

Mirja Puolakkainen, Matti Lehtinen ja Jorma Paavonen

Chlamydia trachomatis ja gynekologiset syövät

Monet mikrobit liittyvät syövän kehittymiseen. *Chlamydia trachomatis* -bakteerin osuutta gynekologisten syöpien, erityisesti kohdunkaula- ja munasarjasyövän, kehittymisessä selittävät infektiioon liittyvä krooninen tulehdus, immuuniväistö ja yhteisvaikutus muiden genitaalialueen taudinaiheuttajien kanssa. *C. trachomatis* on yleinen seksiteitse leviävä bakteeri. Sen aiheuttamat infektiot ja infektioiden komplikaatiot vaikuttavat haitallisesti naisten lisääntymisterveyteen. Klamydiainfektion yleisyyden takia on tärkeää selvittää genitaalialueen syövän ja infektion yhteyden luonnetta mahdollisesti tarvittavien torjuntastrategioiden kehittämiseksi ja siten naisten terveyden parantamiseksi.

Arviolta 13 % syöivistä liittyy mikrobi-infektioihin (1). *C. trachomatis* on yleinen seksiteitse leviävä bakteeri. Epidemiologiset pitkittäistutkimukset viittaavat siihen, että sairastettu infektio voi lisätä tiettyjen gynekologisten syöpien, kuten kohdunkaulasyövän, munasarjasyövän ja kohdunrunkosyövän riskiä (2–5). Tätä tukevat lukuisat in vitro -tutkimushavainnot (**TAULUKKO**).

Klamydiainfektio on usein oireeton, erityisesti naisilla, ja sairastettu infektio voi johtaa vakaviin komplikaatioihin, kuten sisäsyntyntulehdukseen (pelvic inflammatory disease, PID), kohdunulkoiseen raskauteen ja munanjohdinperäiseen hedelmättömyyteen. *C. trachomatis* -infektion ja genitaalialueen syöpien syysuhteen selviäminen korostaisi entisestään klamydian torjunnan merkitystä.

Klamydiainfektion epidemiologia

C. trachomatis on maailmanlaajuisesti tavallisin bakteeri, joka aiheuttaa seksiteitse tarttuvan infektion. Sen arvioidaan aiheuttavan vuosittain noin 129 miljoonaa uutta tartuntaa (6). Suomessa eniten tapauksia todetaan nuorilla naisilla, erityisesti 15–24-vuotiailla (7). Tartunnan riskiä lisäävät varhainen sukupuolielämän aloitus, runsas seksikumppanien määrä ja muu kuin

kondomiehkäisy. Jopa 80 % tartunnan saaneista naisista on oireettomia, mikä lisää tartuttamisriskiä. Oireeton infektio voi jäädä hoitamatta, mikä puolestaan lisää pitkäkestoisen (persistoivan) infektion ja komplikaatioiden vaaraa. Klamydiainfektioiden komplikaatiot ovat merkittävä kansanterveydellinen ongelma.

Infektion patogeneesi

C. trachomatis on soluissa lisääntyvä bakteeri, jonka genomi on pieni (noin 1 000 kiloemästä). Sen kannat jaetaan ulkomembraanin proteiinia (ompA) koodaavan geenin sekvenssin perusteella genotyyppeihin A–L, joista tyypit D–K liittyvät urogenitaali-infektioihin. Ulkomembraaniproteiini ompA sitoutuu elektros-taattisten voimien avulla solun pinnan heparaanisulfaattiproteoglykaaniin ja huonommin tunnettuihin reseptorimolekyyleihin. Bakteerin kohdesoluja ovat lieriöepiteelin solut, jotka reunustavat muun muassa kohdun sisäpintaa. Kohdunnapukan alueella lieriöepiteeli muuttuu kerrostuneeksi levyepiteeliksi, mutta nuorilla naisilla lieriöepiteeli voi ulottua kohdun ulkosuun ektopiaksi, mikä lisää alttiutta tartunnalle.

C. trachomatiksella on ainutlaatuinen kaksivaiheinen elinkierto, jossa vuorottelevat

TAULUKKO. *Chlamydia trachomatis* -infektion mahdollisia karsinogeenisiä mekanismeja.

Karsinogeneesin mekanismi	<i>C. trachomatis</i> -infektion seuraus
Krooninen tulehdus	Pitkäkestoisena (persistoivana) johtaa krooniseen tulehdukseen, joka lisää syöpäriskiä DNA-vaurioiden ja proliferaation kautta
Apoptoosin estäminen	Estää infektoituneiden solujen ohjelmoitunutta solukuolemaa vähentämällä kaspasiaktivaatiota ja mitokondrioiden sytokromi C:n vapautumista, mikä voi johtaa vaurioituneiden solujen lisääntymiseen
DNA-vaurio ja geneettinen epävakaus	Lisää vapaiden radikaalien ja reaktiivisten happiyhdisteiden tuotantoa sekä estää DNA-vaurioiden korjausmekanismeja, mikä johtaa isäntäsolujen geneettiseen epävakauteen
Sytokineesin häiriöt	Häiritsee solujen jakautumista ja aiheuttaa monitumaisten solujen muodostumista
Kasvaimen vaimentajageenien toiminnan heikentyminen	Heikentää kasvaimen vaimentajageenien, kuten polymeraasi beetan ja <i>p53:n</i> toimintaa
Epiteeli-mesenkyymitransitio (EMT)	Ohjaa epiteelisolujen muuntumista mesenkymaalisiksi soluiksi, mikä on ominaista syöpäsoluille
Epigeneettinen CpG-metylaatio ja kantasolujen kaltaisten solujen muodostuminen	Kroonisena voi lisätä CpG-metylaatiota ja johtaa solujen muuttumiseen kantasolujen kaltaisiksi, mikä lisää munanjohtimien epiteelivaurioita
Immuunipuolustuksen välttäminen	Bakteerin solunsisäinen kasvutapa suojaa sitä immuunipuolustukselta, ja sen erittämät proteiinit voivat säädellä immuunivastetta
Matriksin metalloproteiinaasin (MMP) induktio	Voi lisätä MMP-entsyymien ilmentymistä, mikä edistää kasvaimen invaasiota hajottamalla soluväliainetta
Mikrobiston muutokset	Muuttaa kohde-elinten mikrobistoa, mikä voi osaltaan edistää pahanlaatuistumisprosessia

solunulkoinen, tartuttamiskykyinen muoto (elementary body, EB) ja solunsisäinen lisääntyvä muoto (reticulate body, RB). Päästyään isännän lieriöepiteelin soluihin EB-muoto muuntuu RB:ksi ja alkaa jakautua bakteerien tapaan solunsisäisessä endosytoosirakkulassa, klamydiainklusiossa, joka selektiivisesti estää fuusion solun lysosomien kanssa. Sen sijaan klamydiainklusioon kanssa fuusioituvat ravinteita ja energiaa bakteerille tuovat solunsisäiset rakkulat. Replikaation jälkeen RB:t muuttuvat takaisin EB:iksi, jotka vapautuvat soluista limakalvoeritteeseen infektoimaan viereisiä epiteelisoluja ja siirtyvät limakalvokontaktissa eritteiden kautta tartuttamaan seksikumppaneita. Joskus bakteerit eivät muunnu infektiiviseen muotoon vaan jäävät soluun epätavallisessa, pitkäkestoisessa muodossa. Tämä muoto ei lisäännä ja on siten infektion hoitoon yleisesti käytetyn bakteriostaattisen mikrobilääkehoidon tavoittamattomissa.

Pitkäkestoiset *C. trachomatis* -muodot voivat ilmentää autoimmunteettireaktioissa tärkeitä proteiineja, esimerkiksi bakteereille ja soluille samankaltaisia stressiproteiineja (muun muassa Hsp60). Vaikka infektio yleensä paranee hoi-

dolla, tulehdustila voi jatkua, ja sen kannalta tärkeitä epätavallisia klamydiamuotoja saattaa persistoida infektoituneissa soluissa pitkäänkin (8).

C. trachomatis aiheuttaa naisille virtsaputki- ja kohdunkaulatulehduksia, joista hoidotta 10–15 % etenee sisäsynnyttimiin (9). PID aiheuttaa tulehdusreaktion kohdun limakalvossa, munanjohtimissa ja vatsakalvossa. Tämä ilmenee alavatsakipuna ja vuotohäiriönä mutta voi olla myös oireeton. Munanjohtimien tulehdus voi johtaa arpeutumiseen ja niiden toiminnan heikentymiseen, mikä voi johtaa munanjohdinperäiseen lapsettomuuteen (9).

Kohdunkaulasyöpä

Kohdunkaulasyöpä on maailmanlaajuisesti naisten neljänneksi yleisin syöpä. Uusia tapauksia todetaan vuosittain noin 660 000 (10). Joukkotarkastusten ansiosta tapausmäärä on Suomessa ollut varsin vähäinen (noin 190 tapausta vuosittain), mutta kohdunkaulasyöpää ja sen esiasteita tavataan nuoremmassa ikäryhmässä yhä enemmän (11). Ihmisen suuren riskin papilloomavirusinfektio (HPV, etenkin HVP16 ja HPV18) on kohdunkaulasyövän ensisijainen

etiologinen tekijä. On kuitenkin epidemiologista näyttöä, että myös klamydiainfektio on kohdunkaulasyövän riskitekijä.

Pohjoismaisiin seerumipankkeihin ja syöpärekistereihin perustuvissa pitkittäistutkimuksissa saatiin ensimmäiset havainnot sairastetun klamydiainfektion ja kohdunkaulasyövän välisestä yhteydestä jo yli 20 vuotta sitten (2,3). Altistuminen useille eri genotyypeille lisäsi kohdunkaulasyövän riskiä, mutta G-tyypin *C. trachomatis*-infektioon liittyvän vahvasti kohdunkaulasyöpään (4). Myös väestöpohjaisessa etenevässä tutkimuksessa osoitettiin, että aiempi, PCR-menetelmällä todettu *C. trachomatis*-infektio lisäsi invasiivisen kohdunkaulasyövän riskiä (5).

HPV-infektion riskiä lisäävien tekijöiden joukossa klamydiainfektio on tunnistettu itsenäiseksi kohdunkaulasyövän keskivaikean ja vaikean esiasteen (CIN2 ja CIN3) kehittymisen riskitekijäksi (12). Laajassa kohorttitutkimuksessa havaittiin lyhyen ajan kuluessa sairastettujen, lähes samanaikaisten HPV18- ja *C. trachomatis*-infektioiden lisäävän kohdunkaulan pahanlaatuisten solumuutosten riskin 28-kertaiseksi (13). Yhtäaikainen infektio voi johtaa immuunipuolustuksen paikalliseen pettämiseen (14). Havainto on biologisesti mielekäs, sillä molemmat infektoivat erityisesti endoservikaalisia lieriöepiteelin soluja.

Useat meta-analyysit osoittavat, että klamydiainfektion sairastaneiden naisten riski sairastua kohdunkaulasyöpään, erityisesti levyepiteelikarsinoomaan, on merkittävästi lisääntynyt (12,15–17). Nämä havainnot viittaavat siihen, että bakteeri on osallisena kohdunkaulan karsinogeneesissä, joko itsenäisesti tai yhdessä HPV:n kanssa (13,18). Klamydiainfektio saattaa lisätä kohdunkaulasyövän riskiä lisäämällä alttiutta HPV-infektioille, edistämällä HPV:n persistoimista ja estämällä HPV-infektion paranemista (12,17). Klamydiainfektio vaurioittaa kohdunkaulan epiteeliä, häiritsee epiteelisolukon toimintaa ja mahdollistaa HPV:n pääsyn basaaliisiin epiteelisoluihin (8). Klamydiainfektio voi estää ohjelmoitunutta solukuolemaa ja muuntaa isännän immuunivastetta, mikä voi edistää HPV-infektiota ja sen persistoimista. Lisäksi *C. trachomatis*-infektioon liittyvä

krooninen tulehdus voi aktivoida onkogeenisia signaalireittejä, kuten NF-κB-reittiä, mikä edistää solujen proliferaatiota (19). Klamydiainfektioon liittyvä tulehdus voi niin ikään edistää HPV:n integroitumista isäntäsolun genomiin. Molekyyli- ja solutasolla HPV:n ja *C. trachomatis*-yhteisvaikutuksista syövän synnyssä vaativat vielä lisätutkimuksia (TAULUKKO).

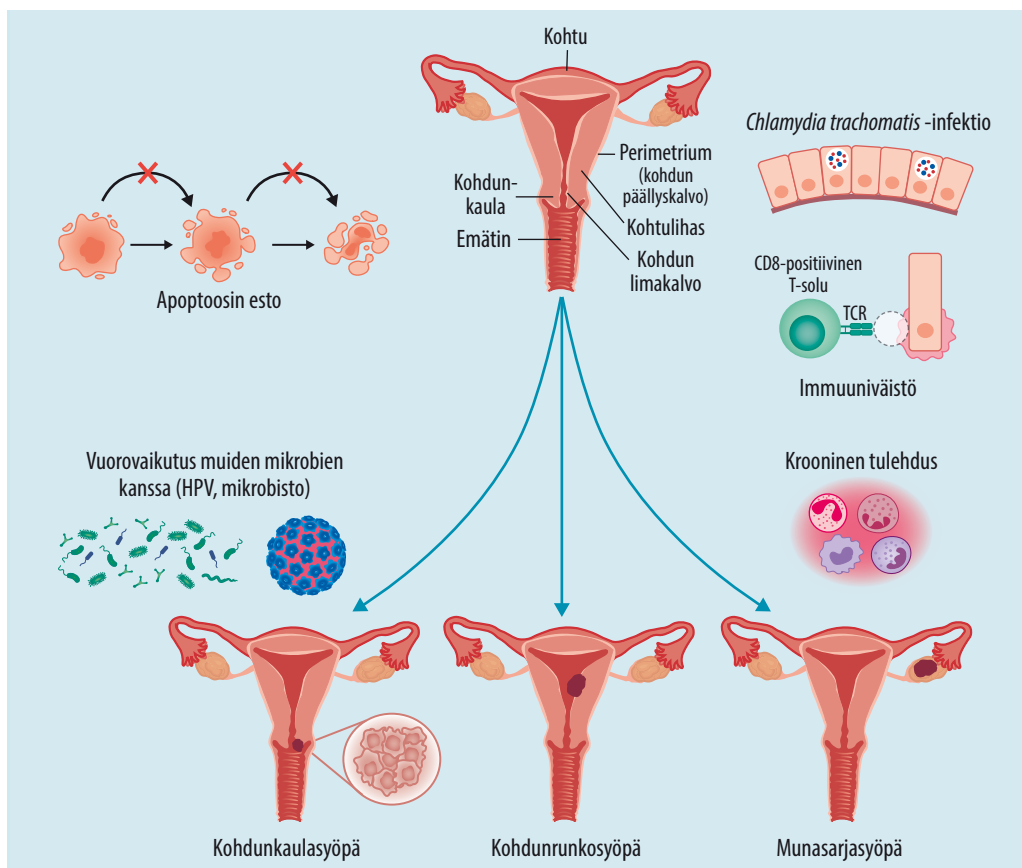
Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on naisten kahdeksanneksi tavallisin syöpä ja tappavin gynekologinen syöpä. Suomessa tapauksia todetaan vuosittain noin 550 (20). Munasarjasyöpään sairastuneiden naisten viiden vuoden elossaolo-osuus on Pohjoismaissa 40–50 % (20). Tauti diagnosoidaan usein myöhäisessä vaiheessa, koska sen oireet ovat epämääräisiä eikä tehokkaita seulontamenetelmiä ole. Vaikka munasarjasyövän etiologia tunnetaan huonosti, kroonista tulehdusta epäillään riskitekijäksi.

Yli 90 % munasarjasyövästä on epiteliaalisia, ja näistä 70 % on seroosisia syöpiä. Näiden pääasiallinen alkuperä on munanjohtimien epiteelissä, josta solujen arvellaan irtoavan ja tarttuvan munasarjan pintaan (21). *C. trachomatis*-infektio aiheuttaa PID:n, joka ilmenee munanjohtimien ja munasarjojen tulehdusena (9). Useat tutkimukset ovatkin korostaneet PID:n osuutta epiteliaalisen munasarjasyövän patogeenisissä (22,23).

Epidemiologisten tutkimuksien tulokset klamydiainfektion ja epiteliaalisen munasarjasyövän välisestä yhteydestä ovat olleet ristiriitaisia. Monet seroepidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet lisääntyneen munasarjasyövän riskin naisilla, joilla on ollut serologisesti diagnosoitu klamydiainfektio (24–27). Toisaalta kaikissa tutkimuksissa ei havaittu merkittävää yhteyttä klamydiavasta-aineiden ja munasarjasyövän riskin välillä (22). Erot tuloksissa saattavat johtua eroista tutkimusasetelmissa, väestössä tai menetelmissä, joilla *C. trachomatis*-infektion altistus on osoitettu.

Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat kuitenkin siihen, että *C. trachomatis*-infektio saattaa vaikuttaa epiteliaalisen munasarjasyövän kehitykseen.



KUVA. *Chlamydia trachomatis* -infektion yhteys genitaalialueen syöpiin.

tymiseen krooniseen tulehdukseen ja immuunipuolustuksen välttämiseen liittyvien mekanismien kautta.

Kohdunrunkosyöpä

Klamydiainfektion yhteyttä kohdunrunkosyöpään on tutkittu vähemmän kuin sen mahdollista osaa kohdunkaula- ja munasarjasyövässä (28). On kuitenkin mahdollista, että infektio voisi edistää karsinogeneesiä samojen mekanismien (krooninen tulehdus ja immuunijärjestelmän muuntaminen) kautta kuin muissa genitaalialueen syövässä. Vaikka kohdunrunkosyöpä on totunnaisesti yhdistetty postmenopausaalisiiin naisiin, sen esiintyvyys lisääntyy maailmanlaajuisesti ylipainon ja metabolisen oireyhtymän yleistessä myös fertiili-ikäisillä naisilla, mikä aiheuttaa merkittäviä haasteita lisääntymisterveydelle (29).

Karsinogeneesin mahdollisia mekanisme

Solunsisäisen kasvutapansa ansiosta *C. trachomatis* -bakteeri on suojassa monilta isännän vasteilta. Infektion aikana bakteerin tuottamat proteiinit kulkeutuvat isäntäsolun solulimaan ja vaikuttavat siellä solun toimintaan. Vaikka yhteys genitaalialueen syöpien ja klamydiainfektion välillä on osoitettu, syy-yhteyden mekanismit vaativat lisätutkimuksia. Monet solu- ja molekyyli-tason havainnot kuitenkin tukevat *C. trachomatis* -infektion yhteyttä syöpiin, joko yhdessä HPV:n kanssa tai ilman sitä (**TAULUKKO**). Näillä infektiolla on yhteisiä riskitekijöitä, joten HPV ja *C. trachomatis* tavataan usein samoilla henkilöillä, yhtäaikaan.

C. trachomatis -bakteerin erittämät proteiinit voivat estää infektoituneiden solujen ohjelmointunutta solukuolemaa. Infektion on todettu

vähentävän kaspaasiaktivaatiota ja mitokondrioiden sytokromi C:n vapautumista ja siten estävän infektoituneiden solujen ohjelmoitunutta solukuolemaa (30). Tämä voi johtaa vaurioituneiden solujen lisääntymiseen. Lisäksi bakteeri vaurioittaa isäntäsolun DNA:ta lisäämällä vapaiden radikaalien ja reaktiivisten happiyhdisteiden tuotantoa ja toisaalta estää DNA-vaurioiden korjausmekanismeja, mikä johtaa isäntäsolujen geneettiseen epävakauteen (31,32). Sytokineesin eli solujen erilleen kuroutumisen häiriytyminen infektion aikana johtaa monitumallisten solujen ilmaantumiseen (33). Soluviljelmässä infektio aiheuttaa DNA-vaurioita ja solujen vaurionkorjausmekanismien häiriöitä, esimerkiksi kasvaimen vaimentajageenien polymeerasi beetan ja p53:n toiminnan heikentymistä (34,35).

C. trachomatis voi indusoida matriksin metalloproteiinaasien (MMP) ilmentymistä (36). Nämä entsyymit hajottavat soluväliainetta ja edistävät kasvaimen invaasiota. *C. trachomatis* -infektio ohjaa epiteeliaalisten solujen muuntumista mesenkymaalisten solujen kaltaiseksi (epiteeli-mesenkymyitransitio), mikä on ominaista kasvainsoluille (37). Myös kudoksia muistuttavissa munanjohtimen viljelmissä krooninen klamydiainfektio edistää solujen muuttumista kantasolujen kaltaiseksi ja suosii ikään liittyvää epigeneettistä CpG-metylaatiota, joka johtaa munanjohtimien epiteelivaurioihin (38). Nämä solutason mekanismit selittävät hyvin klamydiainfektion osuutta karsinogeneesissä (KUVA).

C. trachomatis -bakteeri pystyy lisäksi välttämään isännän immuunipuolustusta. Bakteerin solunsisäinen kasvutapa suojaa kiertäviltä vasta-aineilta, ja bakteerin isäntäsoluun erittämät proteiinit voivat säädellä immuunivastetta ja muunnella solujen sytokiinituotantoa (39). Yksilölliset erot tulehdusenvälittäjäaineiden geeneissä säätelevät puolustusreaktion voimakkuutta ja vaikuttavat klamydiainfektion taudinkuvaan (40). Tulehdusreaktiota suosivat interleukiini 10:n (IL-10), tuumorinekroositekijän (TNF) ja gammainterferonin (IFN- γ) geenimuodot altistivat vakavalle kudolvauriolle (40). IFN- γ :llä on merkittävä osuus infektion rajoittamisessa. Se stimuloi soluvälitteistä im-

Ydinasiat

- » *Chlamydia trachomatis* on tavallinen seksiteitse tarttuva infektio, ja Suomessa todetaan vuosittain noin 17 000 tartuntaa.
- » *C. trachomatis* -infektio voi lisätä gynekologisten syöpien riskiä.
- » Monet solutason mekanismit selittävät hyvin *C. trachomatis* -infektion roolia karsinogeneesissä.
- » Kohdunkaulan karsinogeneesissä *C. trachomatis* voi olla osallisena joko itsenäisesti tai yhdessä HPV:n kanssa.

muneettia aktivoimalla tappaja-T-soluja tuhoamaan *C. trachomatis* -bakteerin infektoimia soluja. Lisäksi se vähentää *C. trachomatikselle* tarpeellisen tryptofaanin määrää soluissa, jolloin bakteeri voi kuitenkin muuntua metabolisesti inaktiiviseen muotoon, mikä johtaa sen persistoimiseen soluissa. Pitkäkestoinen infektio johtaa krooniseen tulehdukseen esimerkiksi munanjohtimissa ja munasarjoissa. Krooninen tulehdus on useiden syöpien tunnettu riskitekijä, koska tulehdus aiheuttaa soluihin DNA-vaurioita reaktiivisten happiradikaalien kautta, edistää solujen proliferaatiota ja luo neoplasialle suosiollisen mikroympäristön. Myös kohde-elinten mikrobisto muuttuu infektion seurauksena, mikä saattaa osaltaan edistää pahanlaatuistumisprosessia (41).

Kansanterveydelliset vaikutukset ja tulevaisuus

Yhteys klamydiainfektion ja gynekologisten syöpien välillä voi varmentuessaan osoittautua merkittäväksi terveysongelmaksi, erityisesti koska infektion esiintyvyys on suurinta nuorten naisten keskuudessa. Infektion seulonta ja ehkäiseminen parantavat lisääntymisterveyttä ja voivat vähentää riskiä sairastua gynekologisiin syöpiin. Klamydiainfektio ei kuulu valtakunnallisen seulontaohjelman mukaisiin seulontoihin Suomessa. Nykyiset suositukset keskittyvät pääosin seksuaalisesti aktiivisten nuorten naisten ja riskiryhmien tutkimiseen

(42). Uuden tutkimustiedon valossa on tarpeen arvioida seulontastrategioita uudelleen.

Vaikka näyttöä klamydiainfektion ja gynekologisten syöpien välisestä yhteydestä on, monet kysymykset ovat edelleen avoinna. Tarvitaan lisää kohorttitutkimuksia klamydiainfektion sairastaneiden naisten gynekologisten syöpien riskin arvioimiseksi. Tunnettujen syövän merkkiaineiden (biomarkkereiden) täydentyminen uusilla lisää merkkiaineanalyysien luotettavuutta. Infektioon liittyvän syövän riskiä ennustavat merkkiaineet voivat sisältää vasta-aineita, sytokiiniprofileja tai geneettisiä merkkiaineita. Kroonisen *C. trachomatis* -infektion merkkiaineiden käyttö voisikin parantaa syöpäriskin arviointia, ennustaa taudin hoitovastetta ja tehostaa seulontatoimia (43).

Omassa tutkimuksessaamme havaitsimme, että epitelialaista munasarjasyöpää sairastavien naisten vaste ensilinjan hoitoon oli parempi ja että kolmen vuoden kuluttua elossa oli enemmän potilaita, joiden veressä oli vasta-aineita *C. trachomatis* -TroA- ja HtrA-proteiineja kohtaan (44). Kliinisiä tutkimuksia tarvitaan

arvioimaan ehdotettujen merkkiaineiden arvoa ja interventioiden tehokkuutta syöpäriskin vähentämisessä *C. trachomatis* -altistuksen jälkeen.

Lopuksi

Klamydiainfektio on yleinen seksiteitse tarttuva infektio, jolla on merkittäviä vaikutuksia naisten lisääntymisterveyteen. Vaikka kansanterveydelliset toimet ovat keskittyneet pääasiassa infektion ja siihen liittyvien komplikaatioiden ehkäisyyn ja hoitoon, yhteys klamydiainfektion ja gynekologisten syöpien, erityisesti kohdunkaula- ja munasarjasyövän, välillä on tärkeä ja innovatiivinen tutkimusalue. Tämän yhteyden taustalla olevat mekanismit liittyvät infektion indusoimiin solutason vasteisiin, krooniseen tulehdukseen, immuunipuolustuksen välttämiseen ja vuorovaikutukseen onkogeenisien virusten kanssa (KUVA). Lisäämällä ymmärrystämme *C. trachomatis* -infektion ja gynekologisten syöpien välisestä yhteydestä voimme kehittää parempia interventiostrategioita ja siten parantaa naisten terveyttä. ■

KIRJALLISUUTTA

- de Martel C, Georges D, Bray F, ym. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8:e180–90.
- Hakama M, Lehtinen M, Knekt P, ym. Serum antibodies and subsequent cervical neoplasms: a prospective study with 12 years follow-up. *Am J Epidemiol* 1993;137:166–70.
- Koskela P, Anttila T, Børge T, ym. *Chlamydia trachomatis* infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2000;85:35–9.
- Anttila T, Saikku P, Koskela P, ym. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001;285:47–51.
- Wallin KL, Wiklund F, Luostarinen T, ym. A population-based prospective study of *Chlamydia trachomatis* infection and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2002;101:371–4.
- Sexually transmitted infections (STIs). Geneva: WHO 2024. [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).
- Tartuntataudit Suomessa 2023. Helsinki: THL 2024. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2024082866572>.
- Ghasemian E, Harding-Esch E, Mabey D, ym. When bacteria and viruses collide: a tale of *Chlamydia trachomatis* and sexually transmitted viruses. *Viruses* 2023;15:1954.
- Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 2015;372:2039–48.
- Cervical cancer. Geneva: WHO 2024. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer.
- Age-specific rate per 100 000 by years, incidence, females, age [30–74]. Nordcan. Lyon: IARC 2024. https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/cohorts?years_available=1943_2023&sexes=2&cancers=190&populations=246&types=0&cohort=period.
- Lehtinen M, Ault KA, Lyytikäinen E, ym. *Chlamydia trachomatis* infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Sex Transm Dis* 2011;87:372–6.
- Luostarinen T, Namujju PB, Merikukka M, ym. Order of HPC/Chlamydia infections and cervical high-grade precancer risk: a case-cohort study. *Int J Cancer* 2013;177:1756–9.
- Lehtinen M, Heino P, Lehtinen T, ym. Papillomavirusrokotteiden uudet näkymät. *Suom Lääkäril* 1995;95:855–62.
- Lehtinen M, Lyytikäinen E, Koskela P, ym. *Chlamydia trachomatis* and risk for cervical neoplasia – a meta-analysis. Kirjassa: Schachter J, Byrne GI, Caldwell, ym. toim. Proceedings of the 12th International Symposium on Human Chlamydial Infections. Hof bei Salzburg 2010, s. 445–8.
- Zhu H, Shen Z, Luo H, ym. *Chlamydia trachomatis* infection-associated risk of cervical cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3077.
- Karim S, Souho T, Benlemlih M, ym. Cervical cancer induction enhancement potential of *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. *Curr Microbiol* 2018;75:1667–74.
- Smith JS, Bosetti C, Muñoz N, ym. IARC multicentric case-control study. *Chlamydia trachomatis* and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004;111:431–9.
- Buchholz KR, Stephens RS. Activation of the host cell proinflammatory interleukin-8 response by *Chlamydia trachomatis*. *Cell Microbiol* 2006;11:1768–79.
- Predicted absolute numbers, incidence, females, age [5–85+]. Nordcan. Lyon: IARC 2024. https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/predictions_trends?years_available=1943_2023&sexes=2&cancers=220&populations=246&types=0&cohort=period&age_start=1.
- Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433–43.
- Paavonen J, Turzanski Fortner R, ym. *Chla-*

- mydia trachomatis*, pelvic inflammatory disease, and epithelial ovarian cancer. J Infect Dis 2021;224:S121–7.
23. Rasmussen CB, Kjaer SK, Albieri V, ym. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a pooled analysis of 13 case-control studies. Am J Epidemiol 2017;185:8–20.
 24. Idahl A, Lundin E, Jurstrand M, ym. *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* plasma antibodies in relation to epithelial ovarian tumors. Infect Dis Obstet Gynecol 2011;2011:824627.
 25. Trabert B, Waterboer T, Idahl A, ym. Antibodies against *Chlamydia trachomatis* and ovarian cancer risk in two independent populations. J Natl Cancer Inst 2019;111:129–36.
 26. Fortner RT, Terry KL, Bender N, ym. Sexually transmitted infections and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Nurses' Health Studies. Br J Cancer 2019;120:855–60.
 27. Idahl A, Le Cornet C, González Maldonado S, ym. Serologic markers of *Chlamydia trachomatis* and other sexually transmitted infections and subsequent ovarian cancer risk: results from the EPIC cohort. Int J Cancer 2020;147:2042–52.
 28. Rodriguez R, Sousa C, Vale N. Deciphering the puzzle: literature insights on *Chlamydia trachomatis*-mediated tumorigenesis, paving the way for future research. Microorganisms 2024;12:1126.
 29. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, ym. Endometrial cancer. Lancet 2022;399:1412–28.
 30. Fan T, Lu H, Hu H, ym. Inhibition of apoptosis in chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation. J Exp Med 1998;187:487–96.
 31. Chumduri C, Gurumurthy RK, Zadora PK, ym. Chlamydia infection promotes host DNA damage and proliferation but impairs the DNA damage response. Cell Host Microbe 2013;13:746–58.
 32. Mi Y, Gurumurthy RK, Zadora PK, ym. *Chlamydia trachomatis* inhibits homologous recombination repair of DNA breaks by interfering with PP2A signaling. mBio 2018;9:e01465–18.
 33. Brown HM, Knowlton AE, Grieshaber SS. Chlamydial infection induces host cytokinesis failure at abscission. Cell Microbiol 2012;14:1554–67.
 34. Siegl C, Prusty BK, Karunakaran K, ym. Tumor suppressor p53 alters host cell metabolism to limit *Chlamydia trachomatis* infection. Cell Rep 2014;9:918–29.
 35. Gulve N, Prusty BK, Rudel T. *Chlamydia trachomatis* impairs host base excision repair by downregulating polymerase β. Cell Microbiol 2019;21:e12986.
 36. Singh N, Prasad P, Das B, ym. Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in endometrial extracellular matrix turnover in *Chlamydia trachomatis*-infected recurrent spontaneous abortions. Pathog Dis 2017. DOI:10.1093/femspd/ftx007.
 37. Horner PJ, Flanagan H, Horne AW. Is there a hidden burden of disease as a result of epigenetic epithelial-to-mesenchymal transition following chlamydia trachomatis genital tract infection? J Infect Dis 2021;224:S128–36.
 38. Kessler M, Hoffmann K, Fritsche K, ym. Chronic Chlamydia infection in human organoids increases stemness and promotes age-dependent CpG methylation. Nat Commun 2019;10:1194.
 39. Lugo LZA, Puga MAM, Jacob CMB, ym. Cytokine profiling of samples positive for *Chlamydia trachomatis* and Human papillomavirus. PLoS One 2023;18:e0279390.
 40. Öhman H, Tiitinen A, Halttunen M, ym. Cytokine polymorphisms and severity of tubal damage in women with Chlamydia-associated infertility. J Infect Dis 2009;199:1353–9.
 41. Wahid M, Dar SA, Jawed A, ym. Microbes in gynecologic cancers: causes or consequences and therapeutic potential. Semin Cancer Biol 2022;86:1179–89.
 42. Tiitinen A. Klamydia. Lääkärikirja Duodecim. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2025. www.terveyskirjasto.fi/dlk00139/klamydia?q=tiitinen.
 43. Rantsi T, Joki-Korpela P, Hokynar K, ym. Serum antibody response to *Chlamydia trachomatis* TroA and HtrA in women with tubal factor infertility. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37:1499–502.
 44. Holster T, Urpilainen E, Paavonen J, ym. Immunological markers of *Chlamydia trachomatis* infection in epithelial ovarian cancer. Anticancer Res 2023;43:4037–43.

MIRJA PUOLAKKAINEN, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri
Virologian osasto, Helsingin yliopisto

MATTI LEHTINEN, dosentti, vieraileva tutkija
Karoliininen instituutti, Tukholma

JORMA PAAVONEN, emeritusprofessori, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Mirja Puolakkainen: Luottamustoimet (Sukupuolittautien vastustamisyhdistys, hallitus ja varainhoitaja; International Committee on Systematics of Prokaryotes, Subcommittee on the taxonomy of Chlamydiae, jäsen; The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, alajaosto Mycoplasma and Chlamydia Infections (ESGMAC), sihteeri (2023–2027))

Matti Lehtinen: Apuraha (Merck, GSK Biologicals), hankkeet (THL:n Rokotussuositustyöryhmä)

Jorma Paavonen: Ei sidonnaisuuksia