

Małgorzata Pawlikowska, Wiesław Deptuła

Katedra Mikrobiologii i Immunologii Wydział Nauk Przyrodniczych Uniwersytet Szczeciński
ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin

Wpłynęło w lipcu 2009 r.

1. Charakterystyka chlamydii i białek HSP. 2. Chlamydialne białko HSP10. 3. Chlamydialne białko HSP60. 4. Chlamydialne białko HSP70. 4. Podsumowanie

Heat shock proteins (HSPs) and chlamydiosis and chlamyphilosis

Abstract: Heat shock proteins (HSPs) are a conservative group of proteins, which are produced by prokaryotic and eukaryotic cells in response to external signals. HSPs are divided into six groups depending on their molecular weight. Three groups of HSPs: HSP10, HSP60 and HSP70 are involved in infections with *Chlamydia* and *Chlamydochlorella*. Studies have shown that HSPs are connected with primary and secondary infections with *Chlamydia (C.) trachomatis* and *Chlamydochlorella (Cp.) pneumoniae*. HSPs can stimulate cells of the immunological system, increasing the synthesis of proinflammatory cytokines (IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-23), which in turn enhance the pathogenic potential of these bacteria, as demonstrated in experimental infections in animals. Cooperation of human and chlamydial HSP60 increases the pathogenicity of *Chl. pneumoniae*, which was shown in coronary heart disease. On the other hand, detection of anti-HSP antibodies in serum can indicate infection with *Chlamydia* or *Chlamydochlorella*. In summary, heat shock proteins are responsible for pathogenic effect of *Chlamydia* and *Chlamydochlorella*, but may also be used in diagnosis of these bacteria.

1. Characteristics of chlamydiae and HSPs. 2. Chlamydial HSP10. 3. Chlamydial HSP60. 4. Chlamydial HSP70. 4. Summary

Słowa kluczowe: HSP, *C. trachomatis*, *Cp. pneumoniae*

Key words: HSPs, *C. trachomatis*, *Cp. pneumoniae*

1. Chlamydie i chlamydofile oraz białka HSP

Bakterie z rodzajów *Chlamydia* sp. i *Chlamydochlorella* sp., są unikalnymi organizmami prokariotycznymi, bo wyróżnia je bytowanie wewnątrzkomórkowe w wytworzonych inkluzjach w komórkach gospodarza, odmienna morfologia, a także ich cykl życiowy [53]. Ta ostatnia cecha to unikalny, występujący tylko u nich, cykl rozwojowy trwający 48–72 godziny, w którym występują dwie formy morfologiczne: ciało elementarne – EB (*elementary body*) – jako forma zakaźna i ciało siateczkowate – RB (*reticulate body*) jako forma aktywna metabolicznie – nie zakaźna [53]. Zarazki te powszechne w środowisku są odpowiedzialne za wywoływanie wielu chorób, występujących w różnej postaci, u ludzi i zwierząt (tab. I). Ich patogenność jest związana między innymi z osiadczeniem powierzchniowych antygenów w obrębie których znajduje się jeden antygen, którego obecność jest warunkowana białkami szoku termicznego (HSP – *heat shock protein*) [4, 18, 25, 46, 56]. Białka HSP tworzą dużą rodzinę filogenetycznie konserwatywną, pod względem budowy i funkcji [7, 48]. Syntezowane są zarówno przez orga-

nizmy prokariotyczne jak i eukariotyczne, w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne i wewnętrzne. Jako białka opiekuńcze (chaperonowe) oddziałują m.in. na wiele procesów fizjologicznych, w tym syntezę i transport białek w komórce [7, 48]. Obecnie HSP dzieli się na 6 klas w zależności od masy cząsteczkowej i są to: HSP100 (100–110 kDa), HSP90 (90 kDa), HSP70 (70 kDa), HSP60 (60 kDa), HSP40 (40 kDa) i sHSP (małe białka HSP 10–30 kDa) [7, 48]. Do tej pory wykazano, że 3 chlamydialne HSP (HSP10, HSP60, HSP70), spośród 6 opisanych klas HSP, mogą być wskaźnikami zakażenia i przebiegu chorób wywołanych przez te zarazki lub są czynnikami wywołującymi odpowiedź immunologiczną [1–6, 8–10, 14–20, 23–28, 30–48, 54–64].

2. Chlamydialne białko HSP10 (cHSP10)

Białko cHSP10 ma masę cząsteczkową 10 kDa, występuje w błonie zewnętrznej chlamydialnych ciałek EB i jest wysoce konserwatywne [10]. Główną funkcję pełni w chronicznych i wtórnych zakażeniach

* Autor korespondencyjny: Katedra Mikrobiologii i Immunologii Wydział Nauk Przyrodniczych Uniwersytet Szczeciński, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin, tel. (091) 444 16 05, 444 15 92; fax (091) 444 16 05; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

Charakterystyka zarazków z rodziny *Chlamydiaceae* [21, 52, 53].

Gatunek	Biowar	Serowar	Zmiany chorobowe	Immunotyp
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Trachoma	A, B, Ba, C D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J, K	Wykazano istnienie 1 immunotypu*	endemiczna trachoma (jaglica) (człowiek)
	LGV	L1, L2, L3, L2a		choroby dróg moczowo-płciowych: nierzeźączkowe i porzeźączkowe zapalenie cewki moczowej, zapalenie prostaty, zapalenie najądrzy, niepłodność mężczyzn, zapalenie szyjki macicy, rak szyjki macicy, zapalenie moczowodu; zapalenie narządów miednicy mniejszej (PID), niepłodność kobiet, zapalenie odbytnicy, syndrom Fitz-Hugh-Curtisa, syndrom Reitera; zapalenie spojówek noworodków, zapalenie płuc noworodków, zespół SIDS (człowiek); bezobjawowe zakażenie u bydła**
<i>Chlamydia suis</i>	Brak danych	Brak danych	Brak danych	zapalenie spojówek, płuc, jelit, osierdza, stawów, ronienia i słabość noworodków (świnie); zapalenie cewki moczowej i najądrzy (dziki)
<i>Chlamydia muridarum</i>	Brak danych	Brak danych	Brak danych	zapalenie płuc i jelit (myszy, chomiki); zapalenie najądrzy (szczury)
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	TWAR	TW-183, AR-37, AR-277, AR-388, AR-427, AR-231, LR-65	Brak danych	schorzenia dolnych i górnych dróg oddechowych: zapalenie oskrzeli i płuc, astma, obturacyjna choroba płuc, sarkoidoza; choroby układu krążenia: choroba wieńcowa, miażdżyca, tętniaki aorty; choroby układu nerwowego: choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane; odczynowe zapalenie stawów; chłoniaki T-komórkowe skóry (ziarniniak grzybiasty, syndrom Sezary'ego), stan przed-rzucawkowy (człowiek); zapalenie płuc, mięśnia sercowego i jelit (żółwie); zapalenie i obrzęk wątroby (krokodyle); zmiany wątrobowe, degeneracja i zapalenie nerek, zapalenie mięśnia sercowego i nekroza śledziony (żaby)
	Koala	Brak danych		schorzenia dróg oddechowych, oczu, dróg moczowo-płciowych (koala); zapalenie płuc, anemia (żaby)
	Equine	Brak danych		schorzenia górnych dróg oddechowych, zapalenie spojówek, wątroby i stawów, zwyrodnienie mózgu (konie)
<i>Chlamydophila psittaci</i>	Brak danych	A, B, C, D, E, M56	Wykazano istnienie 1 immunotypu *	zapalenie spojówki i rogówki, schorzenia dróg oddechowych, zaburzenia nerwowe, utrata piór i zmniejszona płodność, zamieranie zarodków (ptaki dzikie i domowe); zapalenie stawów, spojówek, wątroby, zwyrodnienie mózgu (konie); zapalenia oskrzeli i płuc, wsierdza, mięśnia sercowego, mózgu, opon mózgowych i rdzenia nerwowego, uszkodzenie nerek (człowiek); zapalenie rogówki i spojówki oraz płuc (psy)
		WC		zapalenie jelit (bydło)
<i>Chlamydophila abortus</i>	Brak danych	Brak danych	Wykazano istnienie 2 immunotypów*	ronienia, słabość noworodków (bydło, owce, kozy, konie, świnie); zapalenie błony śluzowej macicy i pochwy (kozy); zapalenie spojówek, płuc, mózgu, stawów, ronienia (psy); obniżona płodność, śmierć płodów, wodogłowie, zapalenie spojówek i płuc (króliki); ronienia i słabość noworodków, zapalenie płuc (człowiek)
<i>Chlamydophila felis</i>	Brak danych	Brak danych	Brak danych	nieżyt nosa, zapalenie spojówek i atypowe zapalenie płuc (koty); zapalenie mięśnia sercowego i kłębuszków nerkowych (człowiek)
<i>Chlamydophila caviae</i>	Brak danych	Brak danych	Brak danych	zapalenie spojówek (świnka morska)
<i>Chlamydophila pecorum</i>	Brak danych	Brak danych	Brak danych	zapalenie spojówek, ślepotą, schorzenia dróg oddechowych, bezpłodność (koala); zapalenie spojówek, płuc, stawów, mózgu, ronienia (owce, bydło); zapalenie narządów miednicy mniejszej, bezpłodność, poronienia, zapalenie śluzówki macicy (owce); zapalenie macicy, bezpłodność (bydło); ronienia (świnie);

* – w badaniach zjawisk odpornościowych u królików immunizowanych 3 szczepami *Chlamydia psittaci* (obecnie *Cp. psittaci* i *Cp. abortus*) oraz jednym szczepem *C. trachomatis*, zarejestrowano odmienny obraz odpornościowy, na podstawie którego wyodrębniono 1 immunotyp w obrębie *C. trachomatis* i *Cp. psittaci* oraz 2 immunotypy w obrębie *Cp. abortus*. [48–50]

** – wykazano w nasieniu buhajów obecność *C. trachomatis* [22]

ludzi wywołanych przez *Chlamydia (C.) trachomatis* [10]. cHSP10 jest także homologiem czynnika wczesnej ciąży (EPF – *early pregnancy factor*), który występuje u kobiet ciężarnych, choć także stwierdza się go w surowicy krwi obok przeciwciał anti-HSP10, u kobiet po przebytej infekcji *C. trachomatis* [9]. Wykazano, że stymulacja cHSP10 limfocytów o nieokreślonym fenotypie, pobranych z błony śluzowej szyjki macicy od kobiet zainfekowanych *C. trachomatis*, zwiększa ich proliferację [1]. Także u kobiet w pierwotnej infekcji na tle *C. trachomatis* obserwuje się, w wyniku stymulacji cHSP10 tego zarazka, podwyższoną syntezę surowiczych IgG i IgA [1]. Dalszym dowodem oddziaływania tych białek u kobiet z bezpłodnością na tle *C. trachomatis*, jest podwyższony poziom surowiczych przeciwciał IgA [34]. Podobnie podwyższoną reakcją serologiczną na cHSP10 *C. trachomatis*, zaobserwowano u kobiet z bezpłodnością jajowodową (TFI – *tubal factor infertility*) [41]. Udział HSP10 wykazano także *in vitro* w hodowli komórek HEp-2 zakażonych *Chlamydophila (Cp.) pneumoniae* – szczep A03, gdzie stwierdzono wyższy poziom ekspresji cHSP10 po dodaniu do hodowli IFN γ i zadziałaniu na nie temperaturą 42°C [47]. W analogicznych warunkach wykazano, że rekombinowane białko cHSP10 *Cp. pneumoniae*, może stymulować, choć słabiej niż rekombinowane cHSP60, dojrzewanie monocytarnych komórek dendrytycznych (MDDC – *monocyte-derived dendritic cells*) [2].

3. Chlamydialne białko HSP60 (cHSP60)

cHSP60 (masa cząsteczkowa 60 kDa) występuje analogicznie jak i HSP10 w błonie zewnętrznej ciałek elementarnych (EB) chlamydii i jest określane jako białko GroEL1 [4, 46]. Należy ono do grupy chaperonów, których zadaniem jest ochrona białek tych bakterii w stanach fizjologicznych przed denaturacją i rozpadem oraz ochronę w trakcie stresu termicznego [13, 64]. Wykazano *in vitro*, że cHSP60 *Cp. pneumoniae* – szczep J-138, inicjuje wzrost szczurzych komórek mięśni gładkich naczyń, co może być dowodem, że ten mechanizm zachodzi przy powstawaniu blaszek miażdżycowych w naczyniach u ludzi podczas infekcji tą bakterią [27]. Natomiast w przypadku zakażenia komórek Hep-2 *Cp. pneumoniae* – izolat GiD, stwierdzono że białko GroEL1 (cHSP60), warunkuje patogenność tej bakterii, gdyż poprzez stymulację translokacji czynnika NF- κ B dochodzi do aktywacji komórek nabłonkowych [63].

Rolę białka HSP60, potwierdzają obserwacje *in vitro* w hodowli komórek HEp-2 po zadziałaniu na nią IFN γ i przy ograniczeniu żelaza, jak i w odpowiedzi na temperaturę 42°C, w której stwierdzono wzrost eks-

presji cHSP60 *Cp. pneumoniae* – szczep A03 [47]. Podobnie *in vivo* u myszy, wykazano, że cHSP60 *Cp. pneumoniae*, indukuje poprzez stymulację TLR-2 i TLR-4, dojrzewanie komórek dendrytycznych ze szpiku (BMDDC – *bone marrow-derived dendritic cells*) [16]. W innym doświadczeniu, też *in vivo*, wykazano u myszy, że cHSP60 *Cp. pneumoniae* hamuje ekspresję TNF, powodując równocześnie akumulację komórek PMN w jamie otrzewnej, co prowadzi poprzez receptory TLR-2 i TLR-4 do indukcji procesów zapalnych [17]. Wykazano także, że białko HSP60 *C. trachomatis* w hodowli trofoblastów stymuluje także apoptozę, poprzez włączenie kaspazy-3, -8 i -9 [25]. Potwierdzono to u kobiet z zapaleniem narządów miednicy mniejszej (PID – *pelvic inflammatory disease*), wywołanym na tle *C. trachomatis*, u których stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał dla chlamydialnego HSP60 [26, 44, 55, 61, 62]. Sugeruje się, że stwierdzany wysoki poziom przeciwciał anti-cHSP60 u kobiet zwiększa dwu- lub nawet trzykrotnie, potencjalną możliwość zachorowania na PID w wyniku infekcji *C. trachomatis* [55]. Dowiedziano także, że w trakcie PID u kobiet zakażonych *C. trachomatis* odpowiedź ich organizmu na cHSP60, objawia się obniżoną sekrecją IFN γ przez limfocyty krwi obwodowej [20]. Także *in vitro*, gdzie wykorzystano rekombinowane białko cHSP60, wykazano pobudzenie proliferacji limfocytów o nieokreślonym fenotypie pochodzące z krwi obwodowej od kobiet cierpiących na bezpłodność związaną z zakażeniem *C. trachomatis* [60].

Dowiedziano także, że kobiety z bezpłodnością i zakażone *C. trachomatis*, wykazują podwyższony poziom surowiczych przeciwciał IgA przeciw cHSP60 *C. trachomatis* [36] oraz zwiększoną syntezę IFN- γ , IL-10 i TNF α przez komórki mononuklearne, pochodzące z błony śluzowej dróg rodnych [58]. Opisano także podwyższony poziom przeciwciał IgG u kobiet z pierwotną infekcją *C. trachomatis*, gdy u kobiet z nawracającym zakażeniem na tle tego zarazka, zarejestrowano dodatkowo podwyższony poziom przeciwciał anti-HSP60 oraz IFN γ [1]. Także u kobiet z podejrzeniem bezpłodności wywołanym przez *C. trachomatis*, stwierdza się z reguły wzrost przeciwciał anti-cHSP60 oraz surowiczych przeciwciał dla tej bakterii [15]. Hipotezę wzrostu przeciwciał dla chlamydialnego HSP60 potwierdzono u kobiet z dysfunkcją jajowodów na tle infekcji *C. trachomatis* [6]. Nadto u kobiet z wtórnym zakażeniem *C. trachomatis*, również zarejestrowano wysoki poziom przeciwciał anti-cHSP60, który korelował dodatkowo z objawami chorobowymi [24]. Natomiast u kobiet z chlamydialną bezpłodnością jajowodową, przyjmuje się, że cHSP60 indukując sekrecję IFN γ oraz IL-10, staje się elementem patogenyzy wspomnianego stanu chorobowego [37]. Również u kobiet, które miały problemy

z zacięciem w ciążę z powodu chlamydialnej infekcji jajowodów, zarejestrowano nie tylko podwyższony poziom przeciwciał anti-cHSP60, ale także przeciwciał klasy IgA i IgG [30]. Podobnie wysoki poziom przeciwciał anti-HSP60 *C. trachomatis*, stwierdzono u kobiet leczących się z powodu bezpłodności, przy czym stosunkowo wysoki odsetek wyników dodatnich był rejestrowany u kobiet po zabiegach zapłodnienia *in vitro* [35]. Natomiast u kobiet ciężarnych i zakażonych *C. trachomatis* wykazano, że krzyżowa reakcja chlamydialnego i ludzkiego HSP60, które pojawia się we wczesnej fazie embriogenezy, jest przyczyną destrukcji embrionu i zaburzeń rozwoju płodu [26, 35]. Również u kobiet zakażonych *C. trachomatis* – serowar E, stwierdzono *in vitro* w komórkach nabłonkowych błony śluzowej macicy, że w przypadku obniżenia poziomu żelaza następuje wzrost ekspresji białka cHSP60 [40]. Sugeruje to, że cHSP60 *C. trachomatis*, może być jednym z czynników onkogenezy nowotworów jajników, gdyż akumulacja egzogenego cHSP60 w cytoplazmie komórek zakażonych, prowadzi do zahamowania apoptozy, co może prowadzić do powstania komórek nowotworowych [23].

Również u mężczyzn z nierzęzączkowym zapaleniem cewki moczowej (NGU – *Non-Gonococcal Urethritis*) na tle *C. trachomatis*, stwierdzono obecność w surowicy krwi białek HSP60, co może dowodzić ich udziału w powstawaniu tego schorzenia [32]. Także podwyższony poziom przeciwciał anti-cHSP60 w jaglicy u osób chorych, może być dowodem ich udziału w tym schorzeniu [54]. Morrison i wsp. [45] stwierdzili u świnek morskich zakażonych *Cp. psitaci* – szczep GPIC, nagromadzenie się limfocytów i monocytów w błonie śluzowej oka, powstałej wskutek indukcji odpowiedzi komórkowej typu późnego (DTH – *delayed-type hypersensitivity*) przez cHSP60. Odpowiedź w postaci dodatniego odczynu DTH uzyskano także u małp z zapaleniem jajowodu na tle *C. trachomatis*, którym podano rekombinowane cHSP60 [12] oraz u makaków zakażonych eksperymentalnie *C. trachomatis* – serowar E, w odpowiedzi na chlamydialne białko HSP60 [42]. Także reakcję DTH oraz podwyższony poziom IgG2a w surowicy zarejestrowano u myszy, którym podano szczepionkę DNA zawierającą gen kodujący białko HSP60 (groEL) *Cp. abortus* – szczep AB7 [31]. Dowiedziono, że rekombinowane chlamydialne HSP60 *C. trachomatis* oraz ludzkie HSP60, aktywuje *in vitro* ludzkie komórki śródbłonna naczyń, mięśni gładkich oraz monocytów-makrofagów, do wydzielania selektyny E, ICAM-1, V-CAM-1 oraz IL-6 [38], zaś oddziałując nim w analogicznych warunkach na ludzkie monocyty, stwierdzono intensywną syntezę IL-1 β , IL-6 i IL-8, selektyny E, ICAM-1 oraz VCAM-1 [43]. Wyniki tych badań [38, 43] sugerują, że współdziałanie chlamydialnego i ludzkiego HSP60

[38] prowadząc do indukcji selektyn i cytokin, w tym cytokin zapalnych [43], powoduje zaostrzenie się stanu zapalnego w infekcji na tle tych zarazków, co jest m.in. groźne w przypadku miażdżycy naczyń krwionośnych u ludzi w przypadku zakażenia *Cp. pneumoniae*. Podobne pobudzenie syntezy IL-1 β , IL-6, IL-8 oraz TNF α przez komórki linii THP-1 (THP-1 – ludzkie komórki promielomonocytarne) zanotowano po stymulacji rekombinowanym cHSP60 *C. trachomatis* [5]. Ponadto wykazano, że w trakcie zakażenia ludzi *Cp. pneumoniae*, dochodzi do reakcji krzyżowej pomiędzy chlamydialnym, a ludzkim HSP60, znajdującym się w złogach płytek miażdżycowych, co prawdopodobnie doprowadza do aktywacji limfocytów T wobec własnych komórek śródbłonna naczyń i co w efekcie powoduje uszkodzenie, a więc sytuację ułatwiającą odkładanie się złogów lipidowych [8]. Potwierdzono to *in vitro* z ludzkimi makrofagami pobranymi od osób z miażdżycą, gdzie białko cHSP60 *Cp. pneumoniae*, reagując z ludzkim białkiem HSP60, indukowało syntezę i wydzielanie TNF α i MMP-9 (MMP-9 – *matrix metalloproteinase-9* – metaloproteinaza macierzy-9) przez te komórki [39]. Obserwacja ta wyjaśniła fakt, że u pacjentów z dusznicą bolesną, chorobą wieńcową i zawałem mięśnia sercowego [14] oraz u pacjentów z ostrym syndromem wieńcowym [11], stwierdza się podwyższony poziom surowiczych przeciwciał anti-cHSP60 *Cp. pneumoniae*. Wykazano u osób z chorobą wieńcową, że podwyższony poziom przeciwciał anti-cHSP60 *Cp. pneumoniae*, nie idzie zawsze w parze z podwyższonym poziomem przeciwciał anti-*Cp. pneumoniae* klasy IgG i IgA [28]. Dalszym dowodem roli cHSP60 *Cp. pneumoniae* w patogenezie schorzeń serca, jest to, że u osób zmarłych na ostry zawał mięśnia sercowego zarejestrowano obecność tego białka *Cp. pneumoniae* w całym „drzewie wieńcowym” [56]. Udział tych białek potwierdzono również u osób z chorobą niedokrwienną serca oraz u osób cierpiących na astmę, u których stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał anti-cHSP60 *Cp. pneumoniae* [29, 33, 34]. Należy także dodać, że badania Steptoe i wsp. [59] z 2007 roku, wprawdzie nie wykazały korelacji pomiędzy chorobami sercowo-naczyniowymi, a obecnością przeciwciał anti-*Cp. pneumoniae* i ludzkim HSP60, to autorzy sugerują, że fakt ten może również wskazywać na ochronną rolę ludzkich białek HSP60 w tych infekcjach [59]. Wykazano, że rekombinowane białko cHSP60 *Cp. pneumoniae*, wzmaga i indukuje *in vitro* dojrzewanie ludzkich monocytarnych komórek dendrytycznych (MDDC) oraz powoduje polaryzację limfocytów T poprzez ekspresję mRNA podjednostek formujących IL-12 i IL-23 [2]. W innym doświadczeniu [3] wykazano, że rekombinowane białko cHSP60 *Cp. pneumoniae*, indukuje *in vitro* proliferację zarówno ludzkich jak i mysich

limfocytów krwi obwodowej, a dodatkowo wzmacnia sekrecję IFN γ w ludzkich limfocytach oraz zwiększa reakcję limfocytów typu DTH u myszy. Również u osób z regionu gdzie występuje endemicznie jaglica, z wykorzystaniem rekombinowanego, gatunkowo swoistego dla *Chlamydiaceae* białka HSP60, stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał klasy IgG dla *C. trachomatis*, *Cp. pneumoniae* oraz *Cp. psittaci* [19]. W badaniu tym wykazano udziału w patogenezie jaglicy, oprócz *C. trachomatis*, dodatkowo *Cp. pneumoniae* oraz *Cp. psittaci* [19].

3. Chlamydialne białko HSP70 (cHSP70)

cHSP70 jest to białko o masie cząst. 75 kDa i podobnie jak HSP10 i HSP60, występujące w błonie zewnętrznej ciałek EB i wykazuje wysoką immunogenność [18]. Rola tego białka u *C. trachomatis*, to głównie utrzymanie integralności błony zewnętrznej ciałek EB, co pozwala na utrzymanie specyficznej równowagi pomiędzy tą bakterią, a komórką gospodarza, a nadto bierze ono udział w przemianach EB w formę aktywną metabolicznie, czyli w ciało RB [56]. Zarejestrowano także wysoką ekspresję cHSP70 w hodowli komórek HEp-2 zakażonych *Cp. pneumoniae* – szczep A03, po traktowaniu hodowli IFN γ oraz przy ograniczeniu jonów żelaza i w odpowiedzi temperaturę 42°C [47].

4. Podsumowanie

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że chlamydialne białka szoku termicznego (cHSP10, cHSP60, cHSP70) biorą udział w patogenezie chlamydioz i chlamydofiloz m.in. poprzez indukowanie sekrecji cytokin prozapalnych (IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-23). Dzieje się tak w drogach rodnych kobiet zakażonych *C. trachomatis*, gdzie dochodzi do uszkodzeń jajowodów, w wyniku stymulacji cząstek adhezyjnych komórek śródbłonna naczyń i mięśni gładkich, co ułatwia agregację *C. trachomatis*. Podobny mechanizm przebiega w przypadku miażdżycy naczyń wywołanej *Cp. pneumoniae*, która poprzez interakcję z ludzkim białkiem HSP60 na makrofagach, stymuluje te komórki do wydzielania cytokin, które prowadzą do uszkodzenia ścian naczyń wieńcowych. Z drugiej strony trzeba stwierdzić, że rejestrowana obecność przeciwciał anty-cHSP60, może być wykorzystywana w diagnostyce schorzeń chlamydialnych takich jak schorzenia sercowo-naczyniowe czy jaglica. Szczególnie przydatne wydaje się być oznaczanie tych przeciwciał w chorobach układu krążenia ze względu na udział *Cp. pneumoniae* w etiologii m.in. zawału mięśnia sercowego, duszniczy bolesnej czy cho-

roby wieńcowej. Z przytoczonymi danymi wynika, że niezależnie od ochronnej roli białek szoku termicznego w komórce, biorą one także aktywny udział w patogenezie chlamydioz i chlamydofiloz, co praktycznie można wykorzystać to zarówno w diagnostyce jak i w monitorowaniu chorób wywołanych przez nie.

Piśmiennictwo

1. Agrawal T., Vatas V., Salhan S., Mittal A.: Mucosal and peripheral immune responses to chlamydial heat shock proteins in women infected with *Chlamydia trachomatis*. *Clin. Exp. Immunol.* **148**, 461–468 (2007)
2. Ausiello C.M., Fedele G., Palazzo R., Spensieri F., Ciervo A., Cassone A.: 60-kDa heat shock protein of *Chlamydia pneumoniae* promotes a T helper type 1 immune response through IL-12/IL-23 production in monocyte-derived dendritic cells. *Microbes Infect.* **8**, 714–720 (2006)
3. Ausiello C.M., Palazzo R., Spensieri F., Fedce G., Lande R., Ciervo A., Fioroni G., Cassone A.: 60-kDa heat shock protein of *Chlamydia pneumoniae* is a target of T-cell immune response. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, **19**, 136–140 (2005)
4. Bavoil P., Stephens R.S., Falkow S.A.: A soluble 60 kilodalton antigen of *Chlamydia* spp. Is a homologue of *Escherichia coli* GroEL. *Mol. Microbiol.* **4**, 461–469 (1990)
5. Bas S., Neff L., Vuillet M., Spenato U., Seya T., Matsumoto M., Gabay C.: The proinflammatory cytokine response to *Chlamydia trachomatis* elementary bodies in human macrophages is partly mediated by a lipoprotein, the macrophage infectivity potentiator, through TLR2/TLR1/TLR6 and CD14. *J. Immunol.* **180**, 1158–1168 (2008)
6. Bax C.J., Dörr P.J.: *Chlamydia trachomatis* heat shock protein 60 (cHSP60) antibodies in women without and with tubal pathology using a new commercially available assay. *Sex. Transm. Infect.* **80**, 415–416 (2004)
7. Becker J., Craig E.A.: Heat shock proteins as molecular chaperones. *Eur. J. Biochem.* **219**, 11–23 (1994)
8. Benagiano M., D'elios M.M., Amedei A., Azzurri A., Van Der Zee R., Ciervo A., Rombola G., Pomagnani S., Cassone A., Del Prete G.: Human 60-kDa heat shock protein is a target autoantigen of T cells derived from atherosclerotic plaques. *J. Immunol.* **174**, 6509–6517 (2005)
9. Betsou F., Borrego M.J., Guillaume N., Catry M.A., Romao S., Machado-Caetano J.A., Sueur J.M., Mention J., Faille N., Orfila J.: Cross-reactivity between *Chlamydia trachomatis* heat shock protein 10 and early pregnancy factor. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **10**, 446–450 (2003)
10. Betsou F., Suer J.M., Orfila J.: Serological investigation of *Chlamydia trachomatis* heat shock protein 10. *Infect. Immun.* **67**, 5243–5246 (1999)
11. Biasucci L.M., Liuzzo G., Ciervo A., Petrucca A., Piro M., Angiolillo D.J., Crea F., Cassone A., Maseri A.: Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndrome. *Circulation*, **107**, 3015–3017 (2003)
12. Brunham R.C., Peeling R.W.: *Chlamydia trachomatis* antigens: role in immunity and pathogenesis. *Infect. Agents Dis.* **3**, 218–233 (1994)
13. Bukau B., Horwich A.L.: The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines. *Cell*, **92**, 351–366 (1998)

14. Ciervo A., Visca P., Petrucca A., Biasucci L.M., Maseri A., Cassone A.: Antibodies to 60-kilodalton heat shock protein and outer membrane protein 2 of *Chlamydia pneumoniae* in patients with coronary heart disease. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **9**, 66–74 (2002)
15. Claman P., Honey L., Peeling R.W., Jessamine P., Toye B.: The presence of serum antibody to the chlamydial heat shock protein (CHSP60) as a diagnostic test for tubal factor infertility. *Fertil. Steril.* **67**, 501–504 (1997)
16. Costa C.P., Kirsching C.J., Busch D., Dürr S., Jennen L., Heinzmann U., Prebeck S., Wagner H., Miethke T.: Role of chlamydial heat shock protein 60 in the stimulation of innate immune cells by *Chlamydia pneumoniae*. *Eur. J. Immunol.* **32**, 2460–2470 (2002)
17. Da Costa C.U., Wantia N., Kirsching C.J., Busch D.H., Rodriguez N., Wagner H., Miethke T.: Heat shock protein 60 from *Chlamydia pneumoniae* elicits an unusual set of inflammatory responses via Toll-like receptor 2 and 4 in vivo. *Eur. J. Immunol.* **34**, 2874–2884 (2004)
18. Danilition S.L., Maclean I.W., Peeling R., Winston S., Brunham R.C.: The 75-kilodalton protein of *Chlamydia trachomatis*: a member of the heat shock protein 70 family? *Infect. Immun.* **58**, 189–196 (1990)
19. Dean D., Kandel R.P., Adhikari H.K., Hessel T.: Multiple *Chlamydiaceae* species in Trachoma: Implications for disease pathogenesis and control. *PLoS Medicine*, **5**, 57–68 (2008)
20. Debattista J., Timms P., Allan J.: Reduced levels of gamma-interferon secretion in response to chlamydial 60 kDa heat shock protein amongst women with pelvic inflammatory disease and a history of repeated *Chlamydia trachomatis* infections. *Immunol. Lett.* **81**, 205–210 (2002)
21. Deptuła W., Pawlikowska M., Travníček M.: Chlamydofilozya u zwierząt i ludzi. *Medycyna Wet.* **58**, 337–340 (2002)
22. Deptuła W., Ruczkowska J., Szenfeld J., Choroszy-Król I., Travníček M.: Immunologický status u hovadzieho dobytku prirodzene infikovaného mikroorganizmami *Chlamydia trachomatis* a *Chlamydia psittaci*. *Veterinarni Med. (Praha)*, **35**, 73–80 (1990)
23. Di Felice V., David S., Cappello F., Farina F., Zummo G.: Is chlamydial heat shock protein 60 a risk factor for oncogenesis? *Cell. Mol. Life Sci.* **62**, 4–9 (2005)
24. Dutta R., Jha R., Salhan S., Mittal A.: *Chlamydia trachomatis*-specific heat shock proteins 60 antibodies can serve as prognostic marker in secondary infertile women. *Infection*, **36**, 374–378 (2008)
25. Equils O., Lu D., Gatter M., Witkin S.S., Bertolotto C., Arditi M., McGregor J.A., Simmons C.F., Hobel C.J.: Chlamydia heat shock protein 60 induces trophoblast apoptosis through TLR4. *J. Immunol.* **177**, 1257–1263 (2006)
26. Frej-Mądrzak M., Choroszy-Król I., Teryks-Wołyniec D.: Cytokiny zapalne i pozapalne w przewlekłych i nawracających zakażeniach wywołanych przez *Chlamydia trachomatis*. *Adv. Clin. Exp. Med.* **14**, 1237–1242 (2005)
27. Fukuoka K., Sawabe A., Sugimoto T., Koga M., Okuda H., Kitayama T., Shirai M., Komai K., Komemushi S., Matsuda K.: Inhibitory actions of several natural products on proliferation of rat vascular smooth muscle cells induced by HSP60 from *Chlamydia pneumoniae* J138. *J. Agric. Food Chem.* **52**, 6326–6329 (2004)
28. Guech-Ongey M., Brenner H., Twardella D., Rothenbacher D.: *Chlamydia pneumoniae*, heat shock proteins 60 and risk of secondary cardiovascular events in patients with coronary heart disease under special consideration of diabetes: a prospective study. *BMC Cardiovasc. Disor.* **6**, 17–26 (2006)
29. Hahn D.L., Peeling R.W.: Airflow limitation, and *Chlamydia pneumoniae*-specific shock protein 60. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **101**, 614–618 (2008)
30. Hartog Den J.E., Land J.A., Stassen F.R.M., Kessels A.G.H., Bruggeman C.A.: Serological markers of persistent *C. trachomatis* infection in women with tubal factor subfertility. *Hum. Reprod.* **20**, 986–990 (2005)
31. Hechard C., Grepinet O., Rodolakis A.: Molecular cloning of the *Chlamydomydia abortus* groEL gene and evaluation of its protective efficacy in a murine model by genetic vaccination. *J. Med. Microbiol.* **53**, 861–868 (2004)
32. Horner P.J., Cain D., McClure M., Thomas B.J., Gilroy C., Ali M., Weber J.N., Taylor-Robinson D.: Association of antibodies to *Chlamydia trachomatis* heat-shock protein 60 kDa with chronic nongonococcal urethritis. *Clin. Inf. Dis.* **24**, 653–660 (1997)
33. Hoymans V.Y., Bosmans J.M., Van Herck P.L., Ieven M.M., Vrints C.J.: Implications of antibodies to heat-shock proteins in ischemic heart disease. *Int. J. Cardiol.* **123**, 277–282 (2008)
34. Jafarzadeh A., Esmaeeli-Nadimi A., Shariati M.: High sensitivity C-reactive protein and immunoglobulin G against *Chlamydia pneumoniae* and chlamydial heat shock protein-60 in ischemic heart disease. *Iran. J. Immunol.* **5**, 51–56 (2008)
35. Jakus S., Neuer A., Dieterle S., Bongiovanni A.M., Witkin S.S.: Antibody to the *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein in follicular fluid and in vitro fertilization outcome. *Am. J. Reprod. Immunol.* **59**, 85–89 (2008)
36. Karinen L., Pouta A., Hartikainen A.L., Bloigu A., Paldanius M., Leinonen M., Saikku P., Järvelin M.R.: Antibodies to *Chlamydia trachomatis* heat shock proteins Hsp60 and Hsp10 and subfertility in general population at age 31. *Am. J. Reprod. Immunol.* **52**, 291–297 (2004)
37. Kinnunen A., Surcel H.-M., Halttunen M., Titinen A., Morrison R.P., Morrison S.G., Koskela P., Lehtinen M., Paavonen J.: *Chlamydia trachomatis* heat shock protein-60 induced interferon-g and interleukin-10 production in infertile women. *Clin. Exp. Immunol.* **131**, 299–303 (2003)
38. Kol A., Bourcier T., Lichtman A.H., Libby P.: Chlamydial and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages. *J. Clin. Invest.* **103**, 571–577 (1999)
39. Kol A., Sukhova G.K., Lichtman A.H., Libby P.: Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophages tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation*, **98**, 300–307 (1998)
40. Larue R.W., Dill B.D., Giles D.K., Whittimore J.D., Raulston J.E.: Chlamydial HSP60-2 is iron responsive in *Chlamydia trachomatis* serovar E – infected human endometrial epithelial cells in vitro. *Infect. Immun.* **75**, 2374–2380 (2007)
41. LaVerda D., Albanese L.N., Ruther P.E., Morrison S.G., Morrison R.P., Ault K.A., Byrne G.I.: Seroreactivity to *Chlamydia trachomatis* Hsp10 correlates with severity of human genital tract disease. *Infect. Immun.* **68**, 303–309 (2000)
42. Lichtenwalner A.B., Patton D.L., Van Voorhis W.C., Cosgrove Sweeney Y.T., 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.* **72**, 1159–1161 (2004)
43. Maguire M., Poole S., Coates A.R.M., Tormay P., Wheeler-Jones C., Henderson B.: Comparative cell signaling activity of ultrapure recombinant chaperonin 60 proteins from prokaryotes and eukaryotes. *Immunology*, **115**, 231–238 (2005)
44. Mascellino M.T., Ciardi M.R., Oliva A., Cecinato F., Hassemer M.P., Borgese L.: *Chlamydia trachomatis* detection in

- a population of asymptomatic and symptomatic women: correlation with the presence of serological markers for this infection. *New Microbiol.* **31**, 249–256 (2008)
45. Morrison R.P., Belland R.J., Lyng K., Caldwell H.D.: Chlamydial disease pathogenesis. The 57-kD chlamydial hyper-sensitivity antigen is a stress response protein. *J. Exp. Med.* **170**, 1271–1283 (1989)
46. Morrison R.P., Su H., Lyng K., Yuan Y.: The *Chlamydia trachomatis* hypoperon is homologous to the groE stress response operon of *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* **58**, 2701–2701 (1990)
47. Mukhopadhyay S., Miller R.D., Sullivan E.D., Theodoropoulos C., Mathews S.A., Timms P., Summersgill J.T.: Protein expression profiles of *Chlamydia pneumoniae* in models of persistence versus those of heat shock stress response. *Infect. Immun.* **74**, 3853–3863 (2006)
48. Niedźwiedzka P., Deptuła W.: Białka szoku termicznego a układ odpornościowy. *Centaur Lubuski*, **56**, 21–22 (2003)
49. Pawlikowska M., Deptuła W.: Adherence and ingesting capacity of peripheral blood granulocytes in rabbits immunized with various antigens of *Chlamydia* sp. *Centr. Europ. J. Immunol.* **24**, 293–298 (1999)
50. Pawlikowska M., Deptuła W.: Natural and adaptive immunity in rabbits immunized with *Chlamydia* sp. *Pol. J. Environ. Stud.* **14**, 669–674 (2005)
51. Pawlikowska M., Deptuła W.: Dynamika limfocytów T I B oraz ich subpopulacji u królików immunizowanych *Chlamydia* sp. *Medycyna Wet.* **62**, 701–705 (2006)
52. Pawlikowska M., Deptuła W.: Chlamydie i chlamydofile oraz choroby wywołane przez nie u ludzi. *Post. Hig. Med. Dośw.* **61**, 708–711 (2007)
53. Pawlikowska M., Deptuła W.: Chlamydie i chlamydofile. Monografia. Uniwersytet Szczeciński, Szczecin 2009.
54. Peeling R., Kimani J., Plummer F., MacClean I., Cheang M., Bwayo J., Brunham R.C.: Antibody to chlamydial hsp60 predicts an increased risk for chlamydial pelvic inflammatory disease. *J. Inf. Dis.* **175**, 1153–1158 (1997)
55. Peeling R.W., Bailey R.L., Conway D.J., Holland M.J., Campbell A.E., Jallow O., Whittle H.C., Mabey D.C.: Antibody response to the 60-kDa chlamydial shock protein is associated with scarring trachoma. *J. Infect. Dis.* **177**, 256–259 (1998)
56. Raulston J.E., Davis C.H., Paul T.R., Hobbs J.D., Wyrick P.B.: Surface accessibility of the 70-kilodalton *Chlamydia trachomatis* heat shock protein reduction of outer membrane protein disulfide bonds. *Infect. Immun.* **70**, 535–543 (2002)
57. Spagnoli L.G., Pucci S., Bonanno E., Cassone A., Sesti F., Ciervo A., Mauriello A.: Persistent *Chlamydia pneumoniae* infection of cardiomyocytes is correlated with fatal myocardial infarction. *Am. J. Pathol.* **170**, 33–42 (2007)
58. Srivastava P., Jha R., Bas S., Salhan S., Mittal A.: In infertile women, cells from *Chlamydia trachomatis* infected site release higher levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor alpha upon heat shock protein stimulation than fertile women. *Repr. Biol. Endocrinol.* **6**, 20–29 (2008)
59. Steptoe A., Shamaei-Tousi A., Gylfe A., Bailey L., Bergström S., Coates A.R., Henderson B.: Protective effect of human heat shock protein 60 suggested by its association with decreased seropositivity to pathogens. *Clin. Vaccine Immunol.* **14**, 204–207 (2007)
60. Titinen A., Surcel H.-M., Halttunen M., Birkelund S., Bloigu A., Christiansen G., Koskela P., Morrison S.G., Morrison R.P., Paaavonen J.: *Chlamydia trachomatis* and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell mediated responses predict tubal factor infertility. *Hum. Reprod.* **21**, 1533–1538 (2006)
61. Toye B., Laffarriere C., Claman P., Jessamine P., Peeling R.: Association between antibody to the chlamydial heat-shock protein and tubal infertility. *J. Infect. Dis.* **168**, 1236–1240 (1993)
62. Wagar E.A., Schachter J., Bavoil P., Stephens R.S.: Differential human serologic response to two 60,000 molecular weight *Chlamydia trachomatis* antigens. *J. Infect. Dis.* **162**, 922–927 (1990)
63. Wuppermann F.N., Mölleken K., Julien M., Jantos C.A., Hegeman J.H.: *Chlamydia pneumoniae* GroEL1 protein is cell surface associated and required for infection of HEp-2 cells. *J. Bacteriol.* **190**, 3757–3767 (2008)
64. Zügel U., Kaufmann S.H.E.: Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* **12**, 19–39 (1999)