immunol* 2008;180:3375-3382.
85. Murphey C, Murthy AK, Meier PA, Neal Guentzel M, Zhong G, Arulanandam BP: The protective efficacy of chlamydial protease-like activity factor vaccination is dependent upon CD4+ T cells. *Cell Immunol* 2006;242:110-117.



86. Murthy AK, Chambers JP, Meier PA, Zhong G, Arulanandam BP: Intranasal vaccination with a secreted chlamydial protein enhances resolution of genital *Chlamydia muridarum* infection, protects against oviduct pathology, and is highly dependent upon endogenous gamma interferon production. *Infect Immun* 2007;75:666–676.
87. Murthy AK, Cong Y, Murphey C, Guentzel MN, Forsthuber TG, Zhong G, Arulanandam BP: Chlamydial protease-like activity factor induces protective immunity against genital chlamydial infection in transgenic mice that express the human HLA-DR4 allele. *Infect Immun* 2006;74:6722–6729.
88. Murthy AK, Guentzel MN, Zhong G, Arulanandam BP: Chlamydial protease-like activity factor – insights into immunity and vaccine development. *J Reprod Immunol* 2009;83:179–184.
89. Dong F, Zhong Y, Arulanandam B, Zhong G: Production of a proteolytically active protein, chlamydial protease/proteasome-like activity factor, by five different *Chlamydia* species. *Infect Immun* 2005;73:1868–1872.
90. Schachter J: Infection and disease epidemiology. In *Chlamydia: Intracellular Biology, Pathogenesis & Immunity*, RS Stephens (ed). Washington DC, American Society for Microbiology, 1999, pp 150–196.
91. Grayston JT, Wang S-P, Yang Y-F, Woolridge RL: The effect of trachoma virus vaccine on the course of experimental trachoma infection in blind human volunteers. *J Exp Med* 1962;115:1009–1022.
92. LaRue RW, Dill BD, Giles DK, Whittimore JD, Raulston JE: Chlamydial Hsp60-2 is iron responsive in *Chlamydia trachomatis* serovar E-infected human endometrial epithelial cells *in vitro*. *Infect Immun* 2007;75:2374–2380.
93. Mukhopadhyay S, Miller RD, Sullivan ED, Theodoropoulos C, Mathews SA, Timms P, Summersgill JT: Protein expression profiles of *Chlamydia pneumoniae* in models of persistence versus those of heat shock stress response. *Infect Immun* 2006;74:3853–3863.
94. Raulston J: Response of *Chlamydia trachomatis* serovar E to iron restriction *in vitro* and evidence for iron-regulated chlamydial proteins. *Infect Immun* 1997;65:4539–4547.
95. Timms P, Good D, Wan C, Theodoropoulos C, Mukhopadhyay S, Summersgill J, Mathews S: Differential transcriptional responses between the interferon-gamma-induction and iron-limitation models of persistence for *Chlamydia pneumoniae*. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42:27–37.
96. Huston W, Theodoropoulos C, Mathews S, Timms P: *Chlamydia trachomatis* responds to heat shock, penicillin induced persistence, and IFN-gamma persistence by altering levels of the extracytoplasmic stress response protease HtrA. *BMC Microbiol* 2008;8:190.
97. Kramer MJ, Gordon FB: Ultrastructural analysis of the effects of penicillin and chlortetracycline on the development of a genital tract *Chlamydia*. *Infect Immun* 1971;3:333–341.
98. Lambden PR, Pickett MA, Clarke IN: The effect of penicillin on *Chlamydia trachomatis* DNA replication. *Microbiology* 2006;152:2573–2578.
99. Mpiga P, Ravaoarino M: Effects of sustained antibiotic bactericidal treatment on *Chlamydia trachomatis*-infected epithelial-like cells (HeLa) and monocyte-like cells (THP-1 and U-937). *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:316–324.
100. Belland RJ, Nelson DE, Virok D, Crane DD, Hogan D, Sturdevant D, Beaty WL, Caldwell HD: Transcriptome analysis of chlamydial growth during IFN-gamma-mediated persistence and reactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:15971–15976.
101. Goellner S, Schubert E, Liebler-Tenorio E, Hotzel H, Saluz HP, Sachse K: Transcriptional response patterns of *Chlamydia psittaci* in different *in vitro* models of persistent infection. *Infect Immun* 2006;74:4801–4808.
102. Kane CD, Byrne GI: Differential effects of gamma interferon on *Chlamydia trachomatis* growth in polarized and nonpolarized human epithelial cells in culture. *Infect Immun* 1998;66:2349–2351.
103. Pantoja LG, Miller RD, Ramirez JA, Molestina RE, Summersgill JT: Characterization of *Chlamydia pneumoniae* persistence in HEp-2 cells treated with gamma interferon. *Infect Immun* 2001;69:7927–7932.
104. Deka S, Vanover J, Dessus-Babus S, Whittimore J, Howett MK, Wyrick PB, Schoborg RV: *Chlamydia trachomatis* enters a viable but non-cultivable (persistent) state within herpes simplex virus type 2 (HSV-2) co-infected host cells. *Cell Microbiol* 2006;8:149–162.
105. Deka S, Vanover J, Sun J, Kintner J, Whittimore J, Schoborg RV: An early event in the herpes simplex virus type-2 replication cycle is sufficient to induce *Chlamydia trachomatis* persistence. *Cell Microbiol* 2007;9:725–737.
106. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, Bernstein DI, Mindel A, Sacks S, Tyring S, Aoki FY, Slaoui M, Denis M, Vandepapeliere P, Dubin G: Glyco-protein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;347:1652–1661.
107. Kutteh WH, Mestecky J, Wira CR: Mucosal immunity in the human female reproductive tract. In *Mucosal Immunology*, J Mestecky, J Bienenstock, M Lamm, L Mayer, JR McGhee, W Strober (eds). Burlington, MA, USA, Elsevier Academic Press, 2005, pp 1631–1646.
108. Beagley KW, Gockel CM: Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;38:13–22.
109. Sullivan DA, Wira CR: Variations in free secretory component levels in mucosal secretions of the rat. *J Immunol* 1983;130:1330–1335.
110. Wira CR, Sandoe CP: Hormonal regulation of immunoglobulins: influence of estradiol on immunoglobulins A and G in the rat uterus. *Endocrinology* 1980;106:1020–1026.
111. Seavey MM, Mosmann TR: Paternal antigen-bearing cells transferred during insemination do not stimulate anti-paternal CD8+ T cells: role of estradiol in locally inhibiting CD8+ T cell responses. *J Immunol* 2006;177:7567–7578.
112. Wira CR, Rossoll RM: Antigen-presenting cells in the female reproductive tract: influence of sex hormones on antigen presentation in the vagina. *Immunology* 1995;84:505–508.
113. Wira CR, Rossoll RM, Kaushic C: Antigen-presenting cells in the female reproductive tract: influence of estradiol on antigen presentation by vaginal cells. *Endocrinology* 2000;141:2877–2885.
114. Gockel CM, Bao S, Holland MK, Beagley KW: Influence of the murine oestrous cycle on the induction of mucosal immunity. *Am J Reprod Immunol* 2003;50:369–379.
115. Johansson E-L, Wassen L, Holmgren J, Jertborn M, Rudin A: Nasal and vaginal vaccinations have differential effects on antibody responses in vaginal and cervical secretions in humans. *Infect Immun* 2001;69:7481–7486.



KOMENTARZ



**Dr hab. n. med.
Agnieszka Serwin**

Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii,
Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

Zakażenia *Chlamydia (C.) trachomatis* serotypami D-L (K) są najczęstszym bakteryjnym zakażeniem przenoszonym drogą płciową (ZPDP), a w krajach rozwiniętych – najczęstszym ZPDP. Największą grupą ryzyka są aktywne seksualnie młode osoby (do 25 r.ż.), mające licznych partnerów seksualnych i niestosujące zabezpieczeń mechanicznych podczas stosunków seksualnych. Zakażenie u większości kobiet i około połowy mężczyzn przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo, co sprawia, że jest nierozpoznawane i nieleczone, prowadząc do powikłań oraz dalszego szerzenia się na innych partnerów.

W większości krajów europejskich oraz w Stanach Zjednoczonych przypadki zakażeń *C. trachomatis* potwierdzone wynikiem badania laboratoryjnego podlegają obowiązkowej zgłaszalności, w zależności od kraju – zarówno przez gabinety lekarskie (dermatologiczno-wenerologiczne, ginekologiczne), jak i laboratoria, lub tylko przez laboratoria. Jedna trzecia krajów europejskich nie publikuje jednak regularnych raportów na temat tych zakażeń. Przypadków zakażeń nie zgłasza się obowiązkowo w Austrii, Portugalii, Hiszpanii, Rumunii. W Stanach Zjednoczonych w 2008 r. zgłoszono do CDC 1 210 523 przypadki zakażeń *C. trachomatis*, ale dane szacunkowe mówią o liczbie ponad dwukrotnie większej. W Polsce zakażenia *C. trachomatis* nie są zgłaszane osobno, jedynie w ogólnym zakresie nierzęczkowych zakażeń dróg moczowo-płciowych (nongonococcal urethritis, NGU); w 2009 r. zgłoszono 1082 przypadków NGU, o 45 przypadków mniej niż w 2008 r. (współczynniki zapadalności odpowiednio – 2,84 i 2,96 na 100 000 osób).

Program oceniający systemy zgłaszalności i zwalczania zakażeń *C. trachomatis* w krajach europejskich (Screening for Chlamydia Review in Europe, SCREEn), przeprowadzony między listopadem 2006 a sierpniem 2007 roku przez Europejskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób (ECDC), wykazał, że w krajach, w których zgłaszalność przypadków uważa się za kompletną (np. w Szwecji i Finlandii) od połowy lat 90. XX w. następuje stały wzrost liczby zakażeń.

Może to wynikać z rzeczywistego pogorszenia się sytuacji epidemiologicznej, związanej z ryzykownymi zachowaniami seksualnymi młodych osób, ale również z lepszych metod diagnostyki laboratoryjnej oraz częstego badania grup wysokiego ryzyka. Liczba przypadków zakażeń *C. trachomatis* była najwyższa w Szwecji, Danii, Norwegii i Islandii (około 400-600 przypadków na 100 000 osób). Niestety, we wspomnianym raporcie brak jest danych z Polski (podobnie jak ze Słowacji, Cypru i, kandydującej do członkostwa w Unii Europejskiej, Chorwacji). W zakrojonym na dużą skalę badaniu National Chlamydia Screening Programme w Anglii (lata 2003-2007) zakażenie stwierdzono u 10,1% aktywnych seksualnie osób poniżej 25 r.ż., równie często u kobiet jak i mężczyzn. W Stanach Zjednoczonych wśród pacjentów poradni planowania rodziny w 2006 r. zakażenie wykryto u 6,7% kobiet w wieku 15-24 lat. W nielicznych badaniach populacji ogólnej częstość zakażeń wahała się u kobiet od 1,6% (Francja) do 7,1% (Dania). Ponadto w 2006 r. wykryto, początkowo w Szwecji, w późniejszych latach między innymi w Holandii, Francji i Danii nowy wariant *C. trachomatis* (nazwany nvCT), który z powodu delecji w plazmidzie kryptowym był niewykrywalny najczęściej stosowanymi metodami amplifikacji kwasów nukleinowych. Wariant ten odpowiada za 20-60% zakażeń chlamydialnych w Szwecji.

Autorzy poruszają w swoim artykule niewątpliwie najistotniejszy aspekt zakażeń *C. trachomatis* – wpływ na zdrowie kobiet i zagrożenia, jakie niosą dla ich zdolności prokreacyjnej. Wiadomo, że wstępujące infekcje *C. trachomatis*, szczególnie nawracające, są najważniejszą, możliwą do uniknięcia i odwracalną przyczyną zapaleń narządów miednicy mniejszej (pelvic inflammatory disease, PID), do dwóch trzecich przypadków niepłodności jajowodowej i do jednej trzeciej przypadków ciąży pozamacicznej. Zakażenie *C. trachomatis* w czasie ciąży może mieć konsekwencje w postaci poronień, przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego, małej masy urodzeniowej noworodka. Zakażenie dziecka podczas porodu może prowadzić do zakażenia narządu wzroku (ophtalmia neonatorum) lub zapalenia płuc o ciężkim przebiegu. Obowiązkowe badania przesiewowe ciężarnych w kierunku zakażenia *C. trachomatis* wprowadzono na razie tylko w Estonii. Należy także dodać, o czym autorzy nie wspomnieli, że zakażenie *C. trachomatis* zwiększa ryzyko zakażenia HIV, głównie przez rekrutację komórek zapalnych w miejscu infekcji, będących elementami docelowymi dla wirusa. Warto podkreślić, że w Polsce



przeprowadzono niewiele badań dotyczących roli zakażeń *C. trachomatis* dla przebiegu ciąży. Autorzy z ośrodka białostockiego wykazali, że materiał genetyczny *C. trachomatis* wykrywa się w kanale szyjki macicy u 8,7% kobiet z niepłodnością jajowodową i u 8,3% pacjentek z niepłodnością o innej etiologii, a swoiste przeciwciała w surowicy w klasie IgA odpowiednio u 13,0 i 6,3%. Ta sama grupa badawcza stwierdziła materiał genetyczny *C. trachomatis* u ponad 20% badanych z wywiadem co najmniej jednego poronienia w stosunku do 2,2% w grupie kontrolnej. Wyniki powyższych badań potwierdzają, że zakażenie *C. trachomatis* może istotnie wpływać za zdrowie reprodukcyjne kobiet. W 2008 r. specjalna grupa ekspertów CDC podczas zorganizowanego spotkania (CDC Chlamydia Immunology and Control Expert Advisory Meeting) wskazała jednoznacznie, że chociaż istnieją dobrze przeprowadzone badania retrospektywne to brak długofalowych badań prospektywnych, oceniających częstość występowania PID, subklinicznego uszkodzenia jajowodów i innych następstw zakażenia *C. trachomatis*.

Autorzy omawianego artykułu przeanalizowali najnowsze dane dotyczące mechanizmów patofizjologicznych w przebiegu infekcji chlamydialnej narządów moczowo-płciowych, dylematów dotyczących leczenia oraz trudności w opracowaniu szczepionki. Podkreślili, że w świetle najnowszych danych powikłania i następstwa infekcji *C. trachomatis* dotyczącej narządów rozrodczych nie zależą bezpośrednio od wielkości zakażającego inoculum, ale przede wszystkim od odpowiedzi immunologicznej gospodarza, której mechanizmy nie są do końca poznane a powiązane są z czynnikami genetycznymi. Opisano przypadki samoistnego ustępowania zakażenia. Z drugiej strony uważa się, że antybiotykoterapia zwiększa częstość nawrotów w dłuższym czasie obserwacji, ponieważ leczenie może wpływać na osłabienie prawidłowej odpowiedzi organizmu na zakażenie.

W artykule podkreślono dwa współistniejące mechanizmy, na których opiera się odporność immunologiczna: wrodzony, nieswoisty (z zaangażowaniem prozapalnych cytokin) i swoisty, nabyty w stosunku

do poszczególnych antygenów. Przypomniano koncepcję, że zakażenie *C. trachomatis* może indukować reakcję autoimmunologiczną przez podobieństwo antygenowe białka szoku termicznego (HSP-60) *Chlamydii* i człowieka.

Kolejnym poruszonym w artykule problemem jest wzrastająca od początku XXI wieku oporność bakterii na stosowane antybiotyki. Względna oporność na erytromycynę opisano w 1980 r. Stwierdzono szczepy bakterii odporne na kilka antybiotyków, wśród nich tetracykliny (w tym doksycyklinę), chinolony, makrolidy (w tym azytromycynę). Standardowym leczeniem niepowikłanego chlamydialnego zakażenia narządów moczowo-płciowych pozostaje siedmiodniowa kuracja doksycykliną (2x100 mg na dobę) lub jednorazowe podanie 1 g azytromycyny).

Autorzy omawiają także problemy związane z badaniami nad szczepionką przeciwko *C. trachomatis*, podkreślając, że jej najważniejszym celem będzie zapobieganie nie samemu zakażeniu, ale przede wszystkim jego głównym powikłaniem. Wśród najważniejszych antygenów bakterii do opracowania szczepionki wymieniane są: główne białko błony zewnętrznej (MOMP) oraz chlamydialny czynnik o aktywności proteazy (CPAF). Skuteczna szczepionka powinna indukować odpowiedź komórkową zależną od komórek CD4+ a także wytwarzanie neutralizujących przeciwciał. Najistotniejszym problemem, które powodują, że wciąż nie dysponujemy skuteczną szczepionką, jest (poza znalezieniem najlepszego panelu antygenów) między innymi czas podania szczepienia – czy szczepienie podczas fazy ostrej lub bezobjawowej zakażenia nie spowoduje zagrożenia zdrowia? Wpływ na skuteczność szczepienia mogą mieć żeńskie hormony płciowe, które mają znaczenie dla odpowiedzi immunologicznej.

Podsumowując, w artykule, który pozostawia Czytelnika z większą liczbą znaków zapytania niż odpowiedzi, przypomniano najistotniejsze współcześnie zagadnienia zakażeń *C. trachomatis* u kobiet. W świetle przedstawionych danych należy rozważyć potrzebę regularnego zgłaszania przypadków zakażenia pacjentek i ich partnerów w Polsce.