

Chlamydia trachomatis: una infección silenciosa

Chlamydia trachomatis: a silent infection

Castañeda Franco Yessica Marcela¹; Castellanos Hernández Natalia¹

Recibido: 10 de noviembre de 2017

Aceptado: 12 de diciembre de 2017

Resumen

Las infecciones de transmisión sexual producidas por *Chlamydia trachomatis* representan un problema de salud pública debido a su alta prevalencia y a las consecuencias devastadoras que ocasionan en la reproducción femenina principalmente, dado a que generan enfermedad pélvica inflamatoria, infertilidad por obstrucción tubaria y embarazos ectópicos.

Cabe resaltar que las infecciones por *Chlamydia trachomatis* son asintomáticas en 70% de las mujeres y tienen secuelas reproductivas porque no se detectan ni tratan oportunamente. Por ello, la persistencia de la infección por *C. trachomatis* durante meses o años en el área endocervical, las infecciones repetidas o un tratamiento antimicrobiano tardío son factores que favorecen que esta bacteria invada los órganos genitales superiores, como los ovarios o las trompas de Falopio. *Chlamydia trachomatis* es un patógeno que estimula respuestas inmunes tanto humorales como celulares, así mismo, puede favorecer su propia supervivencia en el huésped infectado al ocasionar ciertos cambios o alteraciones en el sistema inmune e inducir infecciones persistentes.

Palabras claves: *Chlamydia*; persistencia; infección; asintomática; prevalencia.

Abstract

The sexually transmitted infections caused by *Chlamydia trachomatis* represent a public health problem due to its high prevalence and the devastating consequences they cause in female reproduction, mainly because they generate pelvic inflammatory disease, infertility due to tubal obstruction and ectopic pregnancies.

It should be noted that *Chlamydia trachomatis* infections are asymptomatic in 70% of women and have reproductive sequelae because they are not detected or treated promptly. Therefore, the persistence of *C. trachomatis* infection for months or years in the endocervical area, repeated infections or a late antimicrobial treatment are factors that favor that this bacterium

1. Integrantes del grupo "Grupo de Biotecnología y Genética UCMC, estudiantes Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca"

invades the upper genital organs, such as the ovaries or fallopian tubes. Chlamydia trachomatis is a pathogen that stimulates immune responses both humoral and cellular, likewise, can promote its own survival in the infected host by causing certain changes or alterations in the immune system and induce persistent infections.

Keywords: Chlamydia; persistence; infection; asymptomatic prevalence.

INTRODUCCIÓN

Chlamydia trachomatis es una bacteria intracelular obligada de transmisión sexual, caracterizada por generar infección que en la mayoría de casos es asintomática conllevando a una infección crónica y secuelas a largo plazo, dado a su persistencia en el huésped, pese a la respuesta inmunológica desarrollada frente a esta. A través del presente artículo se espera dar una visión hacia la problemática que desencadena la persistencia de Chlamydia trachomatis en el organismo.

Generalidades de Chlamydia

La infección de transmisión sexual causada por Chlamydia trachomatis (Ct), bacteria Gram negativa, cursa de manera asintomática haciendo su detección inoportuna; causando infertilidad, uretritis, endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria entre otras. Este microorganismo actúa como un parásito intracelular, ya que necesita de la maquinaria de la célula huésped para su replicación y supervivencia. (1)

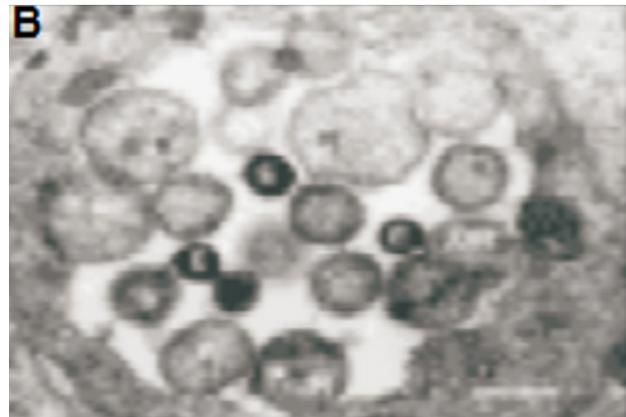
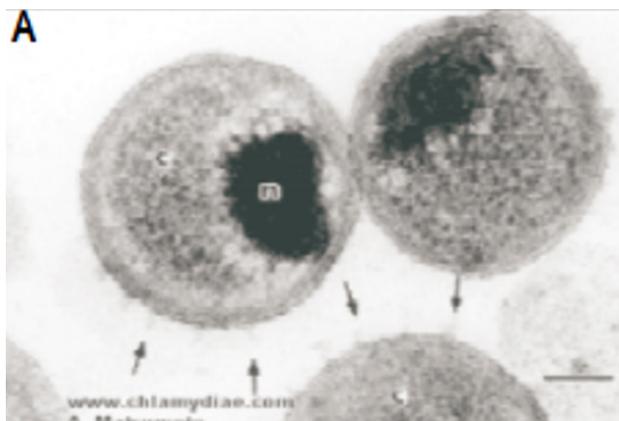


Figura 1. A. Cuerpo elemental de *C. trachomatis*. **B.** Cuerpos reticulados de *C. trachomatis*. **Fuente.** Revista NOVA. 2003.

Ct tiene un ciclo bimórfico, que inicia con la adherencia a la célula huésped de la partícula metabólicamente inactiva conocida como cuerpo elemental (CE), la cual ingresa a través de adhesinas bacterianas; este CE hace una diferenciación formando la partícula metabólicamente activa o cuerpo reticular (CR) que es la forma intracelular (Figura 1), que impide que el fagosoma se fusione con el lisosoma evitando ser destruido por las enzimas. Dentro de la célula huésped se forma una inclusión en donde posteriormente los CR se dividen por fisión binaria y se reorganizan nuevamente en la progenie de CE que se liberan por lisis celular y así logran la infección de nuevas células. (2,5,9) Gracias a este ciclo (Figura 2) *Ct* evade la respuesta inmune del organismo.2

C. trachomatis puede diferenciarse en 18 serotipos (cepas serológicamente variantes) las causantes de tracoma (A-C), causantes de infecciones transmitidas por vía sexual (D-K) y las que causan linfogranuloma venéreo "LGV" (L1-L2-L3).(2,4,5,6,12)

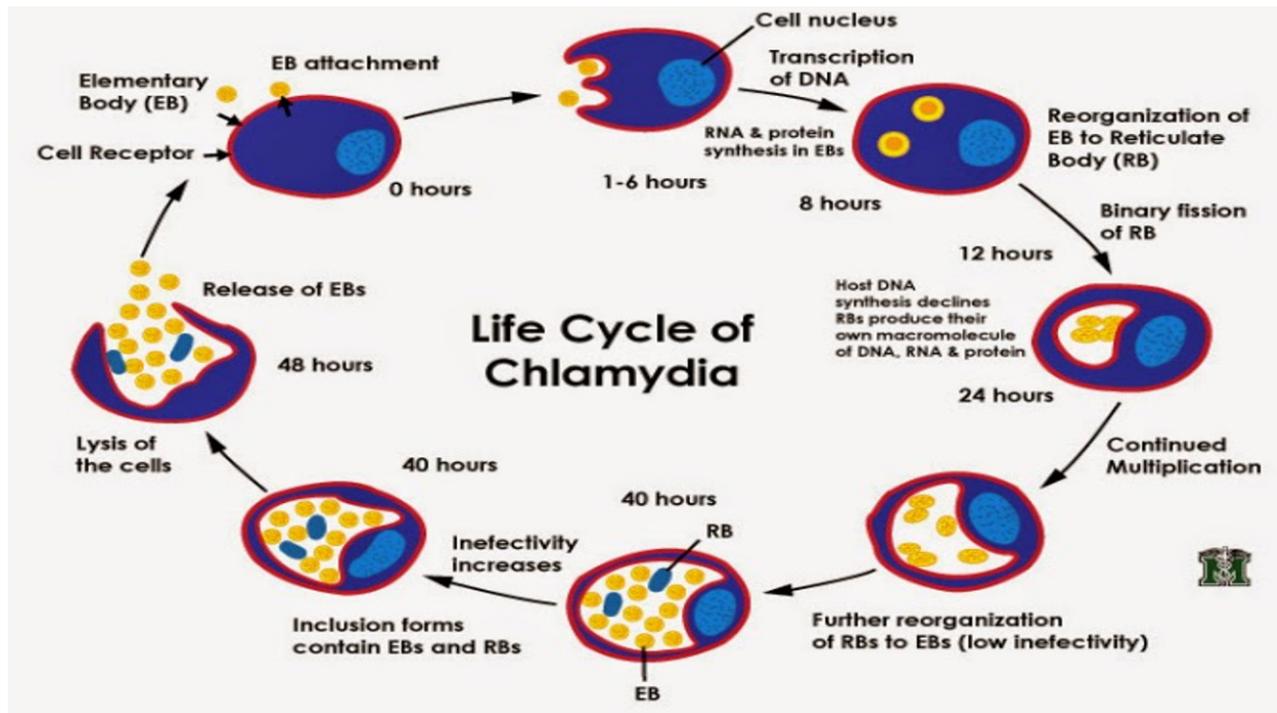


Figura 1. Ciclo de vida de *Chlamydia trachomatis*, bacteria intracelular.
Fuente. Desenmascarando a las ITS. 2014.

Enfermedades relacionadas

Se ha encontrado causando una serie de enfermedades humanas, en las que destacan el tracoma y en general, las infecciones del tracto genitourinario (12,37). Principalmente, se manifiesta en hombres como uretritis y tras un tiempo, puede conllevar a epididimitis y proctitis. En las mujeres, aunque la mayoría son asintomáticas o presentan mínimos síntomas, aproximadamente el 20%, que presentan infección del tracto genital desarrollan enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), y el 4% representado en dolor pélvico crónico, además pueden presentar endometritis y entre otras cosas, embarazo ectópico e infertilidad por factor tubárico; además puede presentarse como una coinfección con *N. gonorrhoeae* (3,6,11,13,15,24). En casos de lactantes con madres que presentan infección por *Chlamydia*, estos, pueden llegar a infectarse al momento del parto, resultando en conjuntivitis neonatal y/o infección nasofaríngea, que en los recién nacidos, puede conducir a neumonitis,

así mismo, las mujeres embarazadas con infección por *Chlamydia* tienen un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo y de contraer EPI posparto; se han reportado secuelas como el alumbramiento, el bajo peso al nacer, la muerte neonatal, la disminución de los períodos de gestación y el parto prematuro (3,12,14,20).

Presentar la infección por *Chlamydia trachomatis* se asocia como un factor de riesgo para la adquisición de VIH y desarrollo de cáncer de cuello uterino, la posible relación entre estas infecciones está mediada por la patogénesis intracelular invasiva de *C. trachomatis*, la cual puede causar daño sustancial a la capa epitelial genital facilitando la infección por VIH y por los cambios inmunológicos que se dan cuando se presenta alguna de las patologías, por tal motivo, se requiere realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado de la población infectada para así evitar su transmisión y las diversas secuelas que pueda ocasionar (3,15). Cabe denotar que la mayo-

ría de las infecciones genitales se resuelven espontáneamente sin secuelas, pero si no se tratan pueden dar lugar a complicaciones graves, principalmente en mujeres jóvenes, y a su vez, el riesgo de complicaciones puede verse aumentado con la infección repetida por esta bacteria (14). El tratamiento estándar es con antibióticos tales como la azitromicina y doxiciclina, sin embargo el eliminar infecciones crónicas es complejo y dada la necesidad de un tratamiento prolongado aumentan las tasas de probabilidad de desarrollar resistencia a cierto tipo de medicamentos (3,12,14,16). Los factores de riesgo asociados a dicha infección son: el número de parejas sexuales, la edad, los hábitos higiénicos manejados, uso de anticonceptivos orales, presencia de otras infecciones de transmisión sexual entre otras. (11).

Respuesta inmunológica

Chlamydia trachomatis es un patógeno que estimula respuestas inmunes tanto humorales como celulares, así mismo, puede favorecer su propia supervivencia en el huésped infectado al ocasionar ciertos cambios o alteraciones en el sistema inmune e inducir infecciones persistentes. Como tal, la primera barrera de defensa contra la infección por este microorganismo consiste en la mucosa del tracto genital, sin embargo, al establecerse la infección es el sistema inmune innato quien se encarga de la defensa frente a la bacteria. (6)

Especialmente, participan neutrófilos, Natural Killer (NK), células dendríticas y macrófagos y otros componentes como receptores tipo Toll (TLR), interleucinas IL-1, IL-6, IL-8 (siendo importante su interacción y equilibrio), factor de necrosis tumoral (TNF) y factor estimulante de macrófagos y granulocitos, que puede conducir a una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por la infiltración de neutrófilos a los sitios primarios de infección, seguido de una acumulación subepitelial de

leucocitos mononucleares durante la fase crónica de la infección (3,5,6,8,21,43). Las células dendríticas, las cuales son reconocidas como las células presentadoras de antígenos a las células T, producen IL-12 y TNF α , desencadenando como tal la respuesta inmunológica frente al patógeno (6,12). Los neutrófilos y las NK son las primeras células en migrar al sitio donde está localizada esta bacteria, según estudios in vitro, los primeros, parecen jugar un papel en la reducción de la amplificación y diseminación en el punto inicial de la infección de este microorganismo dentro del tracto genital, mientras que las células NK se asocian con la respuesta inmune temprana y la subsiguiente eliminación de la infección, viéndose potenciada su actividad en presencia de citocinas tales como IL-12 e interferón γ (IFN γ) (3,6,12).

Las citoquinas liberadas durante el proceso infeccioso causan vasodilatación, aumento de la permeabilidad endotelial, activación e influjo de neutrófilos, monocitos y linfocitos T, y expresión elevada de moléculas de adhesión. La IL-1 participa en la amplificación de respuestas inflamatorias, es secretada en un inicio por las células no dañadas y estimula así a la secreción de otras citocinas. La interleucina ocho (IL-8), es responsable del reclutamiento de leucocitos en el sitio de la infección, su producción se encuentra sujeta a la replicación del microorganismo en las células huésped, y según estudios, requiere la participación de hierro intracelular para su activación, a su vez, la IL-1 α se relaciona con la inducción de esta.(8,10,16,18) Por otro lado, una expresión mejorada de IL-10 se ha relacionado con la susceptibilidad a la enfermedad (3). El interferón gamma, desempeña un papel funcional tanto en la respuesta inmune innata y adaptativa. IFN γ es una citocina producida por células NK, así como también células T CD4 y CD8, en respuesta a señales tales como Interleucina 2 (IL-2), factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCFb) y factor de crecimiento epidérmico (EGF).

Los linfocitos T principalmente los Th1, durante la fase temprana de la infección, debido a la activación inducida por antígenos de Chlamydia, secretan IFN- γ , que ha sido descrito como el factor individual de mayor relevancia en cuanto a la inmunidad protectora o

defensiva del huésped, y además, aumentan el potencial de varios fagocitos y estimula la secreción de otras citocinas, como IL-2, provocando mayor proliferación de linfocitos citotóxicos y las células natural killer. (3,4).

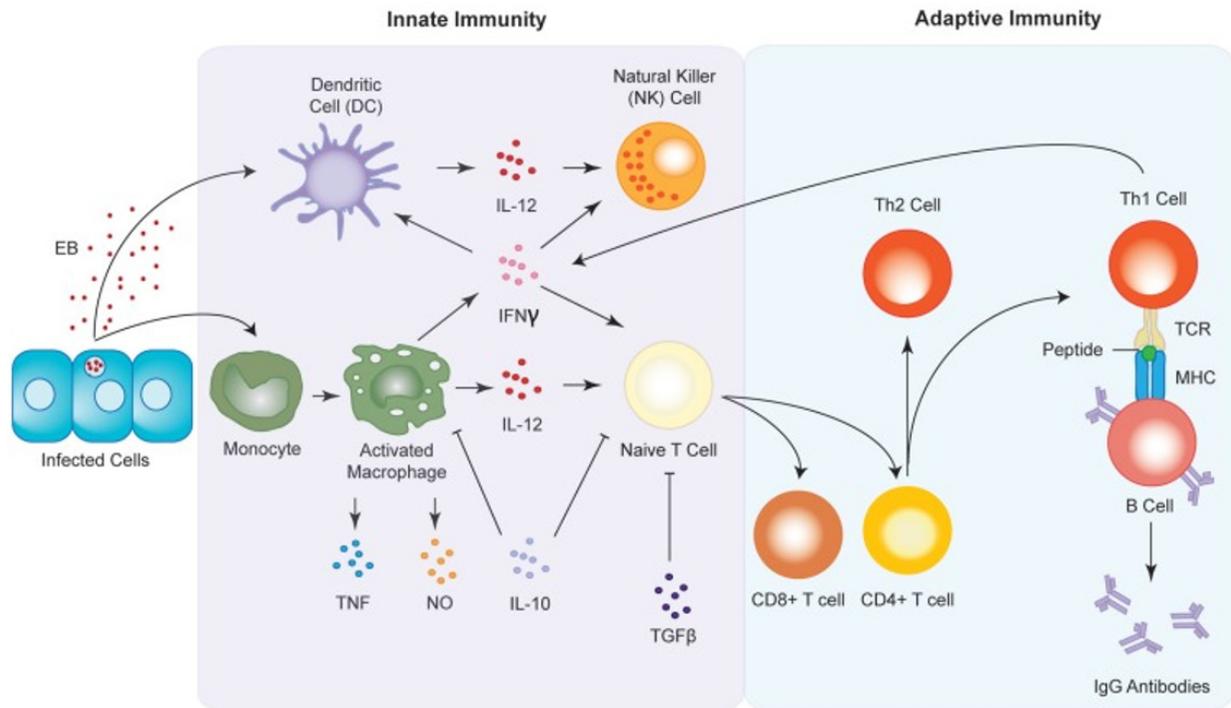


Figura 1. Respuesta inmune innata y adaptativa frente a la infección por Chlamydia.

Fuente. Frontiers in Immunology. 2014.

Tras la infección, las células presentadoras de antígenos se dirigen al sitio de infección donde comienzan a liberar citoquinas proinflamatorias tales como IFN γ e IL-12. Las quimiocinas a su vez activan las células asesinas naturales (NK) e inducen la maduración de las células T en células T CD8 o CD4. Los linfocitos T CD4 continúan formando LT-helper 1 (Th1), los cuales interactúan con las células B a través del receptor de células T (TCR) y el complejo de histocompatibilidad para producir anticuerpos contra la infección por Chlamydia. El huésped infectado regularmente produce anticuerpos a varios antígenos de Chlamydia, los cuales presentan una actividad protectora relativamente escasa y/o débil frente a una

reinfección, y por lo general, el patógeno es capaz de persistir en presencia de títulos aumentados de anticuerpo (1). Así mismo, la presencia de anticuerpos contra la proteína de Shock térmico 60 (HSP60) se considera como indicador de persistencia de la infección y a su vez, se asocia con mayor riesgo de carcinoma cervical.(6,23)

Persistencia de Chlamydia

La característica más notable de la infección por Chlamydia trachomatis radica en el equilibrio que con frecuencia se alcanza entre la misma y el huésped, que resulta en una infección prolongada persistente (1)

Chlamydia trachomatis se caracteriza por persistir en el huésped aún después de desarrollar la respuesta inmune, llegando al punto en que puede producir infección crónica.

Durante la infección crónica, asociada con la persistencia de *Chlamydia* en las células del huésped, la infección recurrente o la reinfección, se observa una reacción de hipersensibilidad retardada la cual implica cierto daño tisular, fibrosis y cicatrización dentro de los órganos afectados (3). Algunas consecuencias son la infertilidad mecánica, embarazo ectópico, dolores pélvicos crónicos y uretritis crónica (3). Cabe aclarar que la reinfección, se debe a una infección repetida, mientras que la recurrencia es causada por la presencia de un reservorio de *Chlamydia* en el ganglio linfático y/o el bazo, donde los macrófagos juegan un papel relevante pues el microorganismo encuentra en estos una especie de refugio temporal (3).

La persistencia de *Chlamydia* se ha descrito como una etapa de crecimiento viable pero no cultivable que da como resultado una relación a largo plazo con la célula huésped infectada 4. Muchos estudios han descrito que puede ingresar a un estado inactivo, que implica cambios en la expresión de antígenos, donde los CR son atípicos, agrandados y pleomórficos, que se inhiben en la fisión binaria y su diferenciación a CE, perdiendo infectividad pero continúan acumulando cromosomas, por lo que su infectividad es recuperable una vez que el estímulo para la persistencia ha sido eliminado. (3,4,6,7) Dichas formas atípicas muestran niveles disminuidos de la proteína de membrana externa principal de *Chlamydia* (MOMP) y antígenos de lipopolisacárido (LPS), pero continúan con alta producción de proteína de hsp60, que es capaz de inducir inflamación crónica y cicatrización (3,7,9,34).

Persistencia demostrada "in vitro"

Inducida por citoquinas. La exposición de las infecciones por clamidia in vitro a citoqui-

nas, particularmente IFN- γ , proporciona un sistema de persistencia inducida por deficiencia indirecta que podría reflejar de manera plausible los eventos in vivo. La preexposición de células epiteliales durante 24 horas a altas concentraciones de IFN- γ inhibió la formación de cuerpos de inclusión por *C. trachomatis* serovar L2. Las infecciones persistentes por clamidia se inducen al exponer los cultivos a niveles moderados de IFN- γ , generalmente después de la infección (4). El mecanismo más importante que subyace a los efectos del IFN- γ sobre el crecimiento de clamidias en células humanas cultivadas es la disminución de triptófano a través de la activación de la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) que degrada el triptófano huésped (5,12). Según estudios el IFN- γ altera el ciclo de desarrollo de *Chlamydia* de tal manera que la producción de la progenie infecciosa se inhibe pero su viabilidad se mantiene. Se ha demostrado que el agotamiento del triptófano intracelular exógeno por IDO priva a este microorganismo de un aminoácido esencial para su capacidad de diferenciarse en EB. Sin embargo, hay especies capaces de adaptarse con éxito a la falta de triptófano mediante la transformación en una forma única no replicable pero viable; por ello, tras la eliminación de IFN γ de la célula huésped y la subsiguiente reanudación de la síntesis de triptófano, estas formas únicas se diferencian rápidamente en EBs infecciosas y continúan la infección, conociéndose este ciclo como una infección "persistente", en donde se da entre otras cosas, la inhibición de las vías de señalización de la apoptosis, a manera de refugio para su supervivencia en la célula huésped. (4,6,7,9,17,19,34)

Por lo tanto, in vitro existe un estado de "persistencia Chlamydial" que se establece dado a que son viables más no cultivables, dando la presencia de CE morfológicamente aberrantes sin la capacidad de dividirse pero que esta reacción puede ser reversible, para producir CE infecciosos (6,34). Estudios reali-

zados usando técnicas como la transcriptómica y proteómica han confirmado que hay una continua replicación del genoma y la síntesis de ARNm, en los CR que se agrandan de forma aberrante (4,7) .

Conclusion

Es esencial tener presente que las infecciones asociadas con *Chlamydia trachomatis*, generan un problema serio en la población, incluyendo tanto hombres como mujeres, convirtiéndose en una prioridad de salud pública, por lo que es un reto realizar un diagnóstico oportuno de estas afecciones para evitar complicaciones y que las mismas, pasen a un estado crónico donde se ve seriamente involucrado el sistema inmunológico, por la respuesta escasa que produce, teniendo en cuenta, que la falta de tratamiento o el manejo terapéutico inadecuado favorece a la aparición de infección crónica. Además, es necesaria mayor educación y asesoramiento sobre la conducta sexual más segura en personas en riesgo y la identificación de personas infectadas asintomáticas y/o sintomáticas que probablemente no busquen servicios de diagnóstico y tratamiento, considerando que facilita la adquisición y la transmisión de la infección por VIH.

El grupo de investigación Biotecnología y Genética UCMC de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá-Colombia, pretende promover el estudio e investigación básica sobre *Chlamydia trachomatis*, con el fin de aclarar los mecanismos que emplea este microorganismo y que conllevan a su persistencia en el huésped, considerando que aunque es común, la población en general todavía la desconoce.

Referencias

1. Ostos OL, Sánchez RM. Chlamydia trachomatis: avances y perspectivas. NOVA [Internet]. 2003 [Citado 2017 Mar 13]; 1 (1); 81 - 93. Disponible en: http://www.unicolmayor.edu.co/invest_nova/NOVA/artorevi1_1.pdf.
2. Shubach, A., Galindo, A. and Mora, R. Regulación de la familia de proteínas BCL-2 en células infectadas con Chlamydia trachomatis.(2015) [online] NOVA. Disponible en: <http://unicolmayor.edu.co/publicaciones/index.php/nova/article/view/310/576>
3. Malhotra M, Sood S, Mukherjee A, Muralidhar S, Bala M. Genital Chlamydia trachomatis: An update. The Indian Journal of Medical Research . 2013; 138 (3): 303-316. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3818592/#!po=12.5000>
4. Hogan, R., Mathews, S., Mukhopadhyay, S., Summersgill, J. and Timms, P. Chlamydial Persistence: beyond the Biphasic Paradigm. [2004] Infection and Immunity. American Society for Microbiology. Disponible en: <http://iai.asm.org/content/72/4/1843>.
5. Bastidas RJ, Elwell CA, Engel JN, Valdivia RH. Chlamydial intracellular survival strategies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 May 1; 3(5). <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/3/5/a010256.long>.
6. Redgrove KA, McLaughlin EA. The Role of the Immune Response in Chlamydia trachomatis Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword. Frontiers in Immunology. 2014;5:534. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209867/#!po=19.8795>
7. Schoborg, R. (2011). Persistencia de Chlamydia: una herramienta para diseccionar las interacciones clamidia-huésped. Microbes and Infection , 13 (7), pp.649-662. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3636554/>.
8. Vardhan H, Dutta R, Vats V, et al. Persistently Elevated Level of IL-8 in Chlamydia trachomatis Infected HeLa 229 Cells is Dependent on Intracellular Available Iron. Mediators of Inflammation. 2009;2009:417658. Disponible en: <https://www>.

- ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2686236/
9. Wyrick, Priscilla B. "Chlamydia Trachomatis Persistence in Vitro – An Overview." *The Journal of infectious diseases* 201.Suppl 2 (2010): S88–S95. PMC. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878585/#!po=71.8750>
 10. Buchholz KR, Stephens RS. Activation of the host cell proinflammatory interleukin-8 response by *Chlamydia trachomatis*. *Cell Microbiol* [Internet]. 2006; 8(11):1768-79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16803583>
 11. Guerra F, Flores S. Factores de riesgo y secuelas reproductivas asociados a la infección por *Chlamydia trachomatis* en mujeres infértiles. *Salud Pública Mex* [Internet]. 2003; 45 (5): 672-680. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v45s5/v45s5a13.pdf>
 12. Vasilevsky S, Greub G, Nardelli D, Bauda D. Genital *Chlamydia trachomatis*: Understanding the Roles of Innate and Adaptive Immunity in Vaccine Research. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. April 2014; 27(2): 346–370. Disponible en: <http://cmr.asm.org/content/27/2/346.full.pdf+html>
 13. Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: Impact on human reproduction. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1999; 5:433-447. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/10582782/>
 14. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Geneva, Switzerland: Department of Reproductive Health and Research. 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246165/1/9789241549714-eng.pdf>
 15. Cardona JA, Gallego LH, Ríos LA. Infección por *Chlamydia trachomatis* en pacientes de una institución de salud de Bogotá y Medellín, 2012-2015. *Revista Chilena Infectol* [Internet]. 2016; 33 (5): 513-518. Disponible en: https://www.dinamicaips.com.co/files/investigaciones/2015_investigaciones-dinamica_gallego_lh_chlamydia.pdf.
 16. Potroz M G, Cho N J. Natural Products for the Treatment of Trachoma and *Chlamydia trachomatis*. *Molecules* [Internet]. 2015; 20(3), 4180-4203. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1420-3049/20/3/4180/htm>.
 17. Dean D, Powers VC. Persistent *Chlamydia trachomatis* Infections Resist Apoptotic Stimuli. *Infection and Immunity* [Internet]. 2001;69(4):2442-2447. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98177/>
 18. Cheng W, Shivshankar P, Zhong Y, Chen D, Li Z, Zhong G. Intracellular Interleukin-1 α Mediates Interleukin-8 Production Induced by *Chlamydia trachomatis* Infection via a Mechanism Independent of Type I Interleukin-1 Receptor. *Infection and Immunity* [Internet]. 2008;76(3):942-951. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2258806/>
 19. Ziklo N, Huston WM, Hocking JS, and Timms P. *Chlamydia trachomatis* Genital Tract Infections: When Host Immune Response and the Microbiome Collide. *CellPress* [Internet]. 2016; 24 (9): 750–765. Disponible en: [http://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(16\)30048-8](http://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(16)30048-8)
 20. Choroszy-Król IC, Frej-MÄ...drzak M, Jama-Kmiecik A, Bober T, Jolanta Sarowska J. Characteristics of the *Chlamydia trachomatis* species - immunopathology and infections. *Adv Clin Exp Med*. 2012Nov;21(6):799-808
 21. Jerchel, S., Kaufhold, I., Schuchardt, L., Shima, K., & Rupp, J. (2014). Host immune responses after hypoxic reactivation of IFN- γ induced persistent *Chlamydia trachomatis* infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4, 43. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00043>
 22. Health topics Trachoma and Epidemiology. Organización Mundial de la Salud. 2013. Disponible en: http://search.who.int/search?q=chlamydia+-trachomatis+epidemiology&ie=utf8&client=_en_r&proxystylesheet=_en_r&output=xml_no_dtd&oe=utf8&getfields=doctype&site
 23. Persistencia de *Chlamydia trachomatis* en el endometrio y líquido peritoneal de pacientes con infertilidad pero cultivo cervical negativo. <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2013/gom131d.pdf>

24. Resultados reproductivos en mujeres infértiles con infección por *Chlamydia trachomatis*. <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2014/mec142c.pdf>
25. Giakoumelou, S., Wheelhouse, N., Brown, J., Wade, J., Simitsidellis, I., Gibson, D., ... Horne, A. W. (2017). *Chlamydia trachomatis* infection of human endometrial stromal cells induces defective decidualisation and chemokine release. *Scientific Reports*, 7, 2001. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-02223-z>
26. Johnson, R. M., & Kerr, M. S. (2015). Modeling the transcriptome of genital tract epithelial cells and macrophages in healthy mucosa versus mucosa inflamed by *Chlamydia muridarum* infection. *Pathogens and Disease*, 73(9), ftv100. <http://doi.org/10.1093/femspd/ftv100>
27. Menon, S., Timms, P., Allan, J. A., Alexander, K., Rombauts, L., Horner, P., ... Huston, W. M. (2015). Human and Pathogen Factors Associated with *Chlamydia trachomatis*-Related Infertility in Women. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(4), 969–985. <http://doi.org/10.1128/CMR.00035-15>
28. Shekhar, S., Joyee, A. G., & Yang, X. (2015). Dynamics of NKT-Cell Responses to Chlamydial Infection. *Frontiers in Immunology*, 6, 233. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00233>
29. Porcella, S. F., Carlson, J. H., Sturdevant, D. E., Sturdevant, G. L., Kanakabandi, K., Virtaneva, K., Caldwell, H. D. (2015). Transcriptional Profiling of Human Epithelial Cells Infected with Plasmid-Bearing and Plasmid-Deficient *Chlamydia trachomatis*. *Infection and Immunity*, 83(2), 534–543. <http://doi.org/10.1128/IAI.02764-14>
30. Lim, C., Hammond, C. J., Hingley, S. T., & Balin, B. J. (2014). *Chlamydia pneumoniae* infection of monocytes in vitro stimulates innate and adaptive immune responses relevant to those in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 11, 217. <http://doi.org/10.1186/s12974-014-0217-0>
31. Rey-Ladino, J., Ross, A. G., & Cripps, A. W. (2014). Immunity, immunopathology, and human vaccine development against sexually transmitted *Chlamydia trachomatis*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(9), 2664–2673. <http://doi.org/10.4161/hv.29683>
32. Al-Kuhlani, M., Rothchild, J., Pal, S., de la Maza, L. M., Ouburg, S., Morré, S. A., ... Ojcius, D. M. (2014). TRAIL-R1 Is a Negative Regulator of Pro-Inflammatory Responses and Modulates Long-Term Sequelae Resulting from *Chlamydia trachomatis* Infections in Humans. *PLoS ONE*, 9(4), e93939. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0093939>
33. Rasmussen, S. J., Eckmann, L., Quayle, A. J., Shen, L., Zhang, Y. X., Anderson, D. J., ... Kagnoff, M. F. (1997). Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to *Chlamydia* infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, 99(1), 77–87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507770/>
34. Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI, Reactivation of Persistent *Chlamydia trachomatis* Infection in Cell Culture . *Infection and immunity* [Internet]. 1995; 63 (1), 199–205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172978/pdf/630199.pdf>
35. Baud, D., Goy, G., Jatou, K., Osterheld, M.-C., Blumer, S., Borel, N., Vial, Y., Hohlfeld, P., Pospischil, A., and Greub, G. (2011). Role of *Chlamydia trachomatis* in miscarriage. *Emerging Infectious Diseases* 17, 1630-1635.
36. Howie, S.E.M., Horner, P.J., and Horne, A.W. (2011a). *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy: known unknowns. *Discovery Medicine* 12, 57-64.
37. Yasin B, Harwig SS, Lehrer RI, Wagar EA. Susceptibility of *Chlamydia trachomatis* to protegrins and defensins. *Infection and Immunity* [Internet]. 1996 [Citado 2017 Mar 13]; 64(3): 709–713. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC173826/pdf/640709.pdf>.
38. Loomis, W.P., and Starnbach, M.N. (2002). T cell responses to *Chlamydia trachomatis*. *Current Opinion in Microbiology* 5, 87-91.
39. Shaw, J.L. V, Wills, G.S., Lee, K., Horner, P.J., McClure, M.O., Abrahams, V.M., Wheelhouse, N., Jabbour, H.N., Critchley, H.O.D., Entrican, G., et al. (2011). *Chlamydia trachomatis* Infection Increases Fallo-

- pian Tube PROKR2 via TLR2 and NF κ B Activation Resulting in a Microenvironment Predisposed to Ectopic Pregnancy. *AJPA* 178, 253-260.
40. Wilkowska-Trojnieł, M., Zdrodowska-Stefanow, B., Ostaszewska-Puchalska, I., Zbucka, M., Wolczynski, S., Grygoruk, C., Kuczynski, W., and Zdrodowski, M. (2009). Chlamydia trachomatis urogenital infection in women with infertility. *Advances in Medical Sciences* 54, 82-85.
 41. Redgrove, K. A., & McLaughlin, E. A. (2014). The Role of the Immune Response in Chlamydia trachomatis Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword. *Frontiers in Immunology*, 5, 534. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00534>
 42. Bachmann, N. L., Polkinghorne, A. & Timms, P. Chlamydia genomics: providing novel insights into chlamydial biology. *Trends Microbiol.* 22, 464–472 (2014). <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v14/n6/abs/nrmicro.2016.30.html?foxtrotcallback=true>
 43. Frontela Noda Maydelín, Rodríguez Marín Yoima, Ríos Hernández María de los Ángeles, Hernández Menéndez Maite. Chlamydia trachomatis. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2014 Mar [citado 2017 Nov 10]; 40(1): 68-78. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000100008&lng=es.
 44. Register, K. B., Morgan, P. A., & Wyrick, P. B. (1986). Interaction between Chlamydia spp. and human polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Infection and Immunity*, 52(3), 664–670. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3710578>
 45. Darville, T., & Hiltke, T. J. (2010). Pathogenesis of Genital Tract Disease due to Chlamydia trachomatis. *The Journal of Infectious Diseases*, 201(Suppl 2), S114–S125.
 46. Yong, E. C., Klebanoff, S. J., & Kuo, C. C. (1982). Toxic effect of human polymorphonuclear leukocytes on Chlamydia trachomatis. *Infection and Immunity*, 37(2), 422–426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC347550/>
 47. Darville, T., & Hiltke, T. J. (2010). Pathogenesis of Genital Tract Disease due to Chlamydia trachomatis. *The Journal of Infectious Diseases*, 201(Suppl 2), S114–S125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3150527/>
 48. Rödel, J., Große, C., Yu, H., Wolf, K., Otto, G. P., Liebler-Tenorio, E., ... Straube, E. (2012). Persistent Chlamydia trachomatis Infection of HeLa Cells Mediates Apoptosis Resistance through a Chlamydia Protease-Like Activity Factor-Independent Mechanism and Induces High Mobility Group Box 1 Release. *Infection and Immunity*, 80(1), 195–205. <http://doi.org/10.1128/IAI.05619-11>
 49. Bastidas, R. J., Elwell, C. A., Engel, J. N., & Valdivia, R. H. (2013). Chlamydial Intracellular Survival Strategies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(5), a010256. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a010256>
 50. Nans, A., Ford, C., & Hayward, R. D. (2015). Host-pathogen reorganisation during host cell entry by Chlamydia trachomatis. *Microbes and Infection / Institut Pasteur*, 17(11-12), 727–731. <http://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.08.004>
 51. Nans, A., Saibil, H. R., & Hayward, R. D. (2014). Pathogen–host reorganization during Chlamydia invasion revealed by cryo-electron tomography. *Cellular Microbiology*, 16(10), 1457–1472. <http://doi.org/10.1111/cmi.12310>
 52. Parrett, C. J., Lenoci, R. V., Nguyen, B., Russell, L., & Jewett, T. J. (2016). Targeted Disruption of Chlamydia trachomatis Invasion by in Trans Expression of Dominant Negative Tarp Effectors. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6, 84. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00084>