

Marriaga-Nuñez, Bibiana¹
 Cano-Bravo, Lilia²
 Solórzano-Santos, Fortino²

Avances en la vacuna contra *Chlamydia trachomatis*

Advances in the *Chlamydia trachomatis* vaccine

Fecha de aceptación: julio 2025

Resumen

Chlamydia trachomatis (*Ct*) es una bacteria intracelular obligada, gram negativa, que se considera la principal causa de infecciones de transmisión sexual (ITS). La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que en 2020 *Ct* causó en todo el mundo alrededor de 128.5 millones de casos nuevos de ITS en personas de 15 a 49 años. En la mujer, un alto porcentaje de las infecciones por *Ct* suelen ser asintomáticas, lo cual favorece infecciones repetidas que conllevan un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica; el microambiente inflamatorio sostenido conduce a patología tubárica, con dolor crónico, embarazos ectópicos e infertilidad por daño tubárico. La frecuencia de infección por *Ct* en mujeres mexicanas oscila entre 3 y 13%.

Los programas de prevención para ITS han resultado ineficaces, particularmente con *Ct*, existe una alta prevalencia, una relativa ineficacia de los programas de detección, alta frecuencia de infecciones asintomáticas con importante morbilidad en las mujeres y sus productos de gestación. Por lo anterior, hay una necesidad urgente de elaborar estrategias de prevención con mayor grado de eficacia. La vacunación se debe considerar como una posibilidad. Hasta ahora no existen vacunas contra *Chlamydia trachomatis* que se hayan comercializado, y todas se encuentran en diferentes fases de evaluación. En este artículo se presentan algunos de los avances alcanzados.

Palabras clave: *Chlamydia trachomatis*, enfermedad pélvica inflamatoria, vacunas.

Abstract

Chlamydia trachomatis (*Ct*) is an obligate intracellular, gram-negative bacterium considered the leading cause of sexually transmitted infections (STIs). The World Health Organization (WHO) reported that in 2020, *Ct* caused approximately 128.5 million new STI cases worldwide in people aged 15 to 49 years. In women, a high percentage of *Ct* infections are often asymptomatic, favoring repeated infections that carry a higher risk of pelvic inflammatory disease. The sustained inflammatory microenvironment leads to tubal pathology, with chronic pain, ectopic pregnancies, and infertility due to tubal damage. The incidence of *Ct* infection in Mexican women ranges between 3 and 13%.

STI prevention programs have been ineffective, particularly with *Ct*. There is a high prevalence, relatively ineffective screening programs, and a high frequency of asymptomatic infections with significant morbidity in women and their unborn children. Therefore, there is an urgent need to develop more effective prevention strategies. Vaccination should be considered as a possibility. To date, no vaccines against *Chlamydia trachomatis* have been marketed, and all are in different stages of evaluation. This document presents some of the advances in vaccine development.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*, pelvic inflammatory disease, vaccines.

Introducción

Chlamydia trachomatis (*Ct*) es una bacteria intracelular obligada, gram negativa, se considera la principal causa de una infección de transmisión sexual (ITS) y ceguera infecciosa a nivel mundial. Un alto porcentaje de las mujeres infectadas por *Chlamydia* son asintomáticas o sólo experimentan sig-

nos y síntomas menores, sin embargo, otras desarrollaran salpingitis, endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), embarazo ectópico e infertilidad por factor tubárico. En hombres que sólo tienen sexo con mujeres se ha detectado 10.4% de infecciones por *Ct* en el área genital,¹ y a nivel rectal en alrededor de 5% de hombres que tienen sexo con hombres, incluido México;² es común que en los hombres

¹ Departamento de Pediatría, Hospital Jardines Alta Especialidad Médica, Guadalajara, México

² Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, México

Correspondencia: Dr. Fortino Solórzano Santos

Correo electrónico: solorzanof056@gmail.com

Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Secretaría de Salud. Calle Dr. Márquez 162, Colonia Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

ocasione uretritis y epididimitis.³ De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), *Ct* causó alrededor de 128.5 millones de casos nuevos de ITS en todo el mundo en 2020 en personas de 15 a 49 años. Dado que un alto porcentaje de las infecciones por *Ct* suelen ser asintomáticas, la bacteria puede pasar desapercibida y provocar complicaciones graves en las mujeres. Las infecciones repetidas por *Ct* se han relacionado con un mayor riesgo de EIP, que resulta de la propagación ascendente de *Ct* al tracto reproductivo superior y se caracteriza por un microambiente inflamatorio (enfermedad pélvica inflamatoria) sostenido que conduce a patología tubárica con dolor crónico, embarazos ectópicos e infertilidad tubárica.⁴ Se sospecha que desempeña un papel en la aparición del cáncer de cuello uterino.

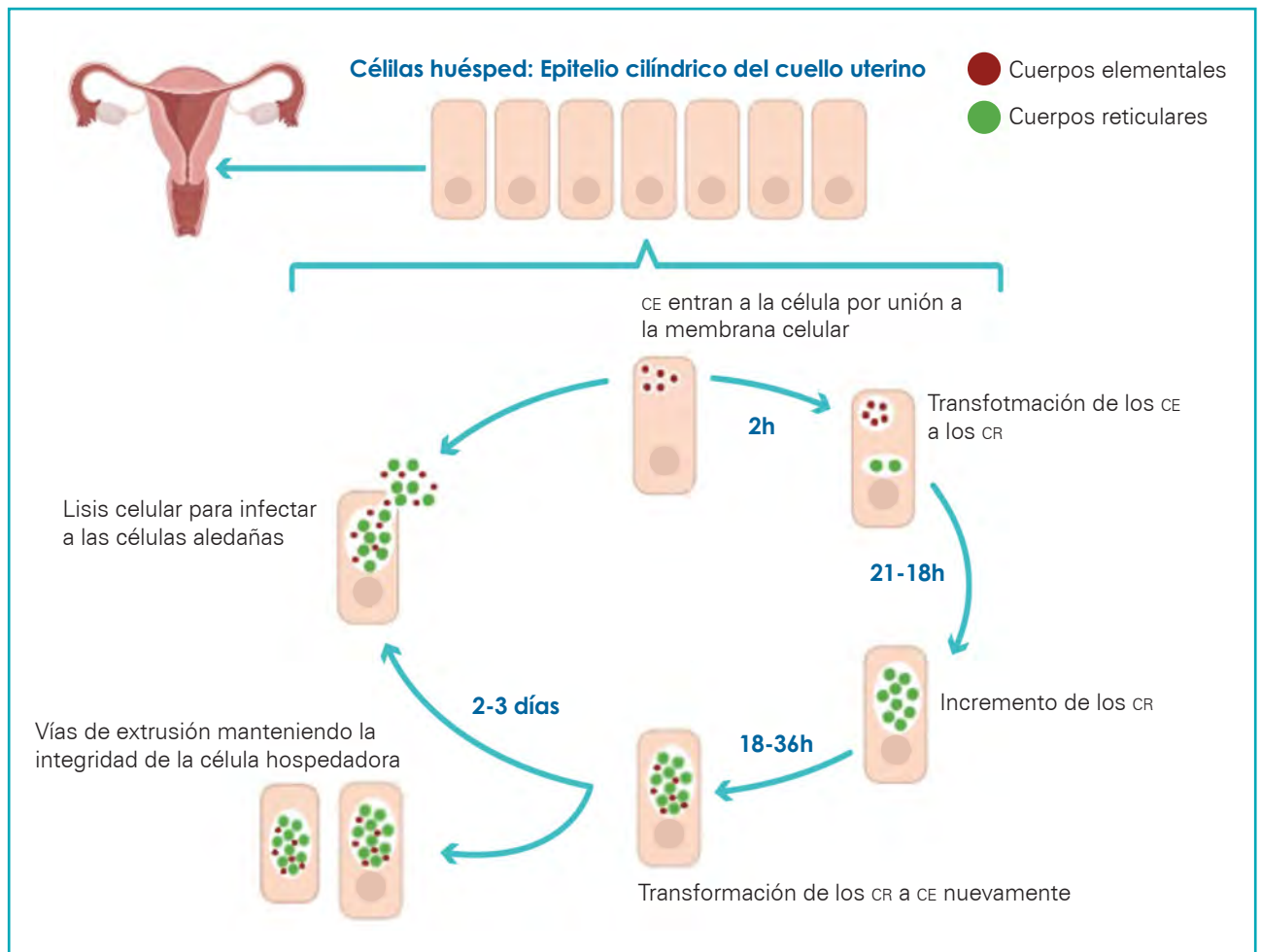
En un estudio realizado en mujeres embarazadas (12 a 24 años de edad) del estado de Morelos, México, se encontró una prevalencia de *Ct* de 12.9% (IC de 95%: 9-15) y 18.5% presentó coinfección por *vhs-2* (ORA: 3.1; IC de 95%: 1.49-6.42). Entre los factores de riesgo encontrados están el consumo frecuente de alcohol (ORA: 2.3; IC de 95%: 1.07-5.08), el uso de antibióticos en el último año (ORA: 1.9; IC de 95%: 1.06-3.39), alrededor de tres parejas sexuales a lo largo

de la vida (ORA: 0.5; IC de 95%: 0.24-0.98) y el uso de anticonceptivos hormonales (ORA: 2.2; IC de 95%: 1.08-4.34). En Tlaxcala la prevalencia fue más baja con 3.2%, en Michoacán 4.2% y en un hospital de la Ciudad de México fue de 8.5%.^{5,6}

Fundamento general

Existen 15 serovares de *C. trachomatis* clasificados en dos biovares distintos: el biovar del tracoma (serovares A-K) y el biovar del linfogranuloma venéreo (LGV) (serovares L1-L3). Los serovares A-C se asocian principalmente con el tracoma ocular, mientras que los serovares D-K suelen ser responsables de infecciones oculogenitales.⁷ Todas las especies de *Chlamydia* comparten un ciclo de desarrollo bifásico único, que alterna entre cuerpos elementales (CE) infecciosos y cuerpos reticulados (CR) replicativos. La infección comienza cuando los CE se unen a la membrana de una célula de la capa interna (epitelio) del tracto urogenital y entra en la célula; aproximadamente dos horas después, se transforma en cuerpo reticulado, crece y se divide en las siguientes horas incrementando su número, luego los CR vuelven a convertirse en CE. Dos a tres días después la célula del hospedero se rompe liberando los CE.

Figura 1. Ciclo de vida de *Chlamydia trachomatis*



Creado en <https://BioRender.com>

El fenómeno de adhesión de *Ct* es el punto inicial y principal para la invasión celular (figura 1). Inicialmente se produce la introducción de *Ct* a la célula del hospedero a través de una interacción electrostática de baja afinidad con los proteoglicanos de sulfato de heparán (HSPG), posteriormente hay un evento de reconocimiento específico caracterizado por la unión de alta afinidad a receptores definidos en la membrana de la célula del hospedero.⁸

Una vez adherida la *Ct* a la célula del hospedero, ingresa conformada en cuerpos elementales (CE) (figura 1), donde se liberan efectores preempaquetados para iniciar reordenamientos del citoesqueleto para introducir la remodelación de actina,⁹ activándose las vías de señalización del huésped.

Tras la endocitosis, múltiples CE pueden internalizarse en una misma célula, originando inclusiones individuales que posteriormente se integran a través de un proceso de fusión homotípica, lo que da lugar a una inclusión única de mayor tamaño. En el interior de estas inclusiones los CE sufren diferenciación hacia cuerpos reticulados (CR) con capacidad replicativa (figura 1)¹⁰ El proceso de diferenciación de los CR-CE está mediado por la proteína Hc1 (HCTA), una pequeña proteína similar a histonas que actúa como factor de unión en el ADN y el ARN. Esta interacción se asocia con la represión de la expresión génica *in vitro* y favorece la condensación de los nucleoides, lo que resulta en un empaquetamiento del ADN de mayor densidad en los CE en comparación con los CR.¹¹

La liberación de los CE ocurre a través de un proceso lítico que inicia con la permeabilización de la membrana de inclusión, seguida de la disrupción de la membrana nuclear y finalmente la lisis de la membrana plasmática (un mecanismo dependiente del calcio). La vía de extrusión (figura 1), un mecanismo análogo a la exocitosis, preserva la integridad de la célula huésped mediante la compresión de la membrana plasmática y la subsecuente expulsión de una inclusión completa. Las extrusiones corresponden a vesículas cargadas con *Chlamydia* que emergen por gemación a partir de células infectadas.¹²

Las bacterias intracelulares emplean un arsenal de proteínas efectoras secretadas para modular las funciones de la célula huésped y configurar su nicho intracelular. En el caso de *Chlamydia*, esto incluye una clase única de efectores: las proteínas de membrana de inclusión (Incs) que el patógeno inserta en la membrana de su vacuola. La evidencia indica que la infección natural por *Ct* puede conferir inmunidad parcial, respaldada por estudios en animales y observaciones epidemiológicas como la disminución de la prevalencia relacionada con la edad, la reducción de la carga microbiana y la concordancia de la pareja con la edad, así como la atenuación de la inmunidad relacionada con el tratamiento. Algunos estudios de modelado estiman que la primoinfección podría proporcionar alrededor de 65% de protección contra la reinfección, sin embargo, esta protección parece ser transitoria. La incapacidad para eliminar adecuadamente *Ct* del tracto reproductivo es compleja y multifactorial. Las estrategias clínicamente aplicables para la identificación temprana y precisa de la infección por *Ct* proporcionarían elementos para prescribir un tratamiento oportuno, reduciendo las complicaciones y los riesgos asociados; desafortunadamente la mayoría de las infecciones

son asintomáticas o de baja sintomatología, lo que conlleva un subdiagnóstico significativo.

A pesar de diversas medidas de control, durante décadas no se ha logrado tener las mejores estrategias para lograr una disminución y control de la diseminación de las infecciones causadas por *Ct*. Los programas a gran escala de tratamientos preventivos luego de la exposición sexual han tenido un efecto desigual, no se han logrado reducciones sostenidas en la prevalencia, generando tensión en las relaciones de pareja. Estos programas se asocian al sobretratamiento y la posible contribución de la resistencia a los antimicrobianos.¹³ El fracaso del tratamiento en una persona puede deberse a diversas razones, como el incumplimiento del paciente del régimen antibiótico con doxiciclina, las diferencias individuales en la absorción de medicamentos por las mucosas o la presencia de *Ct* heterotípicamente resistente a los antibióticos en poblaciones locales seleccionadas. Desafortunadamente, la complejidad para hacer pruebas de resistencia a los antimicrobianos para esta bacteria conduce a que se tenga muy poca información en la mayoría de los países, y no es factible conocer cuál es el efecto real del sobreuso de antibióticos de manera "preventiva" o profiláctica. En cuanto al diagnóstico, existen métodos que suelen tener una alta sensibilidad y especificidad, como los métodos tradicionales (cultivo celular, la inmunofluorescencia directa, entre otros), sin embargo, requieren mucho tiempo para su realización y reporte. Se han sugerido nuevos métodos, más rápidos (transmisión óptica extraordinaria, amplificación isotérmica mediada por asa (LAMP), amplificación por polimerasa recombinasa (RPA) y fluorescencia mejorada con metales acelerada por microondas (MAMEF)) que no están accesibles en todos los laboratorios clínicos.¹⁴ Por otra parte, se ha evaluado la detección en grupos de muestras de cada paciente por PCR, con lo que se han obtenido buenos resultados, pero no es una prueba disponible para uso general.¹⁵

Por otra parte, la detección y el tratamiento tempranos pueden dificultar el desarrollo de inmunidad protectora, aumentando la susceptibilidad a la reinfección y limitando la inmunidad de grupo, con las implicaciones poblacionales que esto conlleva.

En conjunto, debido a su alta prevalencia, la relativa ineficacia de los programas de detección, la elevada frecuencia de casos asintomáticos y la morbilidad en las mujeres, existe una necesidad urgente de elaborar otras estrategias de prevención, con mayor grado de eficacia. La vacunación se debe considerar como una posibilidad que busque una medida de mejor control para limitar las consecuencias asociadas a la infección por *Ct*. Hasta ahora no existen vacunas contra *Chlamydia trachomatis* que hayan sido comercializadas, y todas se encuentran en diferentes fases de evaluación.

Vacunas en desarrollo

Existe información a partir de modelos animales y datos epidemiológicos en humanos que sugieren que puede existir inmunidad natural hacia *Chlamydia*, ya que después de la infección inicial aparentemente se genera inmunidad parcial o completa a corto plazo, por la exposición repetida. Estudios *in vitro* muestran que *Ct* promueve la proliferación de linfocitos B y la producción de anticuerpos policlonales; en el epitelio ocular y genital infectado por *Ct* se observan

folículos linfoides ricos en linfocitos B y células plasmáticas, y en el tejido endometrial de mujeres con infección genital por *Ct* hay un aumento significativo en el número de linfocitos B y la expresión de genes vinculados al desarrollo de estos linfocitos.

Se ha encontrado que *Ct* también puede utilizar la activación inespecífica de linfocitos B para generar una respuesta inmunoevasiva. La inmunidad protectora en mujeres con infección genital por *Ct* no tratada suele requerir semanas o meses para formarse. En un estudio de cohorte prospectivo de mujeres que no habían recibido antibióticos dentro de los 60 días posteriores a tener una prueba de detección de *Ct* positiva, aproximadamente 18% de las mujeres que volvieron a la clínica para recibir tratamiento, presentaron resultados negativos tanto en el cultivo como en la PCR, lo que sugiere una resolución espontánea de la infección por *Ct*. Esta protección no es duradera ni protectora, y la resolución natural de la infección sin antibióticos puede tardar hasta 16 meses.¹⁶

Si bien los anticuerpos anti-*Ct* se pueden detectar en la mayoría de las mujeres con infección por *Ct*, su papel en la eliminación y protección del patógeno sigue siendo incierto. Los anticuerpos en las secreciones mucosas no parecen funcionar como una primera línea de defensa, ya que no limitan la propagación de la infección al tracto genital superior, o en la adquisición de la infección, independientemente del género. Se considera que una de las defensas inmunitarias del huésped más potentes contra la infección recurrente por *Ct* es la inmunidad de células T, en particular las células T CD4+ y CD8+ secretoras de IFN- γ . *C. trachomatis* puede resistir la opsonofagocitosis de los neutrófilos y su destrucción por el factor de actividad similar a la proteasa (CPAF), que suprime los estallidos oxidativos, interfiere con la activación mediada por sustancias químicas y previene la formación de la trampa extracelular de neutrófilos (NET).

En estudios murinos los anticuerpos parecen tener un papel de apoyo en la protección contra la reinfección por *Ct*, lo cual se aplica sólo cuando los anticuerpos se dirigen hacia sus proteínas de la membrana externa (como la proteína principal de la membrana externa [MOMP]). Los estudios preclínicos de la vacuna *Ct* basada en proteínas se han centrado en la proteína MOMP; esto se debe a su naturaleza inmunodominante. Los anticuerpos MOMP tienden a ser específicos del serotipo, lo que dificulta la protección contra todos los serotipos de *Ct* con una sola vacuna y proporcionan sólo una protección parcial contra las infecciones urogenitales. La inmunización con MOMP nativa purificada produjo una protección robusta tras la inoculación secundaria, en comparación con MOMP purificada de forma recombinante, lo que complica la producción comercial de una vacuna.¹⁷

Se están evaluando candidatos a vacuna en pruebas preclínicas y ensayos clínicos; la vacuna CTH522 se basa en una proteína de la membrana externa de *Ct*. En los ensayos de fase I (35 mujeres y 46 hombres evaluados) con el candidato a vacuna CTH522 (peptómeros de la proteína MOMP), adyuvado con liposomas de CAF01 o hidróxido de aluminio y CTH522 adyuvado con CAF09b se encontró que las vacunas adyuvadas y no adyuvadas son seguras y generan anticuerpos sistémicos (inmunoglobulina G) y mucosos (inmunoglobulina A).^{18,19} Los investigadores consideran ciertas

limitantes o retos para la fase II, ya que se considera que se requiere un alto número de participantes para determinar su eficacia. Lo anterior ha conducido a que todavía no haya ninguna vacuna disponible públicamente, y se necesita un esfuerzo continuo en pruebas preclínicas con modelos animales adecuados. No todos los modelos animales han sido adecuados y las respuestas en algunas especies es muy diferente a la que presenta el humano. Esto ha llevado a que se tengan que explorar otros factores que mejoren la protección.

En un modelo porcino exógamo preexpuesto a *C. suis*, se evaluó la inmunogenicidad de un candidato a vacuna *Ct* (factor de actividad similar a la proteasa de clamidia (CPAF) adyuvado con TRIADJ) utilizando varias estrategias de vacunación y vías de administración. Al evaluar la respuesta inmunitaria humoral y celular (puede inducir una secreción robusta de IFN- γ por las células T CD4), se encontró que el candidato es altamente inmunogénico cuando se administra dos veces por vía intramuscular, seguida de dos dosis intranasales.

Utilizando el mismo régimen de vacunación, se evaluó a otro candidato (CPAF adyuvado con el agonista STING (estimulador de genes de interferón) c-di-AMP, se obtuvieron niveles significativamente más altos de Igg específica de antígeno, respuestas citotóxicas CD8 y respuestas Th1 y Th17. La serina proteasa CPAF es secretada por *Ct* en el citoplasma de la célula huésped, donde parece modular diversas funciones (bloqueo de la translocación nuclear p65 de NF- κ B). La c-di-AMP combinada con CPAF también ha mostrado resultados prometedores en ratones frente a la exposición intravaginal con *Chlamydia muridarum* (*Cm*).

Considerando que el CPAF no está asociado con los cuerpos elementales infecciosos, sino que se secreta en el citosol del hospedero, los anticuerpos anti-CPAF pueden no afectar directamente la capacidad de *Chlamydia* para infectar las células huésped. Por tanto, los anticuerpos anti-CPAF podrían no ser capaces de proporcionar protección contra la infección por *Ct*. La vacuna candidata CPAF/c-di-AMP parece inmunogénica con una respuesta sistémica mediada por células de bajo nivel y respuestas inmunes humorales robustas.²⁰ Otros mecanismos efectores de los anticuerpos anti-CPAF, como la presentación de antígenos mediada por Fc y la fagocitosis o la activación del complemento, quizá podrían adicionar una mejora de las respuestas celulares, pero esto no ha sido explorado de manera contundente. Se requieren más estudios para conocer si con esto se podría tener un candidato a vacuna.

En el interés de conocer si la utilización de otras vías de administración diferentes a la intramuscular o subcutánea se pueden usar para la administración de vacunas contra *Chlamydia*, en un estudio reciente se exploró la vía nasal y ocular para conocer la respuesta inmunogénica utilizando pequeñas partículas similares a virus (VLP) de bacteriófagos de ARN. La inmunización nasal, en particular, puede potenciar la producción local de inmunoglobulina A (IGA) para diversos tipos de vacunas. Se utilizaron dos vacunas de bacteriófagos modelo para la investigación: partículas similares a virus (VLP) del bacteriófago MS2 que muestran de forma recombinante un péptido corto y conservado de la proteína principal de la membrana externa de *Ct* (MS2) y VLP del bacteriófago Q β que muestran oxiconona mediante conjugación

química ($Q\beta$) en ratones BALB/c. La inmunización intranasal y periocular provocó respuestas robustas de IgA mucosa y sistémica para MS2 y $Q\beta$. La inducción intramuscular seguida de refuerzos intranasales o periorbitales generó amplias respuestas de anticuerpos y aumentó los títulos de anticuerpos particularmente a nivel ocular y vaginal. Los resultados parecen prometedores.²¹

Ct utiliza múltiples estrategias a lo largo de su ciclo de desarrollo para asegurar la producción de progenie infecciosa, por lo que se han producido grandes avances en el conocimiento de su patogenicidad y virulencia, explorando diversos aspectos genómicos de la bacteria; sin embargo, el desarrollo de vacunas específicas contra la clamidia se ha dificultado ante la falta de un sistema de transformación genética para generar mutantes génicos. La secuenciación genómica y las herramientas genéticas han permitido avances en la exploración de otras dianas para vacunas contra *Ct*.²² Existen proyectos de vacunas centradas en proteínas de membrana expuestas a la superficie, como PMPD y PMPG;

en algunos otros se han utilizado efectores secretados por T3SS recombinantes (TARF, CPAF y COPB) en modelos murinos. La identificación de nuevas dianas inmunológicas es prometedora, sin embargo, todavía se requiere los ensayos en humanos. Es un verdadero reto identificar el sitio de su ciclo celular que se pueda afectar en mayor proporción, tanto en la fase de desarrollo intracelular como en las etapas tempranas de adhesión e invasión, junto con los mecanismos patogénicos de extrusión y persistencia de *Ct* para evitar su eliminación y propagar la infección.²³

Muchos de los avances en el conocimiento de aspectos patogénicos y de virulencia, de la búsqueda de nuevas dianas inmunológicas, del conocimiento de los sitios de acción y respuesta inmunológica y las experiencias con los candidatos a vacuna existentes hacen prometedor que a mediano plazo se pueda contar con una vacuna eficaz y segura que ayudará a reducir el espectro de enfermedad y las complicaciones causadas por *Chlamydia trachomatis*.

Referencias

1. Aaron, K.J., Gaydos, C.A., Hook E.W. 3rd, Chernesky, M., Moncada, J., Taylor, S.N., Wiesenfeld, H.C., Mayer, K.H., Golden, M.R., Boutwell, A. y Van Der Pol, B., "Chlamydia and gonorrhea infections in genital and extragenital samples among men and women", *Sex Transm Dis*, 2025. doi: 10.1097/OLQ.0000000000002154.
2. Sánchez Navarro, J.P., Barriga Angulo, G., Mata Marín, J.A., Rodríguez Evaristo, M., Padilla Noguera, P.E. y Gaytán Martínez, J.E., "High prevalence of asymptomatic STIS in MSM PWH in a male HIV clinic in Mexico City", *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2025, 24: 23259582251321039.
3. McCullough, A., Huang, S. y Weber, M.M., "Pathogenicity and virulence of *Chlamydia trachomatis*: insights into host interactions, immune evasion, and intracellular survival", *Virulence*, 2025, 16 (1): 2503423.
4. Den Heijer, C.D.J., Hoebe, C.J.P.A., Driessen, J.H.M., Wolffs, P., Van den Broek, I.V.F., Hoenderboom, B.M., Williams, R., De Vries, F. y Dukers-Muijers, N.H.T.M., "Chlamydia trachomatis and the risk of pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy, and female infertility: a retrospective cohort study among primary care patients", *Clin Infect Dis*, 2019, 69 (9): 1517-1525. Errata en: *Clin Infect Dis*, 2020, 70 (11): 2459.
5. Muñoz-Salgado, J.C., Hurtado-Arroyo, R.B., García-Cisneros, S., Olamendi-Portugal, M., Sánchez-Aleman, M.A., Vergara-Ortega, D.N. y Herrera-Ortiz, A., "Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and associated factors in pregnant adolescent and young adult females from Morelos, Mexico: a cross-sectional study", *Int J STD AIDS*, 2025, 36 (9): 705-711.
6. Escobedo-Guerra, M.R., López-Hurtado, M., Gutiérrez-Trujillo, R. y Guerra-Infante, F.M., "Prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en mujeres del Hospital General de Zona No. 29", *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2021, 59 (4): 281-289.
7. O'Connell, C.M. y Ferone, M.E., "Chlamydia trachomatis genital infections", *Microb Cell*, 2016, 3 (9): 390-403.
8. Elwell, C., Mirrashidi, K. y Engel, J., "Chlamydia cell biology and pathogenesis", *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14 (6): 385-400.
9. Stallmann, S. y Hegemann, J.H., "The *Chlamydia trachomatis* Ctad1 invasin exploits the human integrin β 1 receptor for host cell entry", *Cell Microbiol*, 2016, 1 (5): 761-775.
10. Ridderhof, J.C. y Barnes, R.C., "Fusión de inclusiones tras la superinfección de células HeLa con dos serovares de *Chlamydia trachomatis*", *Infect Immun*, 1989, 57, 3189-3193.
11. Hackstadt, T., Baehr, W. y Ying, Y., "Chlamydia trachomatis developmentally regulated protein is homologous to eukaryotic histone H1", *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88 (9): 3937-3941.
12. Hybiske, K. y Stephens, R.S., "Mechanisms of host cell exit by the intracellular bacterium *Chlamydia*", *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 (27): 11430-1435.
13. Huang, S., Carnevale, C., Neu, N., Klein, J., Quigee, D., Pérez, E., Burrell, L., Meyers, K., McLean, J., Sobieszczyk, M.E., Castor, D. y Zucker, J., "Implementation of doxy-PEP in a diverse sexual health program in Northern Manhattan: the Doxy-Care Study", *Am J Public Health*, 2025: e1-e5.
14. Dong, S., Duval, M.X., Do, T.D., Ho, J., Abdallah, O., White, M.R., Johnson, J.C., Meda, C. y Schoenbrunner, N., "A rapid multiplex LAMP assay for point-of-care detection of CT, NG, TV, and fluoroquinolone resistance in NG", *bioRxiv*, 2025: 2025.07.24.666671.
15. Narváez, S., Arnalda, N., López, M., Vergara, A., Guilera, V., Chivite, I., García-Hernández, D., González-Cordón, A., Riera-Monroig, J., Fuertes, I., Mallolas, J., Blanco, J.L. y Bosch, J., "Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* by PCR in a sample pool (urine, rectum and pharynx) in asymptomatic patients at risk of sexually transmitted infections", *Enferm Infecc Microbiol Clin (Inglaterra)*, 2025, 43 (7): 374-377.
16. Geisler, W.M., Wang, C., Morrison, S.G., et al., "The natural history of untreated *Chlamydia trachomatis* infection in the interval between screening and returning for treatment", *Sex Transm Dis*, 2008, 35 (2): 119-123.
17. Sun, G., Pal, S., Weiland, J. et al., "Protection against an intranasal challenge by vaccines formulated with native

- and recombinant preparations of the *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein", *Vaccine*, 2009, 27 (36): 5020-5025.
18. Phillips, S., Quigley, B.L. y Timms, P., "Seventy years of chlamydia vaccine research: limitations of the past and directions for the future", *Front Microbiol*, 2019, 10: 433459.
 19. Pollock, K.M., Borges, Á.H., Cheeseman, H.M. *et al.*, "An investigation of trachoma vaccine regimens by the chlamydia vaccine c_{TH}522 administered with cationic liposomes in healthy adults (CHLM-02): a phase 1, double-blind trial", *Lancet Infect Dis*, 2024, 24 (8): 829-844.
 20. Bettin, L., Stadler, M., Unterweger, C., Dippel, M., Harris, J.M., Buzanich-Ladinig, A., Poston, T.B., Darville, T. y Käser, T., "A cyclic-di-AMP adjuvanted CPAF protein vaccine is immunogenic in swine, but it fails to reduce genital *Chlamydia trachomatis* burden", *Vaccines* (Basilea), 2025, 13 (5): 468.
 21. Jamus, A.N., Wilton, Z.E.R., Armijo, S.D., Flanagan, J., Romano, I.G., Core, S.B. y Frieze, K.M., "Nasal and ocular immunization with bacteriophage virus-like particle vaccines elicits distinct systemic and mucosal antibody profiles", *Vaccines* (Basilea), 2025, 13 (8): 829.
 22. Babu Sait, M.R., Jachmann, L.H., Türköz, G., Milivojevic, M., Llorente-Sáez, C., Dhanjal, S. *et al.*, "Genome-wide identification of modulators of *Chlamydia trachomatis* parasitophorous vacuole stability highlights an important role for sphingolipid supply", *PLoS Biol*, 2025, 23 (8): e3003297.
 23. McCullough, A., Huang, S. y Weber, M.M., "Pathogenicity and virulence of *Chlamydia trachomatis*: insights into host interactions, immune evasion, and intracellular survival", *Virulence*, 2025, 16 (1): 2503423.