

2 Einleitung

2.1 Grundlagen der Chlamydiaceen

2.1.1 Taxonomische Einteilung

Chlamydien besitzen wie Gram-negative Bakterien zwei Zellwände. Basierend auf rRNA-Sequenzvergleichen werden sie getrennt von den Eubakterien in eine eigene Gruppe, die *Chlamydiales*, eingruppiert (Schachter und Caldwell, 1980; Pace, 1997). Vor 1999 bestand diese Gruppe nur aus der Familie der Chlamydiaceen, die vier Spezies umfasste: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* und *Chlamydia pecorum* (Kaltenboeck *et al.*, 1993b).

Ogleich noch umstritten – die alte Klassifizierung spiegelte auch biologische Unterschiede und Gemeinsamkeiten besser wider – wurden die Chlamydien nach weitergehenden rRNA-Analysen neu eingeteilt (Abb.1). Der jetzt in die Genera *Chlamydia* und *Chlamydophila* geteilte Familie der Chlamydiaceen wurden weitere Familien zur Seite gestellt: die Parachlamydien, die Waddliaceen und die Simkaniaceen (Schachter *et al.*, 2001; Everett *et al.*, 1999).

2.1.2 Chlamydien-assoziierte Krankheiten

Als humanpathogene Erreger sind vor allem *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydophila pneumoniae* bekannt. *Chlamydophila psittaci* und *Chlamydophila pecorum* infizieren in erster Linie Vögel und Säugetiere und sind vor allem durch die von ihnen verursachte Unfruchtbarkeit von Schafen für erheblichen wirtschaftlichen Schaden verantwortlich. Bei engem Kontakt mit Vögeln und Hühnern kann es auch zu einer Infektion von Menschen mit *C. psittaci* und zu einer schweren Krankheit kommen, die Psittakose oder Papageienkrankheit genannt wird (Peeling und Brunham, 1996; Kaltenboeck *et al.*, 1993a).

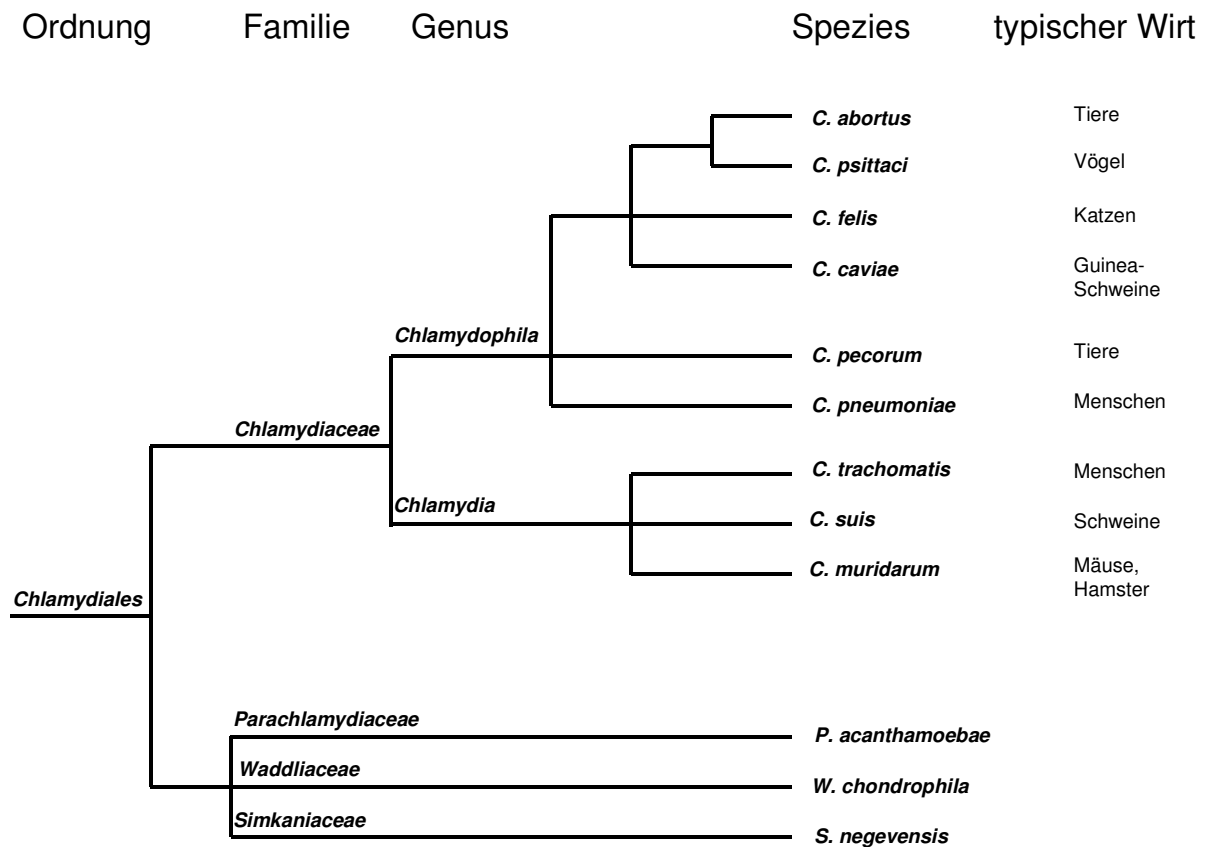


Abb.1 Die neue Taxonomie der Chlamydiales

Schematische Darstellung der Verwandtschaftsverhältnisse unter den einzelnen Spezies sowie die typischen Wirtsorganismen. Die Länge der Linien ist nicht proportional zu den tatsächlichen phylogenetischen Distanzen.

Graphik in Anlehnung an (Bush und Everett, 2001).

2.1.2.1 Chlamydia trachomatis

C. trachomatis ist der in westlichen Ländern häufigste Erreger sexuell übertragener Krankheiten. In Entwicklungsländern hingegen hat er als Erreger von Trachomen traurige Berühmtheit erlangt. Diese durch Schmierinfektionen übertragenen Formen von folliculärer Bindehautentzündung führen im Endstadium zur Erblindung und sind weltweit die häufigste Ursache von bakteriell verursachter und damit vermeidbarer Blindheit. Neben der murinpathogenen MoPn Biovariante unterscheidet man zwei für den Menschen bedeutsame Biovarianten, die sich in weitere Serovarianten unterteilen: *Trachoma* und *Lymphogranuloma venerum* (LGV). Während die Trachom-Serovarianten A, B und C für die okularen Infektionen verantwortlich zeichnen, findet man die Serovarianten D-K im Urogenitaltrakt. Die drei Serovarianten L1, L2 und L3

werden zwar sexuell übertragen, beschränken sich jedoch nicht auf Epithelgewebe sondern können systemisch transmittieren und in die Lymphknoten eindringen (Schachter und Caldwell, 1980; Hossain, 1989; Raulston, 1995). Darüber hinaus kann *C. trachomatis* synovial rheumatoide Arthritis hervorrufen. In etwa 30% aller Fälle ist *C. trachomatis* Ursache dieser Erkrankung. Wie auch bei *C. pneumoniae* sind vor allem chronische Krankheitsverläufe von *C. trachomatis* schwer diagnostizier- und behandelbar (siehe Abschnitt 2.2.1).

2.1.2.2 Chlamydophila pneumoniae

C. pneumoniae wurde erst 1989 als eigenständiges Spezies klassifiziert. Die epidemiologische Prävalenz liegt weltweit bei mehr als 50% der erwachsenen Bevölkerung und erreicht mit zunehmendem Alter Werte von 70-80%. Übertragen wird *C. pneumoniae* direkt über Tröpfcheninfektionen. Die Infektionen des respiratorischen Trakts können asymptomatisch verlaufen (ca. 90% der Fälle), zu leichten Erkältungssymptomen bis hin zu Bronchitis, Entzündung der Rachenschleimhaut und der Nasennebenhöhlen oder zu Lungenentzündung führen. Bei chronischem Verlauf kann es zu Lungenkrebs, Asthma bronchiale, Chronisch Obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) sowie dem selteneren Guillain-Barré Syndrom oder der Sarkoidose kommen (Kuo *et al.*, 1995).

Nicht abschließend geklärt sind weitere Assoziationen von *C. pneumoniae* mit nicht-respiratorischen Krankheiten wie rheumatoider Arthritis, Artherosklerose, Alzheimer'scher Krankheit, Sézary'schem T-Zell-Lymphom oder Multipler Sklerose (Hammerschlag, 2002; Abrams *et al.*, 1999).

2.1.3 Lebenszyklus und Biologie der Chlamydien

Gemeinsam ist den obligat intrazellulären Bakterien in der Familie der Chlamydiaceen ein zweiphasiger Lebenszyklus bestehend aus Sporen-ähnlichen, infektiösen Elementarkörperchen (EK) und metabolisch aktiven Retikularkörperchen (RK). Die EK werden durch Phagozytose oder Rezeptor-vermittelter Endozytose aufgenommen (siehe Abschnitt 2.3). Danach modifizieren die Bakterien die Membran des sie umgebenden vesikulären Kompartiments, der Inklusion. Sie verhindern so die Fusion mit anderen Endosomen oder Lysosomen, stellen aber gleichzeitig eine Zufuhr von notwendigen Bausteinen wie Sphingolipiden für ihr Wachstum und das der Inklusion

durch Interaktion mit dem Golgi-Apparat sicher; andere Metabolite werden zur Komplettierung des unvollständigen Krebs-Zyklus über Transporter aufgenommen (Hackstadt *et al.*, 1995; Taraska *et al.*, 1996; Kalman *et al.*, 1999).

Auch andere zelluläre Prozesse werden im Interesse der intrazellulären Erreger beeinflusst: Zum Schutz vor der zellulären Immunantwort des Wirts sekretieren die Bakterien eine Protease, die die Transkriptionsfaktoren der MHC-Antigene verdaut (Zhong *et al.*, 2001; Heuer *et al.*, 2003). Ferner wird die Apoptose, der programmierte Zelltod der Wirtszelle verhindert (Rajalingam *et al.*, 2001; Greene *et al.*, 2004). Die verantwortlichen Faktoren sind noch nicht identifiziert, die Anwesenheit eines Typ III-Sekretionssystems bietet jedoch die Möglichkeit auch jenseits der Inklusionenmembran auf die Wirtszelle Einfluss zu nehmen (Kalman *et al.*, 1999).

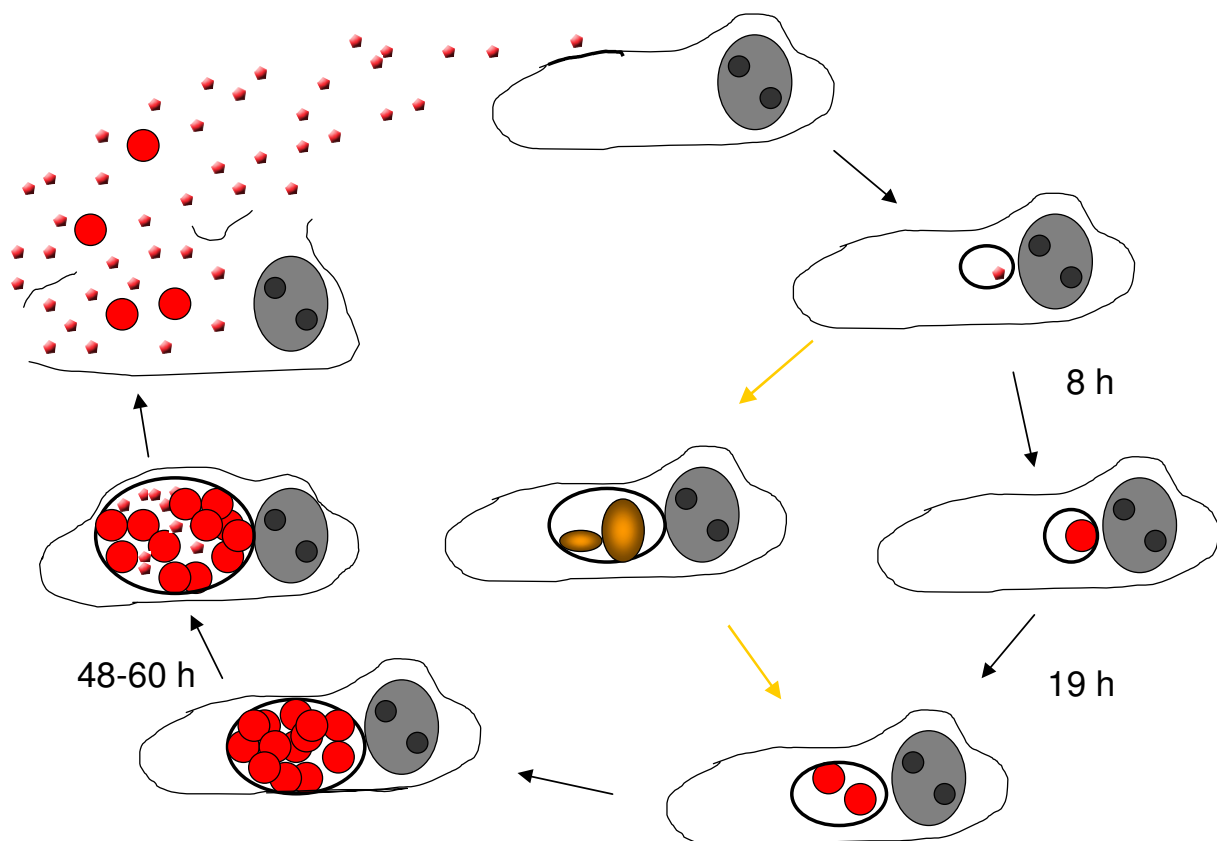


Abb. 2: Lebenszyklus von *C. pneumoniae*

Nach Aufnahme in die Wirtszellen modifizieren die Bakterien die sie umgebende Membran zu einer eigenständigen Inklusion und differenzieren sich zu metabolisch aktiven RK. Diese teilen sich und entwickeln sich nach 60 Tagen wieder zu EK, welche durch Lyse der Wirtszelle freigesetzt werden. Unter ungünstigen Wachstumsbedingungen verbleiben die Bakterien in einer persistenten Form für lange Zeit in der gleichen Zelle (Mitte), können aber wieder in den lytischen Entwicklungszyklus eintreten.

Die EK (0,2-0,3 μm Durchmesser) differenzieren sich in der Inklusion zu den fünfmal größeren RK, welche sich teilen und am Ende des Lebenszyklus wieder zu EK zurückentwickeln. Nach der Lyse der Wirtszellen werden die EK freigesetzt und können neue Zellen infizieren (Moulder, 1991).

Alternativ dazu kann die Infektion auch in einem Persistenzstadium verharren. Persistenz wird durch verschiedene Bedingungen induziert und führt zu Lebensformen mit stark veränderter Morphologie (siehe Abschnitt 2.2). Die Bakterien können auf unbestimmte Zeit in der persistenten Lebensform verbleiben, treten nach Wegfall der Persistenz-Stimuli jedoch wieder in den aktiven Lebenszyklus ein (Abb.2).

2.2 Persistenz

2.2.1 Persistenz und chronische Krankheiten

Chronische Infektionen sind charakteristisch für alle Spezies in der Gruppe der Chlamydiaceen. Sie folgen einer akuten Infektion, können sich über Jahre oder sogar Jahrzehnte erstrecken und sind verantwortlich für die am schwierigsten zu behandelnden Krankheiten, die mit Chlamydien assoziiert werden. Chronische Infektionen mit *C. pneumoniae* werden mit einer Vielzahl respiratorischer und systemischer Krankheiten wie Asthma, Arteriosklerose oder Alzheimer'sche Krankheit in Verbindung gebracht und infektionsbiologisch mit dem sogenannten Persistenzstadium der Bakterien erklärt (Hammerschlag, 2002). Persistente *Chlamydia spp.* entwickeln sich nicht zu normalen RK sondern bilden in einer kleineren Inklusion einzelne größere und diffuse „aberante“ Körperchen (AK) mit einer insgesamt veränderten metabolischen Aktivität. Da sich die AK nicht zu infektiösen EK differenzieren und die Wirtszelle nicht lysieren, sind persistente Infektionen nicht produktiv. (Beatty *et al.*, 1995; Gerard *et al.*, 2002; Mathews *et al.*, 2001; Byrne *et al.*, 2001; Belland *et al.*, 2003). Die Möglichkeit einer Reaktivierung der Infektion *in vivo* wird diskutiert und wurde als Folge einer Immunsuppression bereits beschrieben (Malinverni *et al.*, 1995; Yang *et al.*, 1983).

Auf molekularer Ebene wurden bereits mögliche Ansatzpunkte für den Zusammenhang mit den bekannten Krankheitsbildern postuliert. So bleibt die Menge des immunstimulierenden Hsp60 bei IFN γ -behandelten *C. pneumoniae* wie auch *C.*

trachomatis gleich oder nimmt zu, während die meisten anderen Proteine in ihrer Konzentration abnehmen (Beatty *et al.*, 1993; Mehta *et al.*, 1998). Das gleiche wurde auch bei Infektionen *in vivo* beobachtet, wo Hsp60 zu Hypersensitivität oder Autoimmunität beitragen könnte (Gerard *et al.*, 1998; Morrison *et al.*, 1989).

Das bei chronischen *C. pneumoniae*-Infektionen hochregulierte Cpn0483 konnte sogar für die Induktion der autoimmunen Encephalomyelitis bei Ratten verantwortlich gemacht werden. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist jedoch noch unklar (Hogan *et al.*, 2003; Lenz *et al.*, 2001). Alternativ oder zusätzlich zu den chlamydialen Genprodukten kann auch die Antwort des Wirts in Form von kontinuierlicher Produktion inflammatorischer Botenstoffe die langfristigen pathogenen und gewebezerstörenden Folgen persistenter Infektionen hervorrufen (Stephens, 2003; Ward, 1995).

2.2.2 *In-vitro* induzierte Persistenarten

Für das Studium der Persistenz *in vitro* wurden verschiedene Modelle etabliert.

Spontan und irreversibel persistent verlaufen Infektionen von *C. pneumoniae* mit Fibroblasten-ähnlichen synovialen Zellen oder peripheren Blutmonozyten (PBMC) (Koehler *et al.*, 1997; Airene *et al.*, 1999). Auch in Epithelzellen, dem Standardmodellsystem für akute Infektionen, führt die über einen längeren Zeitraum fortgesetzte Infektion bei einem kleinen Teil der Inklusionen zu einem Persistenz-Phänotyp. Vollständige Persistenz in epithelialen Zellen erreicht man durch suboptimale Kulturbedingungen wie Aminosäure- oder Glukosemangel oder auch Antibiotikabehandlung (Kutlin *et al.*, 2001; Wolf *et al.*, 2000).

Die am weitesten verbreitete Methode ist die Simulierung inflammatorischer Bedingungen durch Zugabe von Zytokinen wie IFN γ oder TNF α (Byrne *et al.*, 1986; Summersgill *et al.*, 1995). Beide inflammatorische Botenstoffe induzieren die Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO), welche den Indolaminring von L-Tryptophan spaltet und so die Konzentration der freien Aminosäure in der Zelle herabsetzt. Darüber hinaus reduziert IFN γ die Tryptophan-Verfügbarkeit für die Bakterien, indem es die humane Trp-tRNA Synthetase hochreguliert – schließlich kann Trp-tRNA nur von der Wirtszelle als Tryptophanquelle verwendet werden (Takikawa *et al.*, 1988; Cheshire und Baldwin, Jr., 1997; Flohr *et al.*, 1992). Konsistent mit einer verminder-

ten Tryptophanmenge durch IFN γ ist die Beobachtung, dass ein Überschuss an Tryptophan im Wachstumsmedium den Einfluss von IFN γ revertiert und *C. pneumoniae* die Rückkehr in den aktiven Lebenszyklus ermöglicht. Gleiches beobachtet man bei Inhibierung der IDO in glatten Muskelzellen der Aorta (Summersgill *et al.*, 1995; Shemer-Avni *et al.*, 1989; Pantoja *et al.*, 2000). Jenseits des Einflusses auf den Tryptophan-Haushalt gibt es weitere Erklärungen für den IFN γ -Wirkmechanismus. So wurde eine Aktivierung der induzierbaren Stickstoff Monoxid (NO) Synthase nachgewiesen, was zur Produktion von NO und anderer reaktiver Stickstoffspezies (RNS) mit bakterioziden Eigenschaften führt. NO bindet als freies Radikal mit hoher Affinität an Eisenatome und inhibiert so die Aktivität zahlreicher Enzyme, die Eisen als Kofaktor enthalten (Igietseme, 1996; Mayer *et al.*, 1993; Drapier *et al.*, 1993). Eben hier, bei der Hemmung Eisen-abhängiger Prozesse, setzt auch der letzte Wirkmechanismus von IFN γ an: der verfügbare Eisengehalt der Zelle wird durch Drosselung der Transferrin-Rezeptor Synthese vermindert (Byrd und Horwitz, 1993).

2.2.3 Eisenmangel und Persistenz

Eisen ist ein essentieller Bestandteil für fast alle Mikroorganismen. Als generelle Verteidigungsstrategie gegen pathogene Erreger haben höhere Eukaryoten daher effektive Wege gefunden, die frei zugängliche Eisenmenge in allen Geweben gering zu halten. Sie erreichen dies mit Hilfe hochaffiner intra- und extrazellulärer, komplexierender Trägerproteine wie Transferrin, Ferritin und Laktoferrin, deren Bindungsaffinitäten für das wasserlösliche, reduzierte Eisen (Fe^{2+}) unterhalb des Fe^{2+} -Schwellenwertes liegen, den Bakterien zum Wachstum benötigen (Weinberg, 1984; Ratledge und Dover, 2000).

In der Tat kann eine Verminderung der Eisenkonzentration im Wachstumsmedium allein oder verstärkend mit anderen Induktoren die Persistenz bei Chlamydien auslösen (Igietseme *et al.*, 1998). Daraus wurde ein eigenes Modellsystem etabliert: Bei Zusatz des Eisen-Chelators Deferoxamin mesylat (DAM) verharret der Entwicklungszyklus bei den AK, die durch Entfernen des Chelators wieder reaktiviert werden und in den aktiven Infektionszyklus eintreten (Al Younes *et al.*, 2001).

2.3 PmpD und die Adhäsion von *C. pneumoniae*

2.3.1 Adhäsion und Invasion

Die Anheftung an eukaryontische Zellen und die Infektion nicht-professionell phagozytotischer Zellen wird oft durch eine Liganden-Rezeptor Wechselwirkung vermittelt. Ein oder mehrere Liganden auf bakterieller Seite, die Adhäsine und Integrine, binden dabei an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der Zielzellen. Die An- oder Abwesenheit dieser Rezeptoren in bestimmten Geweben oder Organen kann so auch den Gewebetropismus des Erregers bestimmen (Meyer, 1999).

Ähnliches wird für die Chlamydien vermutet: Das weite Spektrum der assoziierten Krankheitsbilder und damit der Pathogenität von *C. pneumoniae* verglichen mit anderen Spezies gehen mit der Breite der Gewebespezifität einher. Abgesehen von der notwendigen Anpassung an die Mikroumgebung ist für die obligat intrazellulären Chlamydien vor allem die Fähigkeit an den jeweiligen Zelltyp anzuheften und in die Zellen eindringen zu können Voraussetzung für die Etablierung einer Infektion (Belland *et al.*, 2001; Fehlner-Gardiner *et al.*, 2002; Kuo *et al.*, 2002; Rasmussen-Lathrop *et al.*, 2000).

2.3.2 Adhäsine und Adhäsinsrezeptoren bei Chlamydien

Schon frühe Versuche deuteten darauf hin, dass Proteinkomponenten als Rezeptor-Zielstrukturen auf menschlichen Epithelzelloberflächen eine Rolle spielen. So verhinderte eine Behandlung menschlicher Zellen mit Proteasen die Chlamydieninfektion *in vitro* (Byrne und Moulder, 1978; Vretou *et al.*, 1989). Genauer konnten dem Mannose-Rezeptor sowie dem Östrogen Rezeptor-Komplex unterstützender Einfluss auf die Infektion zugewiesen werden (Mamelak *et al.*, 2001; Su *et al.*, 1996; Taraktchoglou *et al.*, 2001; Davis *et al.*, 2002).

Auf Seite der Chlamydien reduziert eine moderate Hitzeeinwirkung Anheftung und Invasion der EK. Der inhibierende Einfluss einer Inkubation mit Heparin, Heparan Sulfat, verschiedenen polykationischen Chemikalien oder einer enzymatischen Entfernung von Glykoaminoglykanen deutet auf elektrostatische Wechselwirkungen

bei der frühen Interaktion der EK mit der Wirtszelloberfläche hin (Kuo und Grayston, 1976; Zhang und Stephens, 1992; Wuppermann *et al.*, 2001; Beswick *et al.*, 2003). Für die folgenden Bindungsschritte konnte noch kein singuläres Adhäsion oder Invasin verantwortlich gemacht werden. Es gibt jedoch eine Reihe von Molekülen, die sich auf der EK-Oberfläche befinden und mit der Adhäsion in Verbindung gebracht wurden, wie etwa das Hauptmembranprotein MOMP, Hsp70 oder OmcB (Su *et al.*, 1990; Kuo *et al.*, 1996; Raulston *et al.*, 2002; Stephens *et al.*, 2001; Raulston, 1995).

2.3.3 Die Familie der polymorphen Membranproteine

In diesem Zusammenhang fällt eine weitere Gruppe chlamydialer Proteine auf, die **Polymorphen Membran-Proteine (Pmp)**. Sie wurden trotz ihrer Heterogenität auf Sequenzebene durch die Anwesenheit zahlreicher Wiederholungen zweier Motive von vier Aminosäuren (GGAI and FxxN) als eine eigene Proteingruppe klassifiziert (Everett und Hatch, 1995). Eben diese Motive könnten für die Bindung an eukaryontische Zellen verantwortlich sein, da alle bisher bekannten Proteine anderer Organismen mit mehr als einem dieser Tetraaminosäure-Motive in die Anheftung an eukaryontische Membranen bzw. deren Rezeptoren involviert sind, wie etwa das Adhäsion rOmpA (*Rickettsia* spp.) oder das auf Spermien lokalisierte Zonadhäsion (*Mus musculus*).

Da intrazelluläre Bakterien die Größe ihres Genoms auf das absolut notwendige Maß zu reduzieren suchen („Evolution durch Reduktion“) unterstreicht die massive Expansion der Pmp in *C. pneumoniae* (21 bei *C. pneumoniae* und nur 9 bei *C. trachomatis*) deren Bedeutung – eventuell auch für die Pathogenität von *C. pneumoniae*: Bei mehr als fünf Prozent des gesamten Genoms sind die Gensequenzen für die zusätzlichen Pmp für etwa 22% des größeren Genoms von *C. pneumoniae* verantwortlich (Grimwood und Stephens, 1999; Kalman *et al.*, 1999; Dobrindt und Hacker, 2001; Read *et al.*, 2000).

Aufgrund bioinformatischer Analysen wurde postuliert, dass die chlamydialen Pmp zur Familie der Autotransporter gehören und so im Zuge eines Typ V-Sekretionsmechanismus an die Bakterienoberfläche gelangen könnten (Grimwood und Stephens, 1999; Henderson und Lam, 2001).

2.3.4 Autotransporter

Autotransporter überqueren die äußere Membran (OM) selbständig, also ohne die Hilfe weiterer Transportproteine: Nach dem Erreichen des Periplasmas über die Sec-Maschinerie integriert sich die C-terminale Transportdomäne in die OM, wo sie eine Pore aus β -Faltblatt-Proteinsträngen bildet. Über diesen Translokationskanal gelangt der N-terminale Teil des Autotransporterproteins dann an die Bakterienoberfläche (Pohlner *et al.*, 1987; Henderson *et al.*, 1998).

Bei *C. trachomatis* und *C. psittaci* bzw. *C. abortus* wurden verschiedene Pmp in der Tat in isolierten OM-Komplexen nachgewiesen, die bei einer natürlichen Infektion zu einer starken Immunantwort führten (Vretou *et al.*, 2003; Tanzer *et al.*, 2001; Tanzer und Hatch, 2001; Knudsen *et al.*, 1999). Bei *C. pneumoniae* wurde die Expression aller 21 *pmp*-Gene gezeigt. Durch Variation der Anzahl bestimmter Wiederholungen im *pmp6*-Gen und das Verschieben des Leserahmens durch eine poly(G)-Sequenz im *pmp10*-Gen kommt es zu einer Diversität und Variabilität zwischen verschiedenen Isolaten und sogar einzelnen Klonen. Bei einer angenommenen Lokalisierung an der Oberfläche wäre die Variierung potentiell antigener Peptidstrukturen der Pmp im Einklang mit bekannten Strategien zur Umgehung einer effektiven adaptiven Immunantwort (Christiansen *et al.*, 1999; Grimwood *et al.*, 2001; Shirai *et al.*, 2000; Pedersen *et al.*, 2001; Rocha *et al.*, 2002). Als Autotransporter werden die Pmp entweder in die Umgebung sekretiert oder sind an der Oberfläche der Bakterienmembran lokalisiert. Bei der Größe der Familie sowie den homologen Bereiche mit anderen Adhäsinen liegt dabei ein Einfluss der Pmp auf die strukturellen und funktionellen Voraussetzungen der EK für die Interaktion mit den Wirtszellen nahe.

2.4 Zielsetzung

Entscheidende Fragen zum Lebenszyklus der Chlamydien und besonders der schwer zu kultivierbaren Spezies *C. pneumoniae* sind noch nicht geklärt. Dazu gehören die Steuerung der Differenzierungsvorgänge der EK zu den RK und umgekehrt, vor allem aber das chronische Stadium der Persistenz. Persistente Infektionen entziehen sich gängigen Behandlungsmöglichkeiten und scheinen ein Reservoir für akute Infektionen sowie für anhaltende entzündliche Prozesse darzustellen, welche ihrerseits Auslöser oder Verstärker zahlreicher Krankheiten sind. Neben den Präven-

tions- und Abwehrstrategien des unspezifischen Immunsystems wie geringer Eisen-gehalt und lokaler Entzündung gelingt es auch mit antibiotischer Behandlung nicht, persistente Infektionen mit *C. pneumoniae* zu kurieren; im Gegenteil können diese Strategien vielmehr den Übergang zum chronischen Persistenzstatus fördern. Ein besseres Verständnis der Mechanismen bei der Etablierung der Persistenz ist somit Voraussetzung für eine nachhaltige Behandlung chronischer Infektionen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Entwicklungsschritte bei Etablierung einer durch Eisenmangel induzierten Persistenz von *C. pneumoniae* auf Proteinebene mittels der 2D-Gelelektrophorese. Auch die Proteinkomposition der metabolisch aktiven RK am Ende des Lebenszyklus sollte zur Identifizierung der für diesen Entwicklungsschritt entscheidenden Faktoren analysiert werden. Von zwei Proteinen, den polymorphen Membranproteinen 6 und 21 (PmpG/I und PmpD), wurden im Rahmen dieser Studien mehrere Fragmente gefunden. Eine post-translationale Spaltung stand im Einklang mit der These, es handelte sich bei der Familie der Pmp um Autotransporter. Sequenzhomologien mit anderen Adhäsinen legen außerdem den Schluss nahe, die Pmp könnten an der Bindung von *C. pneumoniae* an nicht-phagozytotische Wirtszellen oder der Invasion beteiligt sein. Zwar konnten bereits verschiedene Moleküle und Oberflächenstrukturen mit der Aufnahme von *C. pneumoniae* in Verbindung gebracht werden. Das genaue Zusammenspiel sowie die wesentlichen Komponenten bei der Interaktion mit den Wirtszellen sind jedoch noch weitgehend unbekannt. Die Prozessierung und Lokalisierung von PmpD sollte daher näher untersucht werden, außerdem dessen mögliche biologische Funktion als Adhäsine. Schließlich wurde mit Monozyten als Zellsystem auf die unlängst publizierte Eigenschaft des rekombinanten PmpD eingegangen, Endothelzellen zur Interleukinsekretion zu stimulieren sowie ein Modell für die Rolle der typischen Aminosäuremotive vorgeschlagen.