

AGNIESZKA JAMA-KMIECIK, IRENA CHOROSZY-KRÓL

Rola *Chlamydomphila pneumoniae* w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc – mechanizmy odpowiedzi immunologicznej

The Role of *Chlamydomphila pneumoniae* in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Immunological Response Mechanism

Zakład Nauk Podstawowych AM we Wrocławiu

Streszczenie

Chlamydomphila pneumoniae jest wewnątrzkomórkowym patogenem, który przyczynia się do zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych. Jest drobnoustrojem występującym w dwóch formach: zakaźnej (ciałko elementarne) oraz metabolicznie aktywnej (ciałko siateczkowate). Przeciwciała przeciwko *C. pneumoniae* wykrywa się u 50–80% badanych pacjentów na całym świecie. Komórkowa odpowiedź immunologiczna jest kluczową odpowiedzią gospodarza przeciw *Chlamydomphila*. Komórki CD4 i CD8 pełnią główną rolę ochronną przed zakażeniem tym drobnoustrojem. Prowadzone badania wskazują na udział *C. pneumoniae* w rozwoju, a także nasileniu chronicznej i ostrej astmy. Zakażenia *C. pneumoniae* przyczyniają się również do nasilenia objawów przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (Adv Clin Exp Med 2007, 16, 1, 113–121).

Słowa kluczowe: *Chlamydomphila pneumoniae*, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Abstract

Chlamydomphila pneumoniae is an intracellular pathogen that causes upper and lower respiratory tract infection. This microorganism can exist in 2 forms: an infectious form (elementary bodies) and a metabolic form (reticulate bodies). Antibodies against *C. pneumoniae* are found in 50–80% of adults surveyed around the world. Cell-mediated immunity is crucial in host defenses against Chlamydia. Both CD4 and CD8 T cell have shown to be needed for efficient protection against Chlamydomphila. Many studies have implicated *C. pneumoniae* in the development and exacerbation of both chronic and acute asthma. *C. pneumoniae* infection is associated with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease too (Adv Clin Exp Med 2007, 16, 1, 113–121).

Key words: *Chlamydomphila pneumoniae*, asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

Charakterystyka bakterii z rodzaju *Chlamydia*

Drobnoustroje z rodzaju *Chlamydomphila* są mikroorganizmami o małych rozmiarach (200–300 nm) i bezwzględnie wewnątrzkomórkowymi pasożytami człowieka i zwierząt. Z uwagi na ich unikalny cykl rozwojowy zostały one zaklasyfikowane do oddzielnego rzędu *Chlamydiales* obejmującego jedną rodzinę *Chlamydiaceae*, w obrębie której występują dwa rodzaje *Chlamydia* i *Chlamydomphila*. Obecnie do rodzaju *Chlamydia* zalicza się

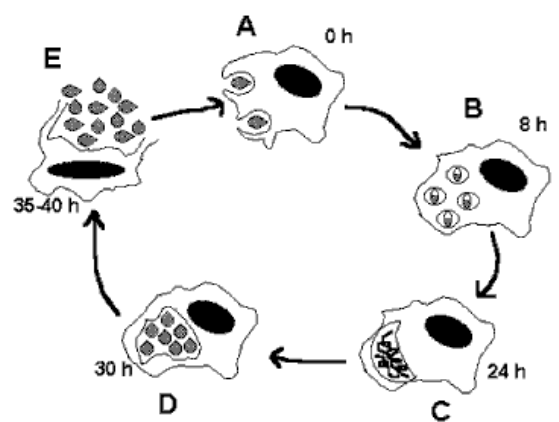
trzy gatunki: *C. trachomatis*, *C. muridarum* sp. nov. i *C. suis* sp. nov. Do rodzaju *Chlamydomphila* zalicza się m.in. *C. pneumoniae*, *C. psittaci* oraz *C. pecorum* [1]. *C. psittaci* i *C. pecorum* są czynnikami chorobotwórczymi głównie dla zwierząt, a *C. trachomatis* oraz *C. pneumoniae* są odpowiedzialne za większość zakażeń u ludzi [2]. Mimo iż wyniki hybrydyzacji DNA/DNA wskazują na bardzo niską homologię, podobieństwo 16S rRNA przekracza 95%, co świadczy o wspólnym pochodzeniu poszczególnych gatunków z rodzaju *Chlamydomphila* [3]. Dotychczas wyróżniono jeden serotyp

dla gatunku *C. pneumoniae*, 18 dla *C. trachomatis* oraz kilka dla *C. psittaci* i *C. pecorum* [4, 5].

Pod względem budowy chlamydophile są zbliżone do bakterii Gram-ujemnych. Mają kształt ziarniakowaty lub pałeczkowaty [6]. Drobnoustroje te mogą rozmnażać się wyłącznie wewnątrz komórek gospodarza. Pobierają z nich większość substratów potrzebnych do swego rozwoju, w tym ATP, którego nie potrafią syntetyzować i z tego powodu nazywane są pasożytami energetycznymi [7].

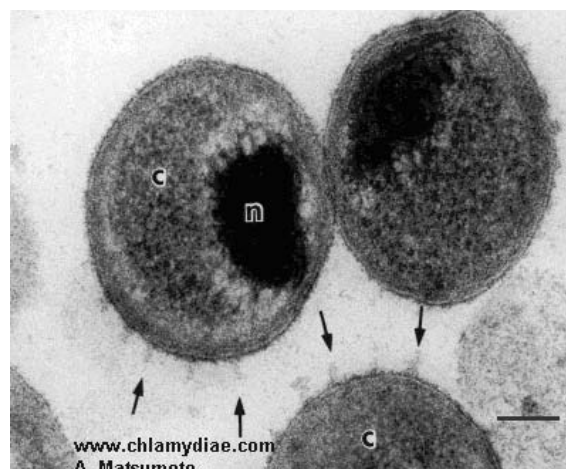
Bakterie z rodzaju *Chlamydophila* przechodzą charakterystyczny dwufazowy cykl rozwojowy, unikalny wśród Procaryota [8] (ryc. 1). Zakażenia rozpoczyna się adsorbcją ciała elementarnego (*elementary body* – EB) do komórek nabłonkowych gospodarza (ryc. 2). Ciała elementarne to cząsteczki zakażające o średnicy 200–300 nm mające błonę cytoplazmatyczną, trójwarstwową ścianę komórkową oraz błonę zewnętrzną. Są one odporne na niekorzystne warunki środowiska poza komórką gospodarza, dzięki czemu są zdolne do przechodzenia na drodze komórka–komórka oraz gospodarz–gospodarz. Ściana komórkowa ciałek elementarnych zawiera podjednostki głównego białka błony zewnętrznej powiązane krzyżowo mostkami dwusiarczkowymi [9]. Głównie białko błony zewnętrznej *C. trachomatis* omp-1 jest glikoproteiną wysokomannozową, a manno-oligosacharydy pośredniczą w przyleganiu oraz infekcyjności do komórek HeLa [10]. Udowodniono, że ludzkie białko wiążące mannozę jest zdolne przyłączyć się do struktur wysokomannozowych na powierzchni *Chlamydophila*, tak więc może być włączone w mechanizmy obronne gospodarza przeciw zakażeniu chlamydophilami [11].

Ciało elementarne wnika do komórki gospodarza na drodze endocytozy napędzanej energią komórki gospodarza. Po 6–8 godzinach wewnątrz wakuoli ulega ono przemianie morfologicznej w większe (0,8–1 µm), pozbawione nukleoidu, metabolicznie aktywne oraz niezdolne do przetrwania poza komórką gospodarza ciało siateczkowate (*reticulate body* – RB). Ściana komórkowa ciała siateczkowatego (ryc. 3) jest o wiele mniej sztywna, co pozwala na zwiększenie aktywności metabolicznej i transport składników odżywczych. W ciągu 18–24 godzin wodniczka powiększa się, a zawarte w niej ciała RB ulegają wielokrotnym podziałom. Ciała siateczkowate dzielą się w sposób typowy dla Procaryota, przez podział podwójny, tworząc mikrokolonie, tzw. ciała wtrętowe. Na końcowym etapie ciała siateczkowate zagęszczają się, zwiększając tempo biosyntezy białek błony zewnętrznej, po czym ulegają przemianie w zakaźne ciała elementarne. Ciała elementarne są uwalniane na drodze egzocytozy lub lizy komórki gospodarza, aby zakażać



Ryc. 1. Cykl rozwojowy *Chlamydia pneumoniae* (wg 3 oraz Thomas JG, Long KS, Textbook of Microbiology, 1995): A – wnikanie ciałek elementarnych (EB – *elementary body*) na drodze endocytozy; B – powstanie fagosomu i transformacja EB w białko siateczkowate (RB – *reticulate body*); C – podziały RB; przeobrażenie RB w EB; E – liza komórki zakażonej

Fig. 1. *Chlamydia pneumoniae* phases of development



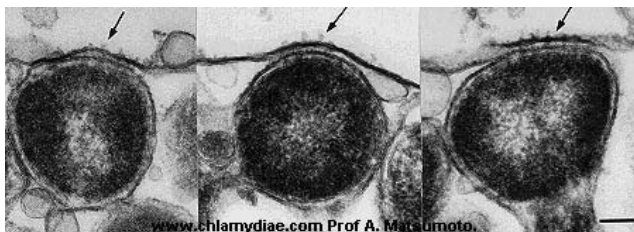
Ryc. 2. Ciało elementarne – transmisyjna mikroskopia elektronowa [14]

Fig. 2. Elementary body [14]

następne komórki. Taki cykl reprodukcji trwa około 24–48 godzin.

Sygnały i mechanizmy odpowiedzialne za przemianę ciała elementarnego w siateczkowate i odwrotnie, nie są znane [12, 13]. Pantygeny chlamydophilii biorą jednak udział w kilku etapach tej interkonwersji.

W strukturze antygenowej *Chlamydophila* można wyróżnić: 1) antygen grupowo swoisty, który stanowi kompleks lipopolisacharydowy (LPS) i jest wspólny dla wszystkich chlamydophilii. LPS ma co najmniej dwa miejsca antygenowe – jedno wspólne z LPS innych bakterii i drugie – swoiste dla chlamydophilii [1]; 2) antygen gatunkowo swoisty będący białkiem błony zewnętrznej. Jego obecność wykaza-



Ryc. 3. Ciała siateczkowate *C. psittaci* – transmisyjna mikroskopia elektronowa [14]

Fig. 3. Reticulate body [14]

no z użyciem przeciwciał monoklonalnych testem mikroimmunofluorescencji. Antygen jest labilny, wrażliwy na działanie czynników fizycznych i chemicznych [1]. Białko omp-1 o masie cząsteczkowej (~ 40 kDa) jest złożone z czterech domen obejmujących gatunkowo- oraz serotypowo-swoiste epitopy. Siedem reszt cysteinowych białka omp-1 odgrywa ponadto istotną rolę w utrzymaniu integralności oraz sztywności ściany komórkowej ciałek elementarnych przez tworzenie kompleksów połączonych krzyżowo mostkami dwusiarczkowymi. Podobną funkcję pełni bardzo konserwatywne i bogate w cysteinę białko omp-2 [15].

Charakterystyka *Chlamydomydia pneumoniae*

Chlamydomydia pneumoniae wyizolowano z worka spojówkowego u dziecka na Tajwanie w 1965 r., następnie w 1986 r. od chorego z objawami ostrego zakażenia układu oddechowego i dlatego nazwano ją TWAR (*TaiWan Acute Respiratory*). Później zmieniono nazwę na obecnie obowiązującą *Chlamydomydia pneumoniae* [16].

Zakażenia *Chlamydomydia pneumoniae* są bardzo powszechne na świecie. Około 50% populacji ma przeciwciała przeciw *Chlamydomydia pneumoniae* już we wczesnym okresie życia. Człowiek jest jedynym źródłem zakażenia. Zakażenie szerzy się prawdopodobnie drogą kropelkową od bezobjawowych nosicieli, może występować endemicznie i epidemicznie, zwłaszcza w środowiskach zamkniętych [17]. *Chlamydomydia pneumoniae* powoduje często zakażenia bezobjawowe, nie mające charakterystycznego obrazu, są one na ogół łagodne i samoograniczające się; 70–90% z nich przebiega subklinicznie [18]. Objawy ze strony układu oddechowego dotyczą górnych i dolnych dróg oddechowych [19]. *Chlamydomydia pneumoniae* często jest przyczyną zaostrzeń astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (p.o.ch.p.) [20]. Jest też przyczyną 6–9% pozaszpitalnych zapaleń płuc [19]. Wydaje się, że jedna na 1000 osób choruje na chlamydomyfilowe zapalenie płuc. U dzieci domi-

nują zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenie oskrzeli, u dorosłych – zapalenie płuc [7].

Zakażenie *Chlamydomydia pneumoniae* ma różną symptomatologię i może przebiegać jako: zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zapalenie węzłów chłonnych śródpiersia, zapalenie tęczówki, zapalenie wątroby, zapalenie mózgu lub mózdzku oraz zapalenie stawów [21].

Materiałem diagnostycznym do badań w kierunku *C. pneumoniae* są wymazy: z tylnej ściany gardła, spod nagłośni, z jamy nosowo-gardłowej, z wydzieliny nadkrtaniowej, z popłuczyn oskrzelikowo-pęcherzykowych, z płynu z jamy opłucnej, z płwociny (działanie toksyczne na hodowle komórkowe) [6].

Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wywołanych przez *Chlamydomydia pneumoniae* jest oparta na hodowlach komórkowych (McCoya, Hep-2, HeLa-229, HL), badaniach serologicznych oraz metodach biologii molekularnej [16].

Do badań techniką immunofluorescencji bezpośredniej sporządza się preparaty natychmiast po pobraniu materiału od pacjentów. Do badań molekularnych pobrany materiał umieszcza się w specjalnych podłożach transportowych (np. podłoże 2SP) [22].

Technika immunofluorescencji bezpośredniej – test *Chlamydomydia pneumoniae* FITC Research – jest oparta na wykrywaniu fluoryzujących ciałek elementarnych w bezpośrednich rozmazach materiałów pobranych z tylnej ściany gardła lub spod nagłośni [22].

Badania serologiczne w kierunku *Chlamydomydia pneumoniae* wykonuje się zasadniczo z użyciem trzech metod diagnostycznych: odczynu mikroimmunofluorescencji MIF, odczynu wiązania dopełniacza OWD, odczynu immunoenzymatycznego ELISA [23].

Metody biologii molekularnej umożliwiają identyfikację produktów genów swoistych dla *Chlamydomydia pneumoniae*. Metoda amplifikacji kwasów nukleinowych oparta na polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) służy do powielania, a następnie wykrywania genomu 16S rRNA swoistego dla *C. pneumoniae*. Powielony produkt wykrywa się różnymi technikami, takimi jak: elektroforeza w żelu poliakrylamidowym, IF i EIA [24].

Odpowiedź immunologiczna na zakażenie *Chlamydomydia pneumoniae*

Chlamydomydia pneumoniae powoduje uruchomienie mechanizmów komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Komórkowa odpowiedź immunologiczna jest kluczową odpowiedzią gospodarza przeciw wewnątrzkomórkowym patogenom,

takim jak *Chlamydomphila* [25]. Mimo iż komórkowa odpowiedź immunologiczna jest odpowiedzialna za zniszczenie patogenu, a tym samym oczyszczenie organizmu gospodarza, może być także szkodliwa dla niego dając pierwszeństwo rozwojowi zapalenia [26]. Limfocyty T CD8+ odgrywają decydującą rolę w ochronie przed zakażeniem, a komórki T CD4+ są istotne w późniejszej fazie zakażenia. Pod nieobecność limfocytów T CD8+ zakażenie rozwija się szybciej [25]. Limfocyty CD4 są aktywowane przez antygeny chlamydophillii, które wiążą się z cząsteczkami HLA klasy II, w związku z czym są ekspozowane na komórkach gospodarza, takich jak: makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki śródbłonna. Rozpoznanie antygeny powoduje sekrecję cytokin przez limfocyty CD4. Następnie cytokiny aktywują makrofagi, jak również stymulują limfocyty B do produkcji przeciwciał [27]. Komórki T CD8 wymagają obecności interferonu gamma do pełnej aktywności. Komórki te mają ponadto możliwość bardziej ogólnej odpowiedzi na antygen, ponieważ rozpoznają cytoplazmatyczne peptydy antygenowe związane z cząsteczkami HLA klasy I, które ulegają ekspresji na wszystkich komórkach mających jądro. Po aktywacji przez antygen komórki CD8 mogą odpowiadać na kilka sposobów: produkcją interferonu gamma, aktywnością cytotoksyczną, tłumieniem odpowiedzi immunologicznej. Wynikiem odpowiedzi immunologicznej na *Chlamydomphila* może być ochrona przed zakażeniem lub immunopatologia, czyli zaburzenie w zakresie odporności organizmu na działanie czynników chorobotwórczych, a jest ona determinowana przez antygen, który w sposób dominujący stymulował aktywację komórek T [28]. Głównie białko błony zewnętrznej (MOMP) *Chlamydomphila* pełni funkcję ochronną, podczas gdy HSP prawdopodobnie stymuluje efekty patologiczne prowadzące do destrukcji tkanek związanych z zakażeniem *Chlamydomphila* [29].

Cytokiny są głównymi czynnikami w regulacji odpowiedzi immunologicznej na *Chlamydomphila* i częściowo determinują jej wynik. Skuteczna odpowiedź komórkowa, jak również aktywacja makrofagów są związane z IFN- γ , IL-2, IL-12 produkowanymi przez komórki Th1. Odpowiedź humoralna i produkcja przeciwciał są związane z sekrecją przez komórki Th2 IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, będących czynnikami wzrostu i różnicowania limfocytów B [30].

Wyniki jednej z prac [31] sugerują, że aktywacja limfocytów Th1 i związana z tym produkcja IFN- γ odgrywają istotną rolę w odporności na chlamydophile. Aktywacja limfocytów Th2 natomiast i wynikające z tego zbyt małe stężenie IFN- γ prowadzą do rozwoju zakażenia. Innym markerem świadczącym o aktywacji komórek Th2 jest wzrost stężenia przeciwciał IgA, co jest inicjowane przez IL-10.

Prowadzone badania sugerują, że odpowiedź limfocytów Th1 chroni przed zakażeniem *Chlamydomphila* u człowieka [31]. Zwalczenie zakażenia polega na odpowiedzi komórek Th1, w której jest istotne współdziałanie IFN- γ i aktywowanych makrofagów [33]. W związku z tym odpowiedź immunologiczna na zakażenie *Chlamydomphila* może być silnie spolaryzowana w kierunku komórek Th1 i cytokin. Odpowiedź cytokin wydzielanych przez Th2 (szczególnie IL-10) i nabyta odporność natomiast wpływa pozytywnie na trwałość i chorobę [34–36]. W hodowli komórkowej IFN- γ powoduje zahamowanie wzrostu *Chlamydomphila pneumoniae* [36], zakażone komórki nienależące do układu immunologicznego uwalniają prozapalne czynniki odporności z profilu Th1 (IFN- γ , IL-8, GM-CSF, IL-1 α , IL-12, TNF, IL-6), które są wzmocnione przez komórki układu immunologicznego (neutrofile, makrofagi, komórki T i B) [37].

Ostatnie badania [38] przeprowadzone u noworodków wskazują na to, że odpowiedź immunologiczna zarówno mysich, jak i ludzkich noworodkowych komórek T i komórek krwi rdzenia kręgowego jest zmieniona w kierunku fenotypu Th2 ze względu głównie na czynniki pochodzące z łożyska, limfocyty noworodków są funkcjonalnie niekompletne w porównaniu z dojrzałymi komórkami T. Wyniki badań kilku autorów [31, 42–44] dotyczące zakażeń wewnątrzkomórkowych *in vitro* i *in vivo* sugerują, że we wczesnym etapie życia aktywność komórek Th1 oraz limfocytów cytotoksycznych (Lym Tc) jest słaba lub nie występuje, dominuje natomiast odpowiedź limfocytów Th2. Powody nie są w pełni zrozumiałe, ale może to wynikać z uprzywilejowanej produkcji IL-4 lub IL-13 lub spadku sekrecji IFN- γ , pod wpływem uwalniania IL-10 [31, 42–44]. Nawet jeśli noworodki są ukierunkowane na odpowiedź Th1 przez szczepienie DNA, to ich wtórna odpowiedź to w przeważającej mierze Th2 [46].

Te badania sugerują, że odpowiedź noworodków na *Chlamydomphila* może być silnie spolaryzowana w kierunku Th2. W późniejszym życiu jednak zakażenia *Chlamydomphila* indukują odpowiedź ochronnych Th1, która może udoskonalić lub hamować napędzaną Th2 odpowiedź zapalną, co skutkuje astmą.

Zakażenie *Chlamydomphila pneumoniae* a astma oskrzelowa

Ustalenie jednoznacznej definicji astmy oskrzelowej i patomechanizmów tej jednostki chorobowej napotyka wiele trudności. Zgodnie z definicją WHO z 1995 r. za astmę oskrzelową uważa

się przewlekły proces zapalny dróg oddechowych, w którego etiopatogenezie podstawowe znaczenie mają: mastocyty, eozynofile, limfocyty T. Zmiany zapalne dróg oddechowych przyczyniają się do nadreaktywności na różne czynniki drażniące, które prowadzą do zaostrzenia procesu zapalnego. Przepływ powietrza przez drogi oddechowe jest całkowicie lub częściowo odwracalny po leczeniu. Choroba objawia się nawracającymi epizodami kaszlu i/lub świszczącego oddechu. Czynnikiami wyzwalającymi zaostrzenia astmy oskrzelowej są: alergen, zakażenia układu oddechowego, wysiłek fizyczny (hiperwentylacja), zmiany temperatury i pogody, zanieczyszczenie powietrza, pokarmy i dodatki do pokarmu, czynniki emocjonalne, leki.

Zakażenia dróg oddechowych są częstą przyczyną zaostrzenia się astmy oskrzelowej; przypisuje im się również rolę inicjującą w wyzwalaniu przewlekłego procesu zapalnego stanowiącego o istocie astmy oskrzelowej [47].

Przeciwciała przeciwko *C. pneumoniae* wykrywa się u 50–80% badanych pacjentów na całym świecie [48, 49]. W ostatnich latach, obecność zakaźnego ciała elementarnego w materiale klinicznym kojarzono z zakażeniem *C. pneumoniae* jako czynnikiem powszechnie wywołującym zarówno nasilenie ostrej, jak i przewlekłej astmy oskrzelowej, szczególnie u dzieci [50–55]. Hahn jako pierwszy zaobserwował ścisły związek między stężeniem przeciwciał anty-*C. pneumoniae* i objawami świszczącego oddechu u 365 dorosłych pacjentów z chorobami układu oddechowego przy braku innych zakażeń, co potwierdziły badania kontrolne. U 4 pacjentów zakażonych *C. pneumoniae* astma oskrzelowa rozwinęła się po raz pierwszy. W późniejszym czasie badacze ci wykazali, że związek ten był rezultatem przewlekłego zakażenia oraz że świszczący oddech powodowany zakażeniem zapoczątkował rozwój astmy oskrzelowej [56, 57]. We wszystkich tych badaniach wykorzystywano metodę mikroimmunofluorescencji, by wskazać na związek między zakażeniem *Chlamydomphila pneumoniae* a występowaniem astmy oskrzelowej. Inne badania prowadzone metodą PCR wykazały, że zakażenia *C. pneumoniae* były powszechne także u młodzieży w wieku szkolnym; wstępne rozpoznanie astmy oskrzelowej związanej z *C. pneumoniae* i odpowiedź immunologiczna na zakażenie tym drobnoustrojem korelowała z częstością zaostrzeń objawów tej choroby [58]. Inne liczne badania kontrolne wskazały na silny związek między wzrostem stężenia przeciwciał IgG i/lub IgA przeciw *C. pneumoniae* i przewlekłą przetrwałą, nieatopową oraz przewlekłą, ostrą astmą oskrzelową [59, 60]. *C. pneumoniae* wykryto u 10% pacjentów z przewlekłą, przetrwałą astmą oskrzelową. Obecność

C. pneumoniae oraz *Mycoplasma pneumoniae* ma związek ze znacznie większą liczbą komórek tucznych w płynie BAL w porównaniu z pacjentami niezakażonymi chorującymi na astmę oskrzelową i może indukować trwałe utrudnienie w przepływie powietrza u dorosłych z początkową nieatopową astmą oskrzelową [51, 54].

Udowodniono także związek między zakażeniem *C. pneumoniae* oraz wystąpieniem ostrej astmy oskrzelowej. Zakażenie *C. pneumoniae* jest ściśle powiązane zarówno z nasileniem się astmy oskrzelowej u dorosłych, jak i wzrostem liczby ostrych zachorowań u dzieci [54, 59, 61]. Zakażenie *C. pneumoniae* mogło być wówczas skojarzone z ostrą i przewlekłą astmą oskrzelową, ale nie wyciągnięto jeszcze wniosków, czy zakażenie *C. pneumoniae* indukuje odpowiedź Th2 i predysponuje do astmy oskrzelowej [58], czy też odpowiedź alergiczna u genetycznie podatnych pacjentów wyzwalala odpowiedź Th2 na zakażenie *C. pneumoniae* [62].

Mechanizmy predyspozycyjne i zaostrzenia astmy oskrzelowej u ludzi

C. pneumoniae jest przyczyną 5–20% nabytych zapaleń płuc zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [42]. Choroby układu oddechowego wywołane przez *C. pneumoniae* rozwijają się stopniowo, co w efekcie może prowadzić do ostrej lub przetrwałej, a także nawracającej infekcji, która przybiera postać ciężkiego i przewlekłego zakażenia. Niszczenie tkanki gospodarza jest związane z ostrym, jak również chronicznym i przetrwałym zakażeniem. W czasie zakażenia *C. pneumoniae* uwalnia białka szoku termicznego (hsp; hsp60 i hsp10), które wywołują silną odpowiedź zapalną u gospodarza [62, 63]. W grupie pacjentów z ciężkim i przetrwałym zakażeniem *Chlamydomphila* stwierdzono zmniejszenie komórkowej odpowiedzi immunologicznej, spadek sekrecji IFN- γ oraz wzmożoną odpowiedź humoralną w porównaniu z grupą kontrolną, co sugeruje przewagę odpowiedzi Th2 u tych pacjentów [64, 65]. Wyniki wielu badań potwierdzają, iż zakażenia wywołane przez *C. pneumoniae* mogą predysponować do rozwoju i zaostrzenia objawów astmy oskrzelowej, szczególnie przypadków przewlekłych. *C. pneumoniae* jest zdolna do wzrostu w komórkach układu oddechowego (śluzowe komórki nabłonkowe, pęcherzykowe makrofagi, komórki mięśni gładkich i komórki nabłonkowe). W porównaniu z innymi patogenami tego układu, powiązania kliniczne

i epidemiologiczne są rozległe [66]. *C. pneumoniae* przyczynia się do zahamowania funkcji rzęsek w komórkach nabłonkowych oskrzeli, zakażenia tym drobnoustrojem indukują uwalnianie cytokin zapalnych [67]. U ludzi wskazano na znaczący związek między nasileniem astmy oskrzelowej i zakażeniem *C. pneumoniae* a wzrostem stężenia przeciwciał klasy IgG i IgA, co w przypadku innych patogenów dróg oddechowych raczej nie występuje [50, 54, 61, 66].

Przewlekłe zakażenie rozwija się jako następstwo zakażenia pierwotnego, a to może mieć związek z odpowiedzią limfocytów Th2, która nie tylko nie chroni przed zakażeniem, ale może je indukować. Skutkuje to zakażeniem *C. pneumoniae*, wtórnym lub nawracającym zakażeniem indukującym silną odpowiedź immunologiczną za pośrednictwem adaptacyjnych komórek odpornościowych, które uwalniają cytokiny z profilu Th2 [68]. Interesujące jest to, iż *C. pneumoniae* indukującą eozynofilię u pacjentów niebędących alergikami wykryto tylko u dzieci w zapaleniu płuc wywołanym przez *C. pneumoniae* [69].

Inhalacja wziewna z użyciem kortykosteroidów jest jedynym naprawdę skutecznym sposobem leczenia objawów astmy oskrzelowej; co umożliwia zmniejszenie odpowiedzi zapalnej i eozynofilii u astmatyków [70]. Wykazano, że kortykosteroidy reaktywują zakażenia *C. pneumoniae* poprzez odstępianie od odpowiedzi immunologicznej gospodarza typu Th1 do fenotypu Th2, który nie chroni przed zakażeniem *C. pneumoniae* [71, 72].

Rola przeciwciał w zwalczaniu chlamydofilii nie jest do końca wyjaśniona. Faktem jest jednak to, że wielu pacjentów z astmą oskrzelową ma duże stężenie krążących przeciwciał podklas IgG i IgA przeciw *Chlamydophila* [50–52, 54, 59–61]. Ten związek występuje szczególnie wyraźnie w przypadku ostrej i przewlekłej astmy oskrzelowej, chociaż został także stwierdzony w przebiegu łagodnej astmy oskrzelowej [67]. Te obserwacje sugerują, że zakażenia *C. pneumoniae* mogą być istotną przyczyną zaostrzenia objawów astmy oskrzelowej, ale rola tych drobnoustrojów w indukcji astmy oskrzelowej ma mniejsze znaczenie.

Zakażenia *Chlamydophila pneumoniae* a przewlekła obturacyjna choroba płuc (p.o.ch.p.)

Za najważniejszy czynnik ryzyka p.o.ch.p. uważa się palenie tytoniu [73]. Prawie 90% chorych to wieloletni palacze [74].

Rola czynnika zakaźnego w p.o.ch.p. budzi kontrowersje od ponad pięćdziesięciu lat. Powszechnie uznaje się, i jest to dobrze udokumentowane, że czynniki zakaźne wywołują zaostrzenia choroby [75]. W latach dziewięćdziesiątych zaczęto zwracać uwagę na zakażenia wewnątrzkomórkowe, wywołane patogenami, takimi jak: wirusy, chlamydofole lub niektóre bakterie. Przypisuje się im rolę czynników działających synergistycznie z dymem papierosowym w wywoływaniu przewlekłego odczynu zapalnego w tkance płucnej. Ten synergistyczny, negatywny rezultat palenia papierosów i zakażenia może być jednym z mechanizmów biorących udział w rozwoju obturacji oskrzeli. Zakażenie może być również czynnikiem nasilającym odpowiedź na dym papierosowy i jako taki może powodować cięższy przebieg choroby.

Rośnie liczba danych seroepidemiologicznych i doświadczalnych wskazujących na możliwy udział przetrwałego zakażenia *Chlamydophila pneumoniae* w patogenezie wielu przewlekłych chorób o charakterze zapalnym, w tym p.o.ch.p. Na związek przewlekłego zakażenia *Chlamydophila pneumoniae* z p.o.ch.p. po raz pierwszy zwrócili uwagę L.C. von Hertzen et al. w 1995 r. [76]. Okazało się, że u chorych na p.o.ch.p. znacznie częściej niż u osób z grupy kontrolnej (chorzy na zapalenie płuc bez p.o.ch.p.) wykrywa się obecność swoistych przeciwciał w klasie IgA, które są uznawane za wykładnik przewlekłego zakażenia [77]. W ciężkiej postaci p.o.ch.p. przewlekłe zakażenie *Chlamydophila pneumoniae* stwierdzono na podstawie kryteriów serologicznych u 71% chorych, w grupie pacjentów z lżejszą postacią choroby odsetek ten wynosił 46%. W kolejnej pracy von Hertzen et al. uwzględnili cztery różne markery obecności *Chlamydophila pneumoniae*: miano przeciwciał w surowicy, obecność swoistych wydzielniczych IgA w płwocinie, obecność DNA *Chlamydophila pneumoniae* w płwocinie, obecność krążących kompleksów immunologicznych [77]. Analiza wyników badań, przeprowadzonych tymi metodami, potwierdziła wyniki wcześniej przeprowadzonych badań serologicznych. Przewlekłe zakażenie *Chlamydophila pneumoniae* stwierdzano najczęściej u chorych z ciężką postacią P.p.ch.p., rzadziej u chorych z lżejszymi postaciami tej choroby. W ciężkiej postaci p.o.ch.p. dominuje rozedma. Theegarten et al. wykazali z użyciem mikroskopu skaningowego obecność sferycznych struktur, charakterystycznych dla przetrwałego zakażenia *Chlamydophila pneumoniae* w 100% próbek tkanki płucnej, pochodzącej od chorych operowanych z powodu rozedmy [78].

Piśmiennictwo

- [1] **Kosma P:** Chlamydial lipopolysaccharide. *Bioch Bioph Acta* 1999, 1455, 387–402.
- [2] **Cotter TW, Byrne GI:** Immunity to *Chlamydia*: comparison of human infections and murine models, Department of Medical Microbiology and Immunology. University of Wisconsin Medical School 1996, 13, 587–594.
- [3] **Cox RL, Kuo CC, Grayston JT, Campbell LA:** Deoxyribonucleic acid relatedness of *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia psittaci*. *Ind J Syst Bacteriol* 1988, 38, 265–268.
- [4] **Vanrompay D, Ducatelle R, Haesebrouck F:** *Chlamydia* infections: a review with emphasis on avian chlamydiosis. *Vet Microbiol* 1995, 45, 93–119.
- [5] **Fukushi H, Hirai K:** *Chlamydia pecorum* – the fourth species of genus *Chlamydia*. *Microbiol Immunol* 1993, 37, 515–522.
- [6] **Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT:** *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Clin Microb Rev*, 1995, 8, 451–461.
- [7] **Schito GC:** Incidence of lower respiratory tract infections caused by *Mycoplasma*, *Chlamydia* and *Legionella*, An Italia Multicenter Survey. *J Chemiother* 1994, 63, 19–21.
- [8] **Moulder JW:** Interaction of *Chlamydiae* and host cells in vitro. *Microbiol Rev* 1991, 55, 143–190.
- [9] **Newhall WJ:** Biosynthesis and disulfide cross-linking of outer-membrane components during the growth cycle of *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun* 1987, 55, 162–168.
- [10] **Kuo CC, Takakashi N, Swanson AF, Ozeki Y, Hakemori S:** An n-linked high-mannose type oligosaccharide, expressed at the major outer membrane protein of *Chlamydia trachomatis*, mediates attachment and infectivity of the microorganism to HeLa cells. *J Clin Invest* 1997, 98, 2813–2818.
- [11] **Su H, Raymond I, Rockey DD, Fischer E, Hackstadt T, Caldwell HD:** A recombinant *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein binds to heparin sulfate receptors on epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93, 11143–11148.
- [12] **Ward ME:** The immunobiology and immunopathology of chlamydial infection. *APMIS* 1995, 103, 769–796.
- [13] **Raulston JE:** Chlamydial envelope components and pathogen-host cell interactions. *Mol Microbiol* 1995, 15, 607–616.
- [14] **Matsumoto A:** Structural characteristics of chlamydial bodies. In: *Microbiology of Chlamydia*. CRC Press Boca Raton FL 1988, 21–45.
- [15] **Kaltenboeck B, Kosoules KG, Storz JP:** Structures of and allelic diversity and relationships among the major outer membrane protein (ompA) genes of the four chlamydial species. *J Bacteriol* 1993, 175, 487–502.
- [16] **Ossewaarde JM:** Introducing *Chlamydomydia pneumoniae*: the TWAR agent *Chlamydia pneumoniae* in a new perspective. *Netherlands J Med* 2001, 59, 41–44.
- [17] **Troy CJ, Peeling RW, Ellis AC:** *Chlamydia pneumoniae* as a new source of infections outbreaks in nursing homes. *JAMA* 1997, 227, 1214.
- [18] **Johnston SL, Martin RJ:** *Chlamydomydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172 (9), 1078–1089.
- [19] **Correia P, Brito MJ, Neves C, Ferreira GC, Machado Molo C:** Respiratory infection caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Acta Med Port* 2005, 18 (5), 315–321.
- [20] **Martin RJ:** Infections and asthma. *Clin Chest Med* 2006, 27(1), 87–98.
- [21] **de Barbeyrae B, Bebear C:** Chlamydial pathogenesis: diagnostic and therapeutic consequences. *Arch Pediatr* 2005, 12 (1), S26–31.
- [22] **Raymond J:** Chlamydia infections: diagnostic procedures. *Arch Pediatr* 2005, 12 (1), S42–44.
- [23] **De Ory F, Guisasola ME, Eiros JM:** Detection of *Chlamydomydia pneumoniae* IgG in paired serum samples: comparison of serological techniques in pneumonia cases, *APMIS* 2006, 114 (4), 279–284.
- [24] **Boman J, Gaydos CA, Quinn TC:** Molecular diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol* 1999, 37 (12), 3791–3799.
- [25] **von Hertzen LC:** Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Eur Respir J* 2002, 19, 546–556.
- [26] **Svanholm C, Bandholtz L, Castanos-Velez E, Wigzell H:** Protective DNA immunization against *Chlamydia pneumoniae*. *Scand J Immunol* 2000, 51, 345–353.
- [27] **Stratton ChW, Mitchell WM:** The immunopathology of chlamydial infections. *Antimicrob Infect Dis New* 1997, 16, 89–94.
- [28] **Halme S, Surcel H-M:** Cell mediated immunity to *Chlamydia pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 1997, 104, 18–21.
- [29] **Huittinen T, Hahn D, Anttila T, Wahlstrom E, Saikku P, Leinonen M:** Host immune response to *Chlamydia pneumoniae* heat shock protein 60 is associated with asthma. *Eur Respir J* 2001, 17, 1078–82.
- [30] **Takano R, Yamaguchi H, Sugimoto S, Nakamura S, Friedman H, Yamamoto Y:** Cytokine response of lymphocytes persistently infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Curr Microbiol* 2005, 50(3), 160–166.
- [31] **Halme S, Latvala J, Karttunen R, Palatsi I, Saikku P, Surcel HM:** Cell-mediated immune response during primary *Chlamydia pneumoniae* infection. *Infect Immun* 2000, 68, 7156–7158.
- [32] **Wark PA, Johnston SL, Moric I, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG:** Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002, 19, 68–75.
- [33] **Bailey RL, Holland MJ, Whittle HC, Mabey DC:** Subjects recovering from human ocular chlamydial infection have enhanced lymphoproliferative responses to chlamydial antigens compared with those of persistently diseased controls. *Infect Immun* 1995, 63, 389–392.

- [34] **Igietsme JU, Ramsey KH, Magee DM, Williams DM, Kincy TJ, Rank RG:** Resolution of murine chlamydial genital infection by the adoptive transfer of a biovar-specific, Th1 lymphocyte clone. *Reg Immunol* 1993, 5, 317–324.
- [35] **Magee DM, Igietsme JU, Smith JG, Bleicker CA, Grubbs BG, Schachter J, Rank RG, Williams DM:** *Chlamydia trachomatis*, pneumoniae in the severe combined immunodeficiency (SCID) mouse. *Reg Immunol* 1993, 5, 305–311.
- [36] **Darville T, Andrews JrCW, Sikes JD, Fraley PL, Braswell L, Rank RG:** Mouse strain-dependent chemokine regulation of the genital tract T helper cell type 1 immune response. *Infect Immun* 2001, 69, 7419–7424.
- [37] **Penttilä JM, Anttila M, Puolakkainen M, Laurila A, Varkila K, Sarvas M, Makela:** BALB/c mice during primary infection and reinfection. *Infect Immun* 1998, 66, 5113–5118.
- [38] **Prescott SL, Macaubas C, Bolt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, Holt PG:** Local immune responses to *Chlamydia pneumoniae* in the lungs of Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol* 1998, 160, 4730–4737.
- [39] **Kovarik J, Siegrist CA:** Immunity in early life. *Immunol Today* 1998, 19, 150–152.
- [40] **Adkins B:** T-cell function in newborn mice and humans. *Immunol Today* 1999, 20, 330–335.
- [41] **Marodi L:** Down-regulation of Th1 responses in human neonates. *Clin Exp Immunol* 2002, 128, 1–2.
- [42] **Adkins B, Hamilton K:** Freshly isolated, murine neonatal T cells produce IL-4 in response to anti-CD3 stimulation. *J Immunol* 1992, 149, 3448–3455.
- [43] **Ribeiro-do-Couto LM, Boeijs LC, Kroon JS, Hooibrink B, Breur-Vriesendorp BS, Aarden LA, Boog CJ:** High IL-13 production by human neonatal T cells: neonate immune system regulator? *Eur J Immunol* 2001, 31, 3394–3402.
- [44] **Adkins B, Ghanei A, Hamilton K:** Developmental regulation of IL-4, IL-2, and IFN-gamma production by murine peripheral T lymphocytes. *J Immunol* 1993, 151, 6617–6626.
- [45] **Gaydos CA:** Growth in vascular cells and cytokine production by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 2000, 181 (suppl 3), 473–478.
- [46] **Bot A, Antohi S, Bona C:** Immune response of neonates elicited by somatic transgene vaccination with naked DNA. *Front Biosci* 1997, 2, 173–188.
- [47] Światowa Strategia Leczenia i Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji Astmy. GINA WHO NHLBI 2002.
- [48] **Grayston JT:** Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clin Infect Dis* 1992, 15, 757–761.
- [49] **Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI:** *Chlamydia pneumoniae* as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA* 2002, 288, 2724–2731.
- [50] **Hammerschlag MR:** *Chlamydia pneumoniae* and the lung. *Eur Respir J* 2000, 16, 1001–1007.
- [51] **Kraft M:** The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000, 21, 301–313.
- [52] **Gencay M, Rudiger JJ, Tamm M, Soler M, Perruchoud AP, Roth M:** Increased frequency of *Chlamydia pneumoniae* antibodies in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163, 1097–1100.
- [53] **Martin RJ, Kraft M, Chu HW, Berns EA, Cassell GH:** A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107, 595–601.
- [54] **ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, Zwindermann AH, Rabe KF, Bel EH:** Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107, 449–454.
- [55] **Clements P, Permin H, Norn S:** *Chlamydia pneumoniae* infection and its role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002, 12, 73–79.
- [56] **Hahn L, Anttila T, Saikku P:** Association of *Chlamydia pneumoniae* IgA antibodies with recently symptomatic asthma. *Epidemiol Infect* 1996, 117, 513–517.
- [57] **Hahn DL, McDonald R:** Can acute *Chlamydia pneumoniae* respiratory tract infection initiate chronic asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, 81, 339–344.
- [58] **Cunningham AF, Johnson SL, Julious SA, Lampe FC, Ward ME:** Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998, 11, 345–349.
- [59] **Cook PJ, Davies P, Tnncliffe W, Ayres JG, Honeybourne D, Wise R:** *Chlamydia pneumoniae* and asthma. *Thorax* 1998, 53, 254–259.
- [60] **von Hertzen L, Toyryla M, Gimishanov A, Bloigu A, Leinonen M, Saikku P, Haahtela T:** Asthma, atopy and *Chlamydia pneumoniae* antibodies in adults. *Clin Exp Allergy* 1999, 29, 522–528.
- [61] **Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, Blasi F, Allegra L, Wlodarczyk J, Cooper BC:** Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. *Eur Respir J* 2000, 15, 254–259.
- [62] **Morrison RP:** Chlamydial hsp60 and the immunopathogenesis of chlamydial disease. *Semin Immunol* 1991, 3, 25–33.
- [63] **Betsou F, Sueur JM, Orfila J:** Anti-*Chlamydia pneumoniae* heat shock protein 10 antibodies in asthmatic adults. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003, 35, 107–111.
- [64] **Holland MJ, Bailey RL, Hayes LJ, Whittle HC, Mabey DC:** Conjunctival scarring in trachoma is associated with depressed cell-mediated immune responses to chlamydial antigens. *J Infect Dis* 1993, 168, 1528–1531.
- [65] **Rottenberg ME, Gigliotti Rothfuchs AC, Gigliotti D, Svanholm C, Bandholtz L, Wigzell H:** Role of innate and adaptive immunity in the outcome of primary infection with *Chlamydia pneumoniae*, as analyzed in genetically modified mice. *J Immunol* 1999, 162, 2829–2836.

- [66] **Heath PT:** Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Paediatr Respir Rev* 2000, 1, 4–7.
- [67] **von Hertzen L:** Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Eur Respir J* 2002, 19, 546–556.
- [68] **Shemer-Avni Y, Lieberman D:** *Chlamydia pneumoniae*-induced ciliostasis in ciliated bronchial epithelial cells. *J Infect Dis* 1995, 171, 1274–1278.
- [69] **Wark PA, Johnston SL, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG:** *Chlamydia pneumoniae* immunoglobulin A reactivation and airway inflammation in acute asthma. *Eur Respir J* 2002, 20, 834–840.
- [70] **Coombes BK, Johnson DL, Mahony JB:** Strategic targeting of essential host-pathogen interactions in chlamydial disease. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2002, 2, 201–216.
- [71] **Blotta MH, DeKruyff RH, Umetsu DT:** Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes. *J Immunol* 1997, 158, 5589–5595.
- [72] **Laitinen K, Laurila AL, Leinonen M, Saikku P:** Reactivation of *Chlamydia pneumoniae* infection in mice by cortisone treatment. *Infect Immun* 1996, 64, 1488–1490.
- [73] **Senior RM, Anthonisen NR:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157, 139–147.
- [74] **Snider GL:** Chronic obstructive pulmonary disease: risk factors, pathophysiology, and pathogenesis. *Ann Rev Med* 1989, 40, 411–429.
- [75] **Zalacain R:** Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999, 13, 343–348.
- [76] **Hertzen von LC:** *Chlamydia pneumoniae* and its role in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 1998, 30, 27–37.
- [77] **Laurila A:** *Chlamydia pneumoniae* and chronic lung diseases. *Scand J Infect Dis Supl* 1997, 104, 34–36.
- [78] **Theegarten D:** Does *Chlamydia pneumoniae* infection play a key role in pathogenesis of pulmonary emphysema? Proceedings Four Meeting of the European Society for Chlamydia Research. Helsinki, Finland, 2000, 319.

Adres do korespondencji:

Irena Choroszy-Król
Zakład Nauk Podstawowych AM
ul. Chałubińskiego 4
50-368 Wrocław
e-mail: irechor@mbio.am.wroc.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.04.2006 r.
Po recenzji: 9.06.2006 r.
Zaakceptowano do druku: 26.06.2006 r.

Received: 26.04.2006
Revised: 9.06.2006
Accepted: 26.06.2006