

A IMUNOLOGIA E A IMUNOPATOLOGIA DAS INFECÇÕES CAUSADAS POR *Chlamydia trachomatis*: Artigo de Revisão.

THE IMMUNOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY OF INFECTIONS CAUSED BY *Chlamydia trachomatis*: Review Article.

WUNDER, P.R.*¹; CAJUEIRO, J.C.².

1 Disciplina de Imunologia Clínica - Departamento de Patologia Médica - Universidade Federal do Paraná

2 Bióloga Especialista em Microbiologia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná

* Autor para correspondência: Sub-Sede do Setor de Ciências da Saúde-Rua Prof. Lothario Meissner, 3400-CEP 80210-170, Curitiba-Pr. paulo.wunder@ufpr.br

RESUMO

As clamídeas são bactérias intracelulares obrigatórias de células eucarióticas, responsáveis por uma ampla variedade de infecções em humanos e em algumas espécies de animais. Em humanos, as infecções por *Chlamydia trachomatis* geralmente estão localizadas na superfície de epitélios ou de mucosas, e são frequentemente assintomáticas, podendo persistir por longos períodos de tempo se não tratadas. Em termos de resposta imune em humanos, observa-se a produção de anticorpos neutralizantes de eficácia moderada, específicos para as principais proteínas do envelope externo, enquanto que o interferon γ (IFN γ) é clamidiostático e, paradoxalmente, pode exercer tanto uma função facilitadora da persistência da infecção quanto de proteção imune. Respostas de hipersensibilidade tardia para clamídea, causadas pela infecção persistente ou re-infecção, são importantes no desenvolvimento de seqüelas graves características do tipo tracoma cicatricial ou salpingite crônica. Proteínas clamidiais de choque térmico dotadas de intensa homologia com proteínas humanas equivalentes, podem ser os alvos principais nas respostas imunopatológicas e sua expressão é estimulada por IFN γ em infecções persistentes. Este trabalho revisa os principais aspectos relacionados à imunologia e imunopatologia das infecções causadas por *Chlamydia trachomatis*, relacionando os mesmos com a evolução clínica da infecção.

Palavras Chave: *Chlamydia trachomatis*, resposta imune, imunopatologia, evolução clínica da infecção.

ABSTRACT

Chlamydiae are obligate intracellular bacterial pathogens of eukariotic cells responsible for a wide variety of important human and animal infections. In humans, *Chlamydia trachomatis* infections are generally localised on superficial epithelial or mucosal surfaces, are frequently asymptomatic and may persist for long periods of time if untreated, inducing little protective immunity. Nevertheless, neutralizing antibodies of limited efficacy are produced against the main chlamydial outer envelope protein, while gamma interferon (IFN γ) is chlamydiostatic and paradoxically may play a role both in chlamydial persistence and in protective immunity. Delayed hypersensitivity responses to chlamydiae caused by repeated or persistent infection are thought to be important in the development of the severe scarring sequelae characteristic of cicatricial trachoma and of chronic salpingitis. Chlamydial heat shock proteins bearing close homology with their human equivalents may be major targets for immunopathological responses and their expression is upregulated in IFN γ induced persistent infection. This paper reviews the immunology and immunopathology of *Chlamydia trachomatis* infections in the context of the clinical evolution of the infection.

Key Words: *Chlamydia trachomatis*, imune response, immunopathology, clinical evolution of the infection.

1. INTRODUÇÃO

A *Chlamydia trachomatis* é o microrganismo responsável por causar diferentes patologias na espécie humana, tais como, infecção ocular, respiratória e no trato genital muito comuns em todo o mundo.

A espécie *Chlamydia trachomatis* pertencente à família *Chlamydiaceae*, pode ser subdividida sorologicamente nos tipos A, B e C associados com o tracoma e as queratoconjuntivites crônicas, tipos sorológicos classificados como D, E, F, G, H, I, J e K, que se associam com infecções genitais e suas complicações além de oftalmias e pneumonias em recém natos e os tipos L1, L2 e L3 associados ao linfogranuloma venéreo (LGV).

As Chlamydias são bactérias gram-negativas, basófilas, cocóides ou esféricas e imóveis, consideradas parasitas intracelulares obrigatórios, com ciclo de desenvolvimento bifásico e replicação dentro de vacúolos na célula hospedeira, formando inclusões citoplasmáticas características.

A correlação demográfica mais comum com a infecção por *C. trachomatis* em mulheres é a juventude (< 20 anos). A base biológica para esta associação parece ser as diferenças anatômicas no cérvix de mulheres jovens, na qual as células do epitélio colunar são um alvo primário para *C. trachomatis*, sendo esta uma condição conhecida como ectopia (BRUNHAM, 1990 e LIN *et al* 1992).

Infecções em recém natos ocorrem como resultado de exposição perinatal, sendo que, aproximadamente 65% destes são nascidos de mães infectadas e adquirem a doença durante o parto.

O maior desafio no controle da infecção por *Chlamydia* é a verificação de que 70 a 80% das mulheres e até 50% dos homens infectados por *C. trachomatis* não apresentam qualquer sintoma clínico da doença. Isso resulta em um grande número de indivíduos infectados, não reconhecidos e capazes de transmitir a infecção. Contribuindo com esse desafio, está o sistema imune, que após a infecção, parece ser tipo específico e parcialmente protetor, permitindo infecções recorrentes (Guia Brasileiro de Vigilância Epidemiológica. Ministério da Saúde 1998). Estes fatos sugerem que o risco do desenvolvimento de seqüelas tais como, gravidez ectópica ou infertilidade, aumenta após cada episódio sucessivo de infecção.

Tendo em vista o impacto causado pela infecção por *C. trachomatis* em termos de saúde pública, é de grande relevância o desenvolvimento deste trabalho, no sentido de manter atualizados os profissionais da saúde envolvidos direta ou indiretamente com o paciente, sobre os conceitos mais recentes relacionados com a ativação do sistema imune humano após a infecção por *Chlamydia trachomatis*, e dessa maneira, contribuir para que seja obtida uma aproximação etiológica mais precisa, permitindo um enfoque terapêutico mais apropriado desses pacientes.

2. CICLO DE DESENVOLVIMENTO DA CHLAMYDIA

O desenvolvimento singular da *Chlamydia trachomatis*, que dura de 48 a 72 horas, incomum para outras bactérias, é baseado na co-existência de duas formas morfológicas, o chamado corpúsculo elementar (CE) e o corpúsculo reticulado (CR). O CE, de formato granular e com 0,2 a 0,4 μ m de diâmetro, é uma forma infecciosa, metabolicamente inativa e incapaz de dividir-se. O CR ou corpúsculo inicial, de formato

oval e com 0,8 - 1,3 µm de diâmetro, é uma forma intracelular vegetativa, não-infecciosa e metabolicamente ativa.

O ciclo de desenvolvimento da *C. trachomatis* pode ser dividido em vários estágios iniciando pela união do CE com a célula hospedeira, seguido da penetração do CE na célula via endocitose, envolvendo proteínas de adesão de membrana. Na seqüência, acontece a formação de inclusões intracitoplasmáticas após 4 a 8 horas do início do processo (PORTH, 2004 e ZHANG *et al* 1992).

3. A IMUNOLOGIA NAS INFECÇÕES POR *C. trachomatis*

3.1 A Estrutura Antigênica da *C. trachomatis*

A *C. trachomatis* é um imunógeno forte que estimula intensamente a resposta imunológica do hospedeiro. A ativação da resposta imune envolve a interação do hospedeiro com diversos antígenos da célula bacteriana que ainda não estão completamente conhecidos. Atualmente, quatro grupos de antígenos são reconhecidos entre o gênero *Chlamydia*. a) **antígeno específico de grupo**, compartilhado por todas as espécies de *Chlamydia*. Seu componente principal é um complexo polissacarídeo termoestável, composto por um constituinte lipopolissacarídeo (LPS) e outro glicolípido (GLXA). Na estrutura química, peso molecular e função, o antígeno específico de grupo assemelha-se ao antígeno LPS de certas bactérias Gram-negativas e fungos do tipo levedura. b) **antígenos específicos de espécie**, caracterizados por estruturas que apresentam variações de acordo com a espécie de *Chlamydia*. São proteínas termo lábeis de diferentes pesos moleculares, das quais as mais importantes são as proteínas principais da membrana externa (MOMP) de 38-42 kDa, constituindo 60% de todas as proteínas de membrana externa. As demais são proteínas de 60, 62 e 155 kDa e as chamadas proteínas clamidiais de choque térmico (C-HSP) de 10 e 60 kDa. c) **antígenos tipo específicos**, característicos dos sorotipos respectivos da espécie *C. trachomatis* caracterizados como polipeptídeos de 30 kDa por natureza. d) **antígenos específicos de subespécies**, também de estrutura polipeptídica os quais, com base em sua presença, serviram para categorizar os respectivos sorotipos da *C. trachomatis* em duas grandes subespécies, denominadas grupos B e C (ZHANG *et al* 1987, LUNDEMOSE *et al* 1990, LOOMIS, 2002).

3.2 O Sistema Imune na Infecção Primária

A infecção por *Chlamydia sp* envolve tanto mecanismos de resistência humoral e celular específicos como não-específicos, de intensidade variada dependendo parcialmente do tipo de infecção.

A infecção primária por *C. trachomatis* normalmente se manifesta como uretrite em homens e/ou cervicite em mulheres. Seu curso é mais freqüentemente oligossintomático ou assintomático. Na maioria dos casos a infecção é responsável pela presença de leucócitos polimorfonucleares na secreção da uretra ou cérvix uterino. Durante a fase inicial da infecção, as bactérias podem ser encontradas em aproximadamente 70% dos pacientes. Por outro lado, em 32% de homens com infecção chlamydial detectada, mas não tratada, não foram encontrados microrganismos em amostras obtidas da uretra após 45 dias do aparecimento dos

sintomas, indicando a possibilidade de extinção idiopática da infecção (GUIMARÃES *et al* 2002).

Durante a infecção primária, um comprometimento seriado de células epiteliais de mucosas pode ocorrer. As células epiteliais infectadas que vão sendo danificadas secretam diversas citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8, fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e fator de necrose tumoral (TNF)-. Ao contrário da rápida secreção de citocinas em infecções induzidas por microrganismos extracelulares, no caso da *Chlamydia*, a secreção é atrasada em até 20-24 h após a ocorrência da infecção (ZHANG *et al*, 1995). As citocinas liberadas causam vasodilatação, aumento da permeabilidade endotelial, ativação e migração de neutrófilos, monócitos e, em menor escala, migração de macrófagos e linfócitos T além do aumento na concentração de moléculas de adesão de células epiteliais e estimulação de outras células para secretarem citocinas.

Três famílias de moléculas de adesão são importantes para o recrutamento dos leucócitos. As **selectinas** que são glicoproteínas de membrana com um domínio distal semelhante à lectina que liga grupos específicos de carboidratos, cujos membros são induzidos no endotélio ativado e iniciam as interações entre leucócito e endotélio se ligando a ligantes oligossacarídeos fucosilados nos leucócitos. O passo seguinte de recrutamento de leucócito depende de forte adesão, devida a **moléculas de adesão intercelular** (ICAMs) do endotélio, ligando a proteínas heterodiméricas da família das integrinas nos leucócitos. As integrinas de leucócitos, importantes no desenvolvimento de edema, são representadas por LFA-1 (antígeno de função de linfócitos) e Mac-1 que se ligam tanto ao ICAM-1 quanto ao ICAM-2 as quais integram o terceiro grupo da família de moléculas de adesão, a **superfamília das imunoglobulinas**. A forte adesão entre os leucócitos e as células endoteliais é promovida pela indução de ICAM-1 no endotélio inflamado e pela ativação de uma mudança conformacional no LFA-1 e Mac-1 em resposta a citocinas (PORTH, 2004, JANEWAY, 2002).

Ainda na infecção primária, a ativação do endotélio é dirigida por interações das citocinas dos macrófagos, principalmente TNF- α , que induzem a rápida externalização dos grânulos nas células endoteliais, chamados corpos de Weibel-Palade. Esses grânulos contêm selectina P pré - formada que é expressada em poucos minutos na superfície das células endoteliais locais após a produção de TNF- α pelos macrófagos. O mesmo efeito pode ser produzido diretamente pela exposição de células epiteliais das veias umbilicais humanas (HUVEC), em cultura de células estimuladas pelo LPS, demonstrando que as HUVEC podem detectar diretamente a presença da infecção. Logo após a expressão da selectina P na superfície celular, o RNAm que codifica para a selectina E é sintetizado e dentro de duas horas, as células endoteliais estarão expressando principalmente a selectina E. Tanto a selectina E quanto a selectina P interagem com resíduos de ácido siálico (sialil-Lewis sulfatado) presente na superfície dos neutrófilos. A reação inflamatória local é mais intensa 2 a 4 dias após o início da infecção. Papel especial é atribuído à IL-1, por ser a primeira a ser secretada por células ainda não danificadas e por estimular a secreção de outras citocinas por células adjacentes não infectadas, e um indutor da liberação de TNF-. A concentração máxima desta citocina é observada 48 horas após o início da infecção, persiste por 4 dias e então é gradualmente reduzida. Ao mesmo tempo, a *Chlamydia* passa através de vasos linfáticos para linfonodos locais, os quais aumentam de tamanho.

Alguns corpúsculos elementares, liberados após a lesão celular, são fagocitados por neutrófilos, provavelmente através da fusão de fagossomos e lisossomos e

posterior formação dos chamados fagolisossomos. A ação bactericida do neutrófilo está associada à produção de peróxido de hidrogênio e à secreção de mieloperoxidase.

Em relação a imunidade adaptativa, um importante papel, durante a fase inicial da infecção, foi atribuído a linfócitos T (LT), principalmente o LT auxiliador CD4+ sub população Th1 (LT-TH1), que, devido à ativação induzida por antígeno de *Chlamydia*, secretam IFN- necessário para a regressão da infecção. Com relação à resposta imune mediada por células, pode-se dizer que a primeira etapa na imunidade adaptativa é a ativação de células T virgens antígeno-específicas pelas células apresentadoras de antígenos profissionais.

Isso ocorre nos tecidos linfóides e órgãos pelos quais passam, constantemente, as células T virgens. A característica mais diferenciada das células apresentadoras de antígenos profissionais é a expressão de moléculas co-estimuladoras, dentre as quais B7.1 e B7.3, que são as mais bem caracterizadas. Células dendríticas teciduais captam o antígeno por fagocitose ou macropinocitose e são estimuladas pelo agente infeccioso a migrarem ao tecido linfóide local, onde irão se diferenciar em células dendríticas maduras expressando, constitutivamente, uma atividade co-estimuladora. Elas são as mais potentes estimuladoras de resposta de células T virgens. Os macrófagos ingerem eficientemente antígenos particulados da bactéria e são induzidos a expressar moléculas MHC de classe II e atividade co-estimuladora. A ativação das células T por uma célula apresentadora de antígenos profissional leva à sua proliferação e à diferenciação de sua progênie em células T efetoras ativadas.

A proliferação e a diferenciação das células T dependem da produção de citocinas, tais como a IL-2, e de sua ligação a um receptor de alta afinidade na célula T ativada. As células T cujos receptores de antígeno são ligados na ausência de sinais co-estimuladores não produzem IL-2 e, em vez de tornarem-se anérgicas, morrem. As células T CD4+ podem se diferenciar em células TH1 ou TH2, as quais vão diferir quanto às citocinas que irão produzir sob ativação e também quanto às suas funções. A decisão final sobre o destino que a célula seguirá será tomada durante seu primeiro encontro com o antígeno (JANEWAY, 2002).

As conseqüências decorrentes da diferenciação em células TH1 ou TH2 são profundas. A ativação seletiva das células TH1 leva à imunidade mediada por células, ao passo que a produção seletiva de células TH2 proporciona a imunidade humoral. Um exemplo marcante da diferença que isso pode fazer em relação ao destino da infecção é observado em infecções por microrganismos tipicamente intracelulares como é o caso das *Chlamydias*. Esses microrganismos crescem em vesículas nos macrófagos, e a defesa efetiva do hospedeiro exige a ativação dos macrófagos pelas células TH1. Com a indução de células TH1 poucas bactérias vivas são encontradas e pouco anticorpo é produzido, entretanto, quando as células TH2 são preferencialmente induzidas, a resposta principal é a humoral.

Após a secreção de IFN- pelos linfócitos T TH1, ocorre aumento do potencial de ação de vários fagócitos, especialmente monócitos e macrófagos, aumentando a eficiência dessas células em destruir células de *Chlamydia*, além de estimular a secreção de outras citoquinas, inclusive IL-1 (ZHANG *et al*, 1995, LOOMIS, 2002). A IL-1, por sua vez, estimula a secreção de IL-2 por linfócitos Th1, o que leva à replicação aumentada de linfócitos citotóxicos e células matadoras naturais (NK). Anticorpos IgA secretores também desempenham um papel importante na neutralização da infecção primária. Anticorpos produzidos localmente limitam o espalhamento da infecção chlamydial, mas não eliminam completamente a bactéria.

Na maioria dos casos, a resposta imune do hospedeiro contra a infecção primária é transitória e não está associada a danos no tecido. Ainda em relação à IgA de mucosas, células TCD4+ e citocinas são essenciais para a geração de células produtoras de anticorpos relacionadas com a imunidade humoral entre elas as IgA secretoras. A depleção de subpopulações de linfócitos T com anticorpos monoclonais ou por bloqueio de genes responsáveis pela expressão de co-receptores CD4+, marcadamente afeta as respostas imunes de mucosas (ZHANG, 1987 e ZHANG, 1992). A perda de células T CD4+ está associada com números diminuídos de células plasmáticas secretoras de IgA (ZHANG, 1992) e com deficiências na resposta de IgA reguladas por linfócitos T auxiliares.

3.3 O Sistema Imune na Infecção Crônica, Infecção Recorrente e Reinfecção

A infecção crônica por *C. trachomatis*, associada à persistência da bactéria em células do hospedeiro, infecção recorrente ou reinfecção, é muito mais perigosa para o paciente. O estado inflamatório se desenvolve num tempo consideravelmente menor e é mais intenso, e está associado à presença de linfócitos Th1 especificamente sensibilizados. Uma ação estimuladora de longo prazo ou recorrente por parte de antígenos de *Chlamydia* resulta na reação de hipersensibilidade tardia ou no tipo mais raro de reação de hipersensibilidade do tipo III (reação de Arthus).

Essas reações podem surgir quando o antígeno é solúvel e a patologia observada é causada pelo depósito de agregados antígeno/anticorpo ou complexos imunes em certos sítios teciduais. Os complexos de menor tamanho, que se formam pelo excesso de antígeno, tendem a se depositar nas paredes dos vasos sanguíneos. Ali, eles podem ligar-se aos receptores Fc de membrana de leucócitos, levando à ativação leucocitária e lesão tecidual (JANEWAY, 2002). E podem causar danos teciduais, fibrose e cicatrização no interior de órgãos afetados. As consequências podem ser severas e, freqüentemente, irreversíveis como por exemplo no tracoma, onde se verifica cicatrização de conjuntiva e perda de visão, na doença pélvica inflamatória (DIP) que pode levar à infertilidade mecânica, gravidez ectópica, dores pélvicas crônicas, e uretrite crônica.

A infecção crônica pode ser resultado da falta de tratamento ou conduta terapêutica inadequada. Fatores relacionados com a dieta tais como suplemento insuficiente de triptofano, L-isoleucina e cisteína, assim como certas citocinas, como interferon (IFN)-, TNF- e fator beta de transformação do crescimento (TGF)-, desempenham um papel importante. Tais fatores promovem distúrbios no ciclo de desenvolvimento da bactéria, incluindo o atraso na maturação do CR ou inibição de sua diferenciação em CE infeccioso e, por tanto, induzindo o desenvolvimento de formas atípicas de *Chlamydia*.

As formas atípicas são maiores, não infecciosas, tem atividade metabólica reduzida, e não se replicam, embora se mantenham viáveis. Elas apresentam uma estrutura antigênica diferente, caracterizada por um número reduzido de MOMP e de LPS e porções invariáveis das proteínas clamidiais de choque térmico (C-HSP 60 kDa) patogênico, um forte estimulador de reações imunológicas. Sequelas irreversíveis ocorrem, principalmente, devido a reações de hipersensibilidade tardia induzidas por este antígeno potente ou como resultado de uma reação auto-imune associada com a similaridade entre o HSP da *Chlamydia* e proteínas do paciente (aproximadamente 50% de homologia). Em indivíduos com complicações clínicas, são freqüentemente

observadas uma diminuição na produção de anticorpos anti-MOMP com propriedades protetoras e uma produção aumentada de anticorpos patogênicos anti-C-HSP.

Infecções crônicas e ocultas exibem um grande número de problemas relacionados ao diagnóstico e com a terapia. Por causa da estrutura antigênica variável da bactéria, os métodos diagnósticos de rotina utilizados para o tratamento de infecções chlamydiais (ELISA, Imunofluorescência Direta (IFD), cultura celular) nem sempre identificam formas atípicas. Portanto, o papel de métodos moleculares que detectam o material genético da *Chlamydia* e a contribuição de métodos sorológicos têm sido de grande importância.

Infecções recorrentes e reinfecções constituem outro problema para o clínico infectologista e para o paciente. Reinfecção é devido a infecção repetida, enquanto a recorrência é causada pela presença de um reservatório de *Chlamydia* nos linfonodos e baço. A determinação dos sorotipos dos pacientes infectados com *C trachomatis* e seus parceiros pode ajudar na diferenciação entre os dois casos. Os macrófagos tem papel especial na doença recorrente no qual a *Chlamydia* pode persistir até mesmo por 10 dias.

Os microrganismos circulam pelo corpo do paciente no interior dos macrófagos, encontrando um abrigo temporário nos linfonodos, baço e cavidades serosas. Afetadas por agentes que induzem infecção crônica, por exemplo IFN-, as bactérias são mantidas no interior dos macrófagos e seu material genético é transmitido para outras gerações destas células. Tentativas de limitar o número de recorrências em humanos tem sido parcialmente bem sucedidas. Recorrências nos casos de tracoma ou linfogranuloma venéreo ocorrem mesmo após repetidos tratamentos ou tratamentos de longa duração.

No curso da infecção por *Chlamydia* o fenômeno da imunidade protetora adquirida permanece uma controvérsia. Na imunidade adquirida, a imunidade mediada por células com complicações tardias exerce o papel principal na defesa contra a infecção. Com relação à resposta imune humoral, relacionada com a produção de imunoglobulinas específicas, o papel protetor é de menor significância. Apesar dos anticorpos anti-MOMP no soro ou nas lágrimas de pacientes com tracoma inibirem o crescimento das bactérias em cultura celular, eles exercem papel apenas ligeiramente protetor na reinfecção (ZHANG, 1995 e GUIMARÃES *et al* 2002), evidenciando a falta de eficácia da vacina desenvolvida com antígenos principais da membrana externa (MOMP).

3.4 Mecanismos Imunopatológicos na Doença Chlamydia

Como já foi dito a *Chlamydia* pode persistir em inclusões citoplasmáticas imaturas como pequenas formas aberrantes do tipo CR que foram capazes de ser transferidas durante a divisão da célula hospedeira, embora a eficiência da clonagem das células hospedeiras esteja alterada. Existem poucas evidências diretas para a significância clínica da infecção chlamydial persistente e latente. Sabe-se que tanto a infecção ocular quanto a genital persistem por meses na ausência de tratamento.

Estas infecções são frequentemente assintomáticas ou, como no caso do tracoma, são caracterizadas por períodos intermitentes de atividade clínica e expressão de células de *Chlamydia*. De um modo geral, a atividade chlamydial é maior em células hospedeiras que estejam ativamente em crescimento e divisão. Portanto, se uma modificação da célula de mucosa for aumentada por trauma ou infecção

coincidente, a infecção chlamydial poderá ser ativada (CAMPBELL, 1988 e RICHMOND, 1985). Essa situação fornece uma oportunidade para a estimulação crônica do hospedeiro com antígenos chlamydiais, do qual as proteínas chlamydiais de choque térmico (HSP) têm sido particularmente implicadas no que se refere a danos teciduais imunopatológicos.

Os antígenos HSP 12, 60 e 75 kDa são parcialmente homólogos com os antígenos mais conhecidos GroEL, GroES e DnaK, de *E. Coli* e com as proteínas mitocondriais humanas cpn10, pct60 e pct70. Os HSP humanos e *E. coli* funcionam tanto como acompanhantes, envolvidas na renaturação dependente de ATP e redobramento de proteínas danificadas pelo estresse oxidativo, térmico ou proteolítico, quanto como selecionando proteínas alvo ou fragmentos de peptídicos para membranas biológicas (HIGHTOWER, 1991). Os HSP60 e HSP70 clamidiais são proteínas primárias expressadas de 2 a 26 horas após a infecção (LUNDEMOSE, 1990). Tanto o HSP70 clamidial, como o HSP70 humano podem conferir resistência parcial aos efeitos citotóxicos do TNF (JAATTELA, 1993 e LEHTINEN, 1994).

A relação HSP60:MOMP aumenta dramaticamente em células do hospedeiro infectadas por *Chlamydia* e tratadas com IFN-. A redução do MOMP protetor e aumento de HSP60 em indivíduos persistentes e recorrentes ou cronicamente estimulados, devem contribuir substancialmente para o desenvolvimento de reações de hipersensibilidade do tipo tardio associadas com a inflamação crônica e tubária ou lesão conjuntival que caracteriza uma seqüela severa da infecção por *Chlamydia*. Em mulheres, cada episódio de DIP dobra bruscamente o risco de dano tubário permanente independente da infecção ser silenciosa ou estar presente (PATTON, 1989). Em mulheres existe uma correlação entre respostas de anticorpo para HSP60 chlamydial e gravidez ectópica. Contudo, este tipo de associação pode simplesmente significar que respostas de anticorpos contra HSP60 são coincidentemente mais comuns em indivíduos hiperimunizados pela infecção crônica ou alternativamente, que respostas mediadas por células associadas são o evento crucial.

Até o momento não há indicação real de que o anticorpo contra HSP60 seja específico para doença (LEHTINEN, 1994), ao invés de relacionado com a cronicidade. Epítopos para células B em HSP60 tem sido mapeados (PAAVONEN, 1994 e YI, 1993) e consistem de epítopos de espécies de *Chlamydias* específicos de gênero, bem como de epítopos mais amplamente de reação cruzada com HSP65 de micobactérias. Anticorpos humanos freqüentemente reconhecem estes epítopos de reação cruzada. Auto anticorpos HSP60 chlamydial e sua contra parte humana tem sido demonstrados em crianças com pneumonite chlamydial (PAAVONEN, 1994). Contudo, serão necessários estudos adicionais para que se estabeleça, convincentemente, que as respostas de auto anticorpos contra proteínas de choque térmico exerçam um papel significativo na imunopatologia das infecções chlamydiais.

Existem evidências crescentes de que respostas imunes mediadas por células contra HSP podem ser importantes. Infecções Chlamydiais são caracterizadas por infiltração de células plasmáticas e pela produção de folículos linfóides. A produção de IFN por células TH1 ativa a imunidade celular e altera a diferenciação e o crescimento chlamydial, com maior regulação da produção de HSP Chlamydial em células infectadas. O HSP60 Chlamydial, da mesma forma que MOMP e outros antígeno de membrana externa estimulam a proliferação de células T CD4⁺ (BEATTY, 1992). É provável que a HSP60 Chlamydial, da mesma forma como HSP micobacteriana, esteja envolvido na indução das respostas de TH1. O IFN resultante, enquanto for

clamidiostático e capaz de recrutar células imunes ativadas, deve ser imunopatológico pela maior regulação da expressão HSP.

A indução de citocinas pró inflamatórias por *Chlamydia* também pode ser importante na imunopatologia por infecções chlamydiais. A interação da *Chlamydia* com linfócitos T, macrófagos e com células epiteliais resulta na maior regulação das citocinas pró-inflamatórias IFN- γ e IL-6 (FERREIRA, 2001). Em células mononucleares do sangue periférico, os lipopolissacarídeos (LPS) da *C. trachomatis* podem persistir por até 14 dias, mesmo que uma infecção produtiva não esteja estabelecida (SCHMITZ, 1993). Tem sido sugerido que a interação entre LPS clamidial com CD14 é o principal indutor de citocinas pró-inflamatórias. Contudo, a esse respeito, o LPS clamidial é 100 vezes menos potente do que o LPS derivado de gonococos ou de *Salmonella minnesota*, indicando que ele é um fraco indutor de inflamação (INGALLS, 1995). Isso se correlaciona com a observação clínica de que a infecção clamidial é mais provável de ser assintomática do que as infecções por gonococos.

4. CONCLUSÕES

O sistema imune do indivíduo infectado por *C. trachomatis* é ativado de maneira total, tendo em vista a complexidade antigênica da bactéria. Assim sendo, citocinas inflamatórias, tais como TNF- α e IL-1, além de células da resposta imune adaptativa, tais como linfócitos TH1, são produzidos e ativados e parecem contribuir decisivamente com os danos teciduais, podendo induzir ao desenvolvimento de fibroses e respostas inflamatórias bastante intensas, causando danos teciduais irreversíveis.

Além disso, fica evidente que do ponto de vista clínico, a infecção por *Chlamydia trachomatis* é representada por um amplo espectro de doença clínica, variando de colonização assintomática até cervicite ou uretrite severas, que, se não for adequadamente tratada, a infecção crônica, mesmo que assintomática, pode ser a causa de processos mais graves, tais como salpingite, que pode resultar em infertilidade ou gravidez ectópica

Artigo Recebido 07/05 Aceito 10/05

REFERÊNCIAS

- BEATTY, P.R.; STEPHENS, R.S. Identification of *Chlamydia trachomatis* antigens by use of murine T cell lines. **Infect. Immun.** 60:4598-4603, 1992.
- BRUNHAM, R.C.; PLUMMER, F.A. A general model of sexually transmitted disease epidemiology and its implications for control. **Med. Clin. North America**, 74; 1339-1352, 1990.
- CAMPBELL, S.; RICHMOND, S.J.; HAVNES, P.; GUMP, D.; YATES, P.; ALLEN, T.D. An in vitro model of *Chlamydia trachomatis* infection in the regenerative phase of the human endometrial cycle. **J. Gen. Microbiol.** 134: 2077-2087, 1988.
- FERREIRA A.W.; ÁVILA S.L.; **Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Auto Imunes. 2 ed.** Rio de Janeiro: Guanabara 2001.
- GOLENBOCK, D.T. The inflammatory cytokine response to *Chlamydia trachomatis* infection is endotoxin mediated. **Infect. Immun.** 63: 3125-3130, 1995.
- GUIA BRASILEIRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. MINISTÉRIO DA SAÚDE.

Fundação Nacional da Saúde. 1998.

GUIMARÃES, E.M.; ALVES, M.F.C.; DOMINGOS, L.T.; ARAÚJO, R.C.S. Doenças Sexualmente Transmissíveis por *Chlamydia trachomatis*. **Revista de Patologia Tropical**. 31 (1): 01-21, 2002.

HIGHTOWER, L.E.; Heat shock, stress proteins, chaperones and proteotoxicity. **Cell** 56: 191-197, 1991.

INGALLS, R.R.; RICE, P.A.; QURESHI, N. TAKAYAMA, K.; LIN, J.S.; GOLENBOCK, D.T. The inflammatory cytokine response to *Chlamydia trachomatis* infection is endotoxin mediated. **Infect. Immun.** 63: 3125-3130, 1995.

JAATTELA, M.; WISSING, D. Heat shock proteins protect cells from monocyte cytotoxicity: possible mechanism of self protection. **J. Exp. Med.** 177: 231-236, 1993.

JANEWAY, C.A.A; Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença. 5 ed. - Porto Alegre: Artmed, 2002

LEHTINEN, M.; PAAVONEN, J.: Heat shock proteins in the immunopathogenesis of chlamydial pelvic inflammatory disease. In: ORFILA, J. (Ed.): Chlamydial infections. Bologna: Societia Editrice Esculapio 1994, pp. 599-610.

LIN, J.S; JONES, W.E.; YAN, L. Underdiagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection: diagnostic limitations in patients with low level infection. **Sex. Transm. Dis.**, 19: 259-265, 1992.

LOOMIS, W. P.; STARNBACH, M. N. T cell responses to *Chlamydia trachomatis*. **Current Opinion in Microbiology**. 5:8791, 2002.

LUNDEMOSE, A.G.; BIRKELUND, S.; LARSEN, P.M.; FEY, S.J.; CHRISTIANSEN, G. Characterization and identification of early proteins in *Chlamydia trachomatis* serovar L2 by 2-dimensional gel electrophoresis. **Infect. Immun.** 58: 2478-2486, 1990.

PAAVONEN, J.; LAHDEAHO, M.L.; PUOLAKKAINEN, M.; MAKI, M.; PARKKONEN, P.; LEHTINEN, M. Antibody response to the cell epitopes of *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein and corresponding mycobacterial and human peptides in infants with chlamydial pneumonitis. **J. Infect. Dis** 169: 908-911, 1994.

PATTON, D. L.; MOORE, D. E.; SPADONI, L. R.; SOULES, M. R.; HALBERT, S. A.; WANG, S. P. A comparison of the fallopian tube's response to overt and silent salpingitis. **Obstet. Gynecol.** 73: 622-630, 1989.

PORTH, C. **Fisiopatologia**. Rio de Janeiro: Guanabara 2004.

RICHMOND, S.J. Division and transmission of inclusions of *Chlamydia trachomatis* in replicating McCoy cell monolayers. **FEMS Microbiol. Lett.** 29: 49-52, 1985.

SCHMITZ, E.; NETTELNBREKER, E.; ZEIDLER, H.; HAMMER, M.; MANOR, E.; WOLLENHAUPT, J. Intracellular persistence of chlamydial major outer membrane protein, lipopolisaccharide and ribosomal RNA after non-productive infection of human monocytes with *Chlamydia trachomatis* serovar. K. **J. Med. Microbiol.** 38: 278-285, 1993.

YI, Y.J.; ZHONG, G.M.; BRUNHAM, R.C. Continuous B cell epitopes in *Chlamydia trachomatis* heat shock protein 60. **Infect. Immun.** 61: 1117-1120, 1993.

ZHANG, D.J.; FAN, H.; MCCLARTY, G.; BRUNHAM, R.C. Identification of the *Chlamydia trachomatis* RecA encoding gene. **Infect. Immun.** 68, 676-680, 1995.

ZHANG, J. P. ; STEPHENS, R. S. Mechanism of *C. trachomatis* attachment to eukaryotic host cells. **Cell**; 69: 861-869, 1992.

ZHANG, Y.X.; STEWART, S.; JOSEPH, T.; TAYLOR, H.R.; CALDWELL, H.D. Protective monoclonal antibodies recognize epitopes located on the major outer membrane protein of *Chlamydia trachomatis*. **J. Immunol.** 138: 575-581, 1987.