

What we know about heat shock proteins?

Co wiemy o białkach szoku termicznego?

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 1 (3) 2008

Opinion article/Artykuł poglądowy

BOGDAN SZYMALA¹, ANITA OLEJEK¹, PIOTR BODZEK¹,
ALEKSANDRA DAMASIEWICZ-BODZEK², MAŁGORZATA KRUSZELNICKA¹

¹ Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej
w Bytomiu,

Kierownik: dr hab. n. med. prof. ŚUM Anita Olejek

² Katedra i Zakład Chemii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
w Zabrze, ŚUM w Katowicach

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Bogdan Szymala

Polimed

ul. Kustronia 4, 43-300 Bielsko-Biała, Poland

tel.: 033 816 04 43, e-mail: emi_sit@poczta.onet.pl

Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów	4175/3579
Tables/Tabele	0
Figures/Ryciny	0
References/Piśmiennictwo	39

Received: 05.01.2008

Accepted: 11.02.2008

Published: 27.02.2008

Summary

Heat shock proteins (Hsp) are a group of proteins, whose production is induced as a intracellular response to different kinds of stress. They maintain also homeostasis inside the cell. They are present in all cells of all species of eucaryota and procaryota. Heat shock proteins can act like antigens in many infectious diseases. Heat shock proteins also play an important role in hiperthermic therapy. They can influence either the development of atheromatous plaque in the vascular wall or neurodegenerative processes like Parkinson or Alzheimer diseases. The paper presents the characteristics of heat shock proteins, their role in the state of health and disease and possibilities of their usage in monitorig and treatment of many illnesses such as cancer.

Key words: Hsp, heat shock proteins, heat shock response, HSR

Streszczenie

Białka szoku cieplnego są grupą białek, których uwalnianie stanowi wewnątrzkomórkową odpowiedź na różnego rodzaju stres. Utrzymują także homeostazę w komórkach. Są obecne we wszystkich komórkach organizmów eukariota i prokariota. Białka szoku cieplnego mogą zachowywać się jako antygeny w wielu chorobach zakaźnych. Odgrywają rolę w terapii hipertermicznej. Mogą wpływać na powstanie blaszki miażdżycowej w ścianie naczynia lub zmian neurodegeneracyjnych jak choroba Parkinsona i Alzheimera. Praca prezentuje właściwości białek szoku cieplnego, ich rolę w stanach zdrowia i choroby oraz możliwości ich wykorzystania w monitorowaniu i leczeniu wielu schorzeń takich jak nowotwory.

Słowa kluczowe: Hsp, białka szoku cieplnego, reakcja szoku termicznego, HSR

HISTORY

Heat shock proteins (Hsp) were discovered accidentally by Italian scientist Ferruccio M. Ritossa in 1962 in cells of fruit fly (*Drosophila melanogaster*). He noticed that rapid rising of its body temperature resulted in increased synthesis of several dozen proteins. Initially that discovery did not take notice of other scientists, because it was thought that their synthesis was characteristic only for that species. Just in 1978 P. Kelley described similar reactions in eukaryotic organisms. The term "heat shock protein" (Hsp) by itself was introduced to nomenclature in 1974. 80s of XX century was a period of increased studies concerning biology of these proteins. Nowadays they are the subject of interest not only for immunology but for all clinical fields of medicine. Special hopes on that discovery are placed by oncology. The hope is connected with diagnostics of neoplastic diseases, monitoring of their course and prognostications. Trials on practical application of heat shock protein in oncological therapy are performed during last years. Till today over 30 thousand entries concerning these proteins appeared in medical literature.

PROPERTIES OF HSP

Heat shock response (HSR) is a fundamental reaction of organism adaptation to increased temperature. That reaction causes heat shock proteins induction. One of their main functions is cell protection against results of exposition on increased temperatures. However, their role is not limited only to alleviation effects of hypothermia. They also constitute a mechanism regulating intracellular homeostasis after action of physical and chemical stimuli. Following ones belong to these stimuli: ultraviolet and ionizing radiations, hypoxia, high serum osmolarity, effects of ethanol, heavy metals and oxidants, ischaemia, acidosis, glucose deficiency and action of cytokines such as TNF α . [2, 6, 13, 15]

They are found in all organisms. It is the most conservative type of proteins, which did not undergo any changes during evolution of organisms. Therefore, similarity of Hsp proteins belonging to distant species, e.g. bacteria and human, is not surprising. Amino acids sequences and functions of these proteins did not change. However, similar stress factors may cause effects of diverse intensification in different organisms [1, 37].

Proteins Hsp are in constant concentration of about 5-10% of all amount of proteins in properly developing cell. In natural conditions, without stress stimulus acting on a cell, they participate in many cellular processes. They are often defined as Hsc (heat shock cognate) [1, 6, 16]. They regulate intracellular homeostasis. They take part in control of transcription, translation, DNA replication, rolling up and transportation of other proteins, they regulate cellular cycle. They make up some kind of buffer, which participates in proteins stabilization, controls correctness of the process of their folding and prevents proteins aggregation and formation of improper

HISTORIA

Białka szoku termicznego (heat shock proteins, Hsp) odkrył przypadkowo włoski uczony Ferruccio M. Ritossa w 1962 roku w komórkach muszki owocowej *Drosophila melanogaster*. Zauważył, że raptowne podniesienie temperatury jej ciała powoduje wzmożoną syntezę kilkudziesięciu białek. Odkrycie to początkowo nie zwróciło uwagi innych naukowców, gdyż sądzono iż ich synteza jest charakterystyczna tylko dla tego gatunku. Dopiero w 1978 roku P. Kelley opisał podobne reakcje w organizmie eukariota. Sam termin „białko szoku cieplnego” (heat shock protein, Hsp) do nomenklatury wprowadzono w 1974 roku. Lata 80' XX w. to okres wzmożonych badań nad biologią tych białek. Obecnie są obiektem zainteresowania nie tylko immunologii, ale wszystkich dziedzin klinicznych medycyny. Szczególne nadzieje z tym odkryciem wiąże onkologia. Nadzieja ta związana jest z diagnostyką chorób nowotworowych, monitorowaniem ich przebiegu i rokowaniem. W ostatnich latach trwają także próby nad praktycznym wykorzystaniem białek szoku cieplnego do terapii onkologicznej. Do dnia dzisiejszego w literaturze medycznej pojawiło się ponad 30 tysięcy pozycji poświęconych tym białkom.

WŁAŚCIWOŚCI HSP

Reakcja szoku termicznego (heat shock response, HSR) jest podstawową reakcją przystosowania organizmu do stanu podwyższonej temperatury. Ta właśnie reakcja powoduje indukcję białek szoku cieplnego. Jedną z głównych ich funkcji jest ochrona komórki przed skutkami ekspozycji na podwyższone temperatury. Jednakże rola ich nie ogranicza się jedynie do łagodzenia skutków hipertermii. Stanowią one także mechanizm regulujący homeostazę wewnątrzkomórkową po zadziałaniu bodźców fizycznych i chemicznych. Do tych bodźców należą: promieniowanie ultrafioletowe i jonizujące, hypoksja, wysoka osmolarność osocza, działanie etanolu, metali ciężkich i utleniaczy, niedokrwienie, kwasica, niedobór glukozy oraz działanie cytokin takich jak TNF α . [2,6,13,15]

Występują we wszystkich organizmach. Jest to najbardziej konserwatywny typ białek, które w czasie ewolucji organizmów nie uległy zmianom. Dlatego też podobieństwo białek Hsp należących do odległych gatunków np. bakterii i człowieka nie jest zaskakujące. Sekwencje aminokwasowe oraz funkcje tych białek nie uległy zmianie. Podobne czynniki stresowe mogą jednakże w różnych organizmach wywołać efekt różnego natężenia. [1,37]

W prawidłowo rozwijającej się komórce białka Hsp znajdują się w stałym stężeniu około 5-10% całkowitej ilości białek. W warunkach naturalnych, bez bodźca stresowego oddziałującego na komórkę, uczestniczą w wielu procesach komórkowych. Określane są często jako Hsc (heat shock cognate). [1,6,16] Regulują homeostazę wewnątrzkomórkową. Biorą udział w kontroli transkrypcji, translacji, replikacji DNA, zwijania i transportu in-

bounding between them. They are capable of breaking up just existing bounding between proteins. They also suppress reactions proceeding outside a cell, protecting it in that way against consequences of extracellular changes. Therefore they are ranked to the group of protective proteins (chaperones). As protective proteins they are also able to control mutated proteins. By rolling them up they prevent the effects of point mutation, which are formed during the whole life under the action of various factors as UV radiation or nicotine. In that way they make them similar to correct forms. Excessive mutation accumulation makes that Hsp cannot cope with proteins buffering. Therefore, ageing of cells proceeds much faster at old age [6, 11, 12, 15, 17, 31].

Heat shock proteins are recognized by T lymphocytes with α receptors (lymphocytes T α). They constitute about 5% of peripheral lymphocytes population in human. Their number increases in dysfunctions of immune system. They take part in anti-inflammatory response (against viruses, bacteria and protozoans) and in antineoplastic response. T α lymphocytes recognize heat shock proteins of own cells as well as these belonging to microorganism (e.g. mycobacterium – M. Tuberculosis). It is also an explanation of their high activity [7, 38].

CHARACTERISTIC OF HSP FAMILIES

In dependence on molecular weight of particular proteins (expressed in kilodaltons) they have been divided into five classes. Their names are strictly connected with their molecular weight. The weight varies from 8 to 110 kDa. These names are: sHsp that is small heat shock proteins of molecular weight of 8-32 kDa, protein Hsp60, proteins family Hsp70, Hsp90 and big proteins Hsp100 [6, 16, 31].

Hsp 27, occurring in cytosol and cell nucleus, belongs to so called small heat shock proteins (sHsp). They perform cellular microfilaments stabilizing function and have antiapoptotic activity. They are elements of endothelium cells, performing protective functions there. The smallest Hsp is ubiquitin of molecular weight 8 kDa. It consists of 76 amino acids. It occurs in cell in free, chain or combined with other proteins form. It participates in ATP-dependent process of protein degradation. It facilitates removal of incorrect protein aggregates from cell. A bigger protein is Hsp10 (10kDa), which in prokaryotic cell has its equivalent in form of GroES protein (in bacteria E. coli it is responsible for a process of proteins rolling up). During cellular stress in region of nucleus Hsp20 forms insoluble proteins aggregates that protect it from harmful external factors. Hsp32 is mainly induced under influence of ultraviolet radiation and action of hydrogen peroxide. Probably that protein performs function of oxygen oxygenase, which enables degradation of hem to bilirubin. Characteristic feature for the group of "small" Hsp is having very conservative evolutionally alpha-crystallin domain in C-terminal part of the protein.

nych białek, regulują cykl komórkowy. Stanowią one pewnego rodzaju bufor, który bierze udział w stabilizacji białek, kontrolę prawidłowego procesu ich fałdowania się, zapobiega agregacji białek i wytwarzaniu się nieprawidłowych połączeń między nimi. Potrafią także rozbić już istniejące połączenia między białkami. Wytłumiają także reakcje zachodzące poza komórką, chroniąc ją w ten sposób przed skutkami zmian zachodzących zewnątrzkomórkowo. Z tego powodu zalicza się je do grupy białek opiekuńczych (ang. chaperone – przyzwolitka). Jako białka opiekuńcze potrafią również kontrolować zmutowane białka. Zwijając je zapobiegają skutkom punktowych mutacji, które przez całe życie powstają pod wpływem różnych czynników takich jak promieniowanie UV czy nikotyna. W ten sposób upodabniają je do form prawidłowych. Nadmierne nagromadzenie mutacji sprawia, iż białka Hsp nie potrafią sobie poradzić z buforowaniem białek. Dlatego też w wieku starszym znacznie szybciej dochodzi do starzenia się komórek. [6,11,12,15,17,31]

Białka szoku cieplnego rozpoznawane są przez limfocyty T z receptorami $\gamma\delta$ (limfocyty T $\gamma\delta$). U ludzi stanowią około 5% populacji obwodowych limfocytów. Ich liczba wzrasta w niewydolności układu immunologicznego. Uczestniczą w odpowiedzi przeciwzakaźnej (przeciw wirusom, bakteriom i pierwotniakom) oraz w odpowiedzi przeciwnowotworowej. Limfocyty T $\gamma\delta$ rozpoznają białka szoku cieplnego zarówno własnych komórek, jak i tych należących do drobnoustroju (np. mikobakterii – M. Tuberculosis). Tym też tłumaczy się ich wysoką aktywność. [7,38]

CHARAKTERYSTYKA RODZIN HSP

W zależności od masy cząsteczkowej poszczególnych białek (wyrażonej w kilodaltonach) podzielono je na pięć klas. Ich nazwy powiązane są ściśle z masą cząsteczkową. Masa ta waha się od 8 do 110 kD. Są to tzw. sHsp czyli małe białka szoku cieplnego o masie 8-32 kD, białko Hsp60, rodzina białek Hsp70, Hsp90 oraz duże białka Hsp100. [6,16,31]

Tzw. małe białka szoku cieplnego (sHsp – small heat shock protein) do których należy m.in. Hsp 27 występujące w cytozolu oraz jądrze komórkowym. Pełni funkcję stabilizującą mikrofilamenty komórkowe oraz działającą antyapoptycznie. Są elementem komórek śródbłonna pełniąc w nim rolę ochronną. Najmniejszym białkiem Hsp jest ubikwityna o masie cząsteczkowej 8 kD. Składa się ona z 76 aminokwasów. W komórce występuje w formie wolnej, łańcuchowej lub związanej z innymi białkami. Uczestniczy w ATP-zależnym procesie degradacji białek. Ułatwia także usuwanie nieprawidłowych agregatów białkowych z komórki. Większym białkiem jest Hsp10 (10kD), które w komórce prokaryotycznej ma swój odpowiednik w białku GroES (w bakterii E. coli odpowiedzialne za proces zwijania białek). Hsp20 w czasie stresu komórkowego tworzy w okolicy jądra komórkowego nierozpuszczalne agregaty białkowe, które najprawdopodobniej chronią je przed szkodliwymi czyn-

It is responsible for contacts between particular parts of oligomers [6, 7, 15, 18, 27, 31, 34].

Hsp 60 occurs in mitochondria and on the surface of cell membrane, where it takes part in repeated rolling up and prevention of aggregation of already denatured proteins. It is produced in cytosol. It participates in polypeptides transport to cell organelles and it also helps in formation of proteins built of many subunits. Improperly folded proteins may form molecules that become toxic. Their transport in cell and through cell membrane is then disturbed. For many diseases it is essential element of pathomechanism of their occurrence, e.g. neoplasms, fibrocystic disease, Marfan syndrome, osteogenesis imperfecta, amyotrophic lateral sclerosis. It also exerts proapoptotic action. It supports accumulation of mitochondrial proteins. In vegetal cells it is an element of chloroplasts [1, 6, 7, 15, 27, 29, 31].

The most numerous is Hsp70 proteins family. It is formed by 21 proteins. It was a group of proteins discovered by Ritossa in 60s of XX century. The group of these proteins facilitates synthesis, accumulation and also degradation of proteins. Proteins transport through membranes, affinity to intracellular receptors, degradation of unstable proteins, solubility of proteins complexes and control of self-regulating proteins activity depend on them.

Hsp70 binds itself with synthesized polypeptides protecting them against improper or too early folding. Then the peptides may become released and delivered to cytosol or to Hsp60 to repeated folding. Hsp73 is a typical protein for maintaining processes of intracellular homeostasis. Cellular stress only slightly influences on its production. It is defined also as Hsc70 with regard to belonging to group of Hsp cognate proteins (Hsc- heat shock cognate). Also Hsp72 has similar properties; however, its level significantly increases under influence of stress factors. The both proteins occur in cytosol and cell nucleus. They play cytoprotective role and function of "molecular guards". There are physiological proteins Grp78 (Hsp78) and BiP in endoplasmic reticulum of mammals cells. Production of the first one is induced by glucose hunger. While the second protein binds heavy chains of immunoglobulins before incorporating them in the particle of antibody. Hsp75 plays role of mitochondrial protective protein [3, 6, 7, 15, 16, 20, 21, 27, 31].

Hsp90 physiologically appears in cell in cytosol, cell nucleus and endoplasmic reticulum. Increased temperature causes about 5-fold increase of these proteins concentration. That group cooperates with some receptors for glucocorticosteroids. It is also responsible for maintaining high affinity of cytoplasmic humoral receptors for particular hormones. Molecular weight of these proteins varies in the range of 83-95kDa [15, 27, 31].

Heat shock protein Hsp100 occurs physiologically in nucleolus of cells, on which stress factor does not act. In case of thermal stimulus its concentration increases

nikami zewnętrznymi. Hsp32 indukowane jest głównie pod wpływem działania promieni ultrafioletowych oraz nadtlenu wodoru. Przypuszczalnie białko to spełnia funkcję oksygenazy tlenowej, która umożliwia degradację hemu do bilirubiny. Cechą charakterystyczną dla grupy "małych" Hsp jest posiadanie w C-terminalnej części białka bardzo konserwatywnej ewolucyjnie domeny alfa-krystyli. Odpowiedzialna jest za kontakty pomiędzy poszczególnymi częściami oligomerów. [6,7,15, 18,27,31,34]

Białko Hsp 60 występuje w mitochondriach i na powierzchni błony komórkowej, gdzie bierze udział w ponownym zwijaniu oraz zapobieganiu agregacji już zdenaturowanych białek. Produkowana jest w cytozolu. Uczestniczy w transporcie polipeptydów do organelli komórkowych a także pomaga w formowaniu białek zbudowanych z wielu podjednostek. Nieprawidłowo pofałdowane białka mogą tworzyć cząsteczki, które stają się toksyczne. Ich transport w komórce oraz przez błonę komórkową jest wtedy zaburzony. Dla wielu schorzeń jest to istotny element ich patomechanizmu powstawania np. nowotwory, mukowiscydoza, zespół Marfana, osteogenesis imperfecta, stwardnienie zanikowe boczne. Działa także proapoptycznie. Wspomaga gromadzenie białek mitochondrialnych. W komórkach roślinnych jest elementem chloroplastów. [1,6,7,15,27,29,31]

Najliczniejszą jest rodzina białek Hsp70. Tworzy ją 21 białek. Była to grupa białek wykryta przez Ritossę w latach 60' XX w. Grupa tych białek ułatwia syntezę, gromadzenie, a także degradację białek. Od nich zależy także przezbłonowy transport białek, powinowactwo do receptorów wewnątrzkomórkowych, degradacja niestabilnych białek, rozpuszczalność kompleksów białkowych oraz kontrola aktywności białek samoregulujących.

Hsp70 wiąże się z zsyntetyzowanymi polipeptydami chroniąc je przed nieprawidłowym lub przedwczesnym pofałdowaniem. Następnie peptydy mogą zostać uwolnione i przekazane do cytozolu lub przekazane do Hsp60 w celu ponownego fałdowania. Hsp73 jest białkiem typowym dla utrzymania procesów homeostazy wewnątrzkomórkowej. Stres komórkowy tylko nieznacznie wpływa na jego produkcję. Inaczej określane także jako białko Hsc70 ze względu na przynależność do grupy białek pokrewnych Hsp (Hsc- heat shock cognate). Także białko Hsp72 ma podobne właściwości, jednakże jego poziom pod wpływem czynników stresu znacznie wzrasta. Obydwa białka znajdują się w cytozolu oraz w jądrze komórkowym. Pełnią rolę cytoprotekcyjną oraz funkcję „molekularnych strażników”. W retikulum endoplazmatycznym komórek ssaków znajdują się fizjologiczne białka Grp78 (Hsp78) oraz BiP. Produkcja pierwszego indukowana jest przez głód glukozowy. Drugie zaś wiąże ciężkie łańcuchy immunoglobulin przed włączeniem ich w cząsteczkę przeciwciała. Białko Hsp75 pełni rolę mitochondrialnego białka opiekuńczego. [3,6,7,15,16,20, 21,27,31]

Hsp90 występuje fizjologicznie w komórce w cytozolu, jądrze komórkowym i retikulum endoplazmatycz-

5 times. It significantly facilitates return to correct functions of nucleolus after heat shock. It is responsible for proteins rolling up. The biggest protein in that group is Hsp110 [15, 27, 31].

HSP AND HIPERTHERMIA

In 70s of XX century hyperthermia gained acceptance among physicians as a therapeutic method used in oncology, especially in combination with radiotherapy (1). In numerous clinical trials biological effect of the therapy in healthy cells as well as in those neoplastically changed has been proved (2-5). In 1985 Food and Drug Administration formally accepted hyperthermic therapy as effective in treatment of particular types of cancers. Increase of tumour cells temperature up to level of 40-45°C has been considered as hypothermic conditions [3, 6].

Just in 1898 Westermarck noticed regression of cervical carcinoma after application of local hypothermia. In dependence on temperature, which he applied, and on time of exposition he observed various response on the therapy. In his study, which he performed till 1927, he proved that the shorter exposition time is needed to destroy the tumour if the temperature used in the therapy increases [6].

Different cells have various systems of these proteins. And therefore the reaction on thermal stress is not unequivocal. Mammals cells, within human, tolerate only slight increase of temperature in their surrounding, because about 4-5°C during few minutes to maximally few hours (pol). It is characteristic feature for cells of the organism as well as for tumour cells. Local action of increased temperature causes changes in blood circulation and tumour microcirculation. It results in numerous disturbances of the environment and impaired nutrition of surrounding tissues [3, 13].

Generally hypothermic therapy is used in combination with irradiation. Radiotherapy causes loss of reproductive possibilities through inhibition of repairing mechanisms. Application of hypothermia before radiotherapy intensifies that effect. DNA chains repairing after such therapy is significantly delayed. However, a mechanism of thermotolerance may become a great problem (3pol, therm). Proteins Hsp induced as a consequence of hyperthermia may interact with DNA repairing enzymes, leading to significant decrease of tissues sensitivity to irradiation. Therefore, concentration of these proteins may meaningfully influence on success of the therapy [6, 30].

Hyperthermia alone has also been successfully used in therapy of many dermatological diseases, as psoriasis, for ages. Just recognition of properties of proteins Hsp answered questions concerning mechanism of therapeutic action of that therapy [3].

HSP IN ATHEROSCLEROSIS

Traditional factors of atherosclerosis development such as hypertension, hyperlipidemia or oxy-LDL dam-

nym. Podwyższona temperatura powoduje około pięciokrotny wzrost stężenia tych białek. Grupa ta współdziała z niektórymi receptorami dla glikokortykosteroidów. Jest także odpowiedzialne za utrzymanie wysokiego powinowactwa cytoplazmatycznych receptorów hormonalnych dla poszczególnych hormonów. Masa molekularna tych białek waha się w granicach 83-95kD. [15,27,31]

Białko szoku termicznego Hsp100 występuje fizjologicznie w jąderkach komórek, na które nie działa czynnik stresowy. W przypadku bodźca termicznego jego stężenie podnosi się pięciokrotnie. Ułatwia to znacznie powrót do prawidłowych funkcji jąderka po szoku termicznym. Jest odpowiedzialne za zwijanie białek. Największym białkiem w tej grupie jest Hsp110. [15,27,31]

HSP A HIPERTERMIA

W latach 70' XX wieku hipertermia zyskała akceptację wśród lekarzy jako metoda lecznicza stosowana w onkologii szczególnie w połączeniu z radioterapią.(1) W licznych badaniach klinicznych potwierdzono efekt biologiczny terapii zarówno w komórkach zdrowych jak i zmienionych nowotworowo. (2-5) W 1985 roku Administracja ds. żywności i leków USA uznała formalnie terapię hipertermiczną jako efektywną dla leczenia poszczególnych typów raka. Jako warunki hipertermiczne uznano podwyższenie temperatury komórek guza do poziomu 40-45°C. [3,6]

Już w 1898 roku Westermarck zauważył regresję nowotworu szyjki macicy po zastosowaniu lokalnej hipertermii. W zależności od temperatury, którą zastosował i od czasu ekspozycji obserwował różną odpowiedź na terapię. W swych badaniach, które prowadził do 1927 roku, dowiódł, iż krótszego czasu potrzeba do niszczenia guza, jeśli wzrasta temperatura stosowana w terapii. [6]

Różne komórki mają różny układ białek Hsp. Tym samym reakcja na stres termiczny jest niejednakowa. Komórki ssaków, w tym i człowieka, tolerują jedynie niewielki wzrost temperatury wokół nich, bo ok. 4-5°C w czasie kilku minut do maksymalnie kilku godzin. (pol) Jest to cecha przynależna zarówno komórkom organizmu jak i komórkom nowotworowym. Lokalne działanie podwyższonej temperatury powoduje zmiany w obiegu krwi i mikrocyrkulacji guza. Daje to liczne zaburzenia mikrośrodowiska oraz upośledzone odżywianie okolicznych tkanek. [3,13]

Powszechnie terapia hipertermiczna stosowana jest w połączeniu z napromienianiem. Leczenie promieniami powoduje utratę możliwości reprodukcyjnych poprzez zahamowanie mechanizmów naprawczych. Zastosowanie hipertermii przed radioterapią potęguje ten efekt. Naprawa łańcuchów DNA po takiej terapii jest znacznie opóźniona. Jednakże dużym problemem może stać się mechanizm termotolerancji. (3pol, therm) W następstwie hipertermii indukowane białka Hsp mogą tworzyć interakcje z enzymami naprawczymi DNA, prowadząc do znacznego obniżenia wrażliwości tkanek na napromienianie. Dlatego też stężenie tych białek może znacząco wpływać na powodzenie terapii. [6,30]

aging endothelium cells lead to increase of Hsp expression. Numerous observations carried out on animals and human proved involvement of these proteins in process of atherosclerosis pathogenesis. Positive correlation between presence of anti-Hsp antibodies and atherosclerosis has been found. Prognostic value of anti-Hsp antibodies determination has been shown. Higher concentrations were noted in patients showing progression of disease process and with increased thickness of the intima/media complex. Also degree of changes was positively correlated with concentration of anti-Hsp [11, 24, 25, 27].

High interspecies similarity in proteins Hsp structure creates possibility of cross reaction between human Hsp exposed by endothelium cells and bacterial ones, which simultaneously are antigens responsible for induction of immune response against these microorganisms. Hsp of mycobacterium, GroEL and GroES of *E. coli* or cHsp60 of *Chlamydia* belong to them. That reaction is defined as antigen mimicry and it is considered to be a trigger mechanism starting autoimmune process against endothelium cells [6, 24, 26, 28, 37].

Cross reaction occurs between heat shock proteins of host and bacteria, what results in immune complexes formation. Proteins Hsp of host as well as of e.g. *C. pneumoniae* activate vascular endothelium, macrophages and smooth muscle cells through influence on production of adhesion molecules, CRP protein, fibrinogen and amyloid-A. That mechanism leads to atheromatous plaque deposition [6, 23, 26].

Other pathomechanisms have also been considered. It is supposed that heat shock proteins may stimulate macrophages to produce TNF α (tumour necrosis factor) and MMP-9 (Matrix Metalloproteinase 9). TNF α induces production of IL-1 and adhesive factors by cells of endothelium and smooth muscular coat. MMP-9 is one of main enzymes damaging connective tissue in the region of atherosclerotic changes. Proteins Hsp are then a bridge to understand full picture of arteriogenesis as an effect of chronic inflammation [6, 26, 27].

HSP IN CARDIOLOGY

Cells of myocardium react with increased synthesis of proteins Hsp on temperature rising. It gives increased protection against eventual later factors of cellular stress. Studies showed that hyperthermia of the whole body that precedes ischaemia, decreases extension of the ischaemia and level its consequences. Ischaemia itself is a strong stressful stimulus, which causes increase of Hsp70 expression. It has not shown any correlation with myocytes survival, because it depends to a high degree on extension and duration of ischaemia [6, 16, 27, 37].

Increased concentration of Hsp is also induced by the disease by itself, e.g. ischaemic heart disease or organic heart disease with myocardial failure and by performed pharmacological treatment [16].

Presence of human Hsp60 and produced by *Chlamydia pneumoniae* has been stated in patients with stable

Sama hipertermia od lat z powodzeniem stosowana jest także w terapii wielu chorób dermatologicznych jak na przykład łuszczyca. Dopiero poznanie właściwości białek Hsp odpowiedziało na pytania o mechanizm działania leczniczego tej terapii. [3]

HSP W MIAŻDŻYCY

Tradycyjne czynniki rozwoju miażdżycy takie jak nadciśnienie, hiperlipidemia czy oxy-LDL uszkodzając komórki śródbłonna doprowadzają do wzrostu ekspresji białek Hsp. Liczne obserwacje prowadzone na zwierzętach i ludziach dowiodły zaangażowanie tych białek w proces patogenezy miażdżycy. Wykazano dodatnią korelację między obecnością przeciwciał anti-Hsp a miażdżycą tętnic. Dowiedziono prognostycznej wartości oznaczania przeciwciał anti-Hsp. Wyższe stężenia notowane były u pacjentów wykazujących progresję procesu chorobowego oraz ze zwiększoną grubością kompleksu intima/media. Także stopień zmian dodatnio korelował ze stężeniem anti-Hsp. [11,24,25,27]

Duże podobieństwo międzygatunkowe w budowie białek Hsp stwarza prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji krzyżowej między ludzkimi Hsp ekspozowanymi przez komórki śródbłonna, a bakteryjnymi, które są równocześnie antygenami odpowiedzialnymi za indukcję odpowiedzi immunologicznej przeciw tym mikroorganizmom. Należą do nich Hsp mykobakterii, GroEL i GroES *E. coli* czy chlamydiowe cHsp60. Reakcja ta określana jest jako mimikra antygenowa i jest uważana za mechanizm spustowy rozpoczynający proces autoimmunologiczny skierowany przeciw komórkom śródbłonna. [6,24,26,28,37]

Pomiędzy białkami szoku termicznego gospodarza oraz bakterii dochodzi do reakcji krzyżowania się, czego efektem jest wytworzenie się kompleksów immunologicznych. Białka Hsp zarówno gospodarza jak i np. *C. pneumoniae* aktywują śródbłonek naczyń, makrofagi i komórki mięśni gładkich poprzez wpływ na wytwarzanie cząsteczek adhezyjnych, białka CRP, fibrynogeny i amyloidu-A. Mechanizm ten prowadzi do odkładania się blaszki miażdżycowej. [6,23,26]

Rozważane są także inne patomechanizmy. Przypuszcza się, że białka szoku termicznego mogą stymulować makrofagi do produkcji TNF α (czynnik martwicy guza) i MMP-9 (Matrix Metalloproteinaza 9). TNF α indukuje produkcję IL-1 oraz czynników adhezyjnych przez komórki śródbłonna i mięśniówki gładkiej. MMP-9 jest jednym z głównych enzymów uszkodzających tkankę łączną w okolicy zmian miażdżycowych. Białka Hsp są zatem pomostem do zrozumienia pełnego obrazu ateriogenezy jako efektu przewlekłego zapalenia. [6,26,27]

HSP W KARDIOLOGII

Komórki mięśnia sercowego na podwyższenie temperatury reagują zwiększoną syntezą białek Hsp. Daje to zwiększoną ochronę przed ewentualnymi późniejszymi czynnikami stresu komórkowego. Badania wykazały, że

coronary heart disease. Therefore, many scientists combine intensification of ischaemic changes with passes infection, which could influence on development of atherosclerotic plaque [6, 23, 25, 26, 28].

ROLE OF HSP IN NERVOUS SYSTEM

Proteins Hsp and lymphocytes $\gamma\delta$ play important function in pathogenesis of neurological diseases. Their increased concentration has been shown in inflammatory focuses of persons with multiple sclerosis. Antigens against Hsp65 have been found in cerebrospinal fluid in patients with MS and other neurodegenerative diseases, e.g. Parkinson's disease, Huntington's disease and Alzheimer's disease. Essence of these diseases is deposition of amyloid plaques consisting of proteins. Heat shock proteins prevent progress of forming incorrect intraprotein connections. However, they are not strong enough to dissolve them completely. Currently, studies on practical utilization of these proteins, mainly Hsp27, to delay degenerative process of nervous system are performed. Also increase of Hsp70 has been found in white matter of frontal cortex in patients suffering from Alzheimer's disease [6, 7, 11, 31].

These proteins may also play an important role in prion diseases. Increased level of alpha beta-crystallin was found in neurons in Creutzfeldt – Jakob's disease. Probably it protects cellular proteins against formation of their pathological isoforms, which are essence of changes causing transmissible spongiform encephalopathy [7, 18, 29, 31].

It has also been proved that early induction of heat shock proteins in nervous cells during ischaemia exerts neuroprotective action. Increased synthesis of e.g. Hsp72 causes higher tolerance of ischaemia [7].

Antigens IgG bounding with Hsp60 of human nervous cells were found in 44% of patients with schizophrenia. It has been shown, that induction of these proteins was not dependent on passes therapy with psychotropic drugs [11].

INFECTIONS AND HSP

Proteins Hsp play protective role for cells against damaging factors such as action of toxins and interaction of mediators of inflammatory process on a cell. Their role in bacterial, viral, parasitic and mycotic infections has been proved in numerous studies [6, 12, 37].

These proteins may perform function of antigens in many infectious diseases. Immune response against Hsp60, Hsp70 and Hsp90 has been observed in many bacterial and protozoan diseases. Main aims in bacterial infection are Hsp60 homologues. Borreliosis, legionellosis, tuberculosis and syphilis belong to them. In parasitic infections greater role is played by Hsp70 [6, 11, 12, 35].

hipertermia całego ciała poprzedzająca niedokrwienie zmniejsza rozległość niedokrwienia i niweluje jego skutki. Samo niedokrwienie stanowi silny bodziec stresowy, który powoduje wzrost ekspresji białka Hsp70. Nie koreluje on jednak z przeżywalnością miocytów, gdyż zależy ona w znacznym stopniu od rozległości i czasu trwania niedokrwienia. [6,16,27,37]

Podwyższenie stężenia Hsp indukowane jest także samą chorobą np. chorobą niedokrwienną lub wadą serca z niewydolnością mięśnia sercowego, oraz przez prowadzone leczenie farmakologiczne. [16]

U chorych ze stabilną chorobą wieńcową stwierdzono obecność Hsp60 ludzkiego i wytworzonego przez *Chlamydia pneumoniae*. Dlatego też nasilenie zmian niedokrwiennych wielu badaczy łączy z przebytą infekcją, która może wpływać na rozwój blaszki miażdżycowej. [6,23,25,26,28]

ROLA HSP W UKŁADZIE NERWOWYM

Białka Hsp oraz limfocyty $\gamma\delta$ pełnią ważną rolę w patogenezie chorób neurologicznych. Wykazano ich podwyższone stężenie w ogniskach zapalnych osób ze stwardnieniem rozsianym. Przeciwciała przeciwko Hsp65 stwierdzono w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z SM oraz innych chorobach neurodegeneracyjnych np. w chorobie Parkinsona, Huntingtona oraz Alzheimer'a. Istotą tych schorzeń jest odkładanie się złożeń amyloidowych złożonych z białek. Białka szoku cieplnego zapobiegają postępowi tworzenia się nieprawidłowych połączeń międzybiałkowych. Nie są jednak na tyle silne, aby je zupełnie rozpuścić. Obecnie trwają badania nad praktycznym wykorzystaniem tych białek głównie białka Hsp27 do opóźniania procesu degeneracyjnego układu nerwowego. Także wzrost Hsp70 został potwierdzony w istocie białej kory czołowej u chorych z chorobą Alzheimera. [6,7,11,31]

W chorobach prionowych białka te mogą pełnić również ważną rolę. W chorobie Creutzfelda-Jakoba w neuronach stwierdzono podwyższony poziom alfabetakrystyliny. Prawdopodobnie chroni ona białka komórek przed powstaniem ich patologicznych izoform, które są istotą zmian powodujących pasażowalną encefalopatię gąbczastą. [7,18,29,31]

Udowodniono także, że wczesna indukcja białek szoku cieplnego w komórkach nerwowych w czasie niedokrwienia działa neuroprotekcynie. Zwiększona synteza np. Hsp72 powoduje większą tolerancję niedokrwienia. [7]

U 44% pacjentów ze schizofrenią znaleziono w surowicy krwi przeciwciała IgG łączące się z białkiem Hsp60 ludzkich komórek nerwowych. Wykazano, iż indukcja tych białek nie zależała od przebytej kuracji lekami psychotropowymi. [11]

ZAKAŻENIA A HSP

Białka Hsp pełnią rolę ochronną dla komórek przed czynnikami uszkadzającymi takimi jak działanie toksyn i oddziaływanie mediatorów procesu zapalnego na ko-

DISEASES OF AUTOAGGRESSION

It happens that beneficial role of protective proteins becomes an enemy for cells of host organism. Antigens, which physiologically are produced to recognize heat shock proteins of microorganisms, become accidentally aimed at host proteins that are almost identical with proteins of microorganism. Autoaggression, which starts autoimmune process of tissues destruction, appears in that mechanism [33, 37].

Significantly increased titre of antibodies against heat shock proteins, e.g. Hsp60 or Hsp70 is found in many autoimmune diseases. Increased concentrations of antibodies has been stated in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, multiple sclerosis, Behcet's disease, Kawasaki disease, psoriasis and thyroiditis of Hashimoto type [6, 24, 35, 39].

Significant immunoreactivity of Hsp70 is detected also in thyroid follicle and in lymphocytic infiltration in patients with Graves-Basedow's disease and Hashimoto disease. That phenomenon is not observed in healthy cells of thyroid and in patients with multinodular goitre [6, 39].

There is a hypothesis that allergy to own Hsp65 may cause destruction of beta cells of the islets of Langerhans and insulin-dependent mellitus induction. Probably trigger mechanism of that reaction is viral infection of these cells. Some studies showed presence of antibodies bounding anti-Hsp65 antigen in blood serum of patients with new diagnosed insulin-dependent mellitus [11].

T_H lymphocytes recognizing Hsp60 has been detected in increased concentration in articular fluid of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. In rheumatoid arthritis antibodies for Hsp70 and Hsp90 have been identified. T lymphocytes specific for that disease showed cross reactivity with Hsp of mycobacteria. Cross reacting T lymphocytes with Hsp65 have been identified in synovial fluid of infected joints. The reactivity to own Hsp65 in these joints may begin reaction of autoaggression. Anti-Hsp against all classes appears in lupus erythematosus [6, 11, 39].

mórkę. Ich rolę w zakażeniach bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych oraz grzybiczych udowodniono w szeregu badaniach. [6,12,37]

Białka te mogą pełnić rolę antygenów w wielu chorobach zakaźnych. Odpowiedź immunologiczna przeciw Hsp60, Hsp70 i Hsp90 została zaobserwowana w wielu schorzeniach bakteryjnych i pierwotniakowych. Głównym celem w infekcji bakteryjnej są homologi Hsp60. Należą do nich m.in. borelioza, legionelloza, gruźlica oraz kiła. W infekcjach pasożytniczych większą rolę odgrywają Hsp70. [6,11,12,35]

CHOROBY Z AUTOAGRESJI

Zdarza się jednak, że dobroczynna rola białek opiekuńczych staje się wrogiem dla komórek organizmu gospodarza. Przeciwciała, które fizjologicznie wytworzone są do rozpoznawania białek szoku cieplnego mikroorganizmu, zostają omyłkowo skierowane przeciwko białkom gospodarza, które są prawie identyczne z białkami drobnoustroju. W tym mechanizmie dochodzi do autoagresji, która daje początek autoimmunologicznemu procesowi niszczenia tkanek. [33,37]

W wielu chorobach autoimmunologicznych występuje znacznie zwiększone miano przeciwciał przeciwko białkom szoku cieplnego np. Hsp60 czy Hsp70. Podwyższone stężenia przeciwciał zostały stwierdzone w reumatoidalnym zapaleniu stawów, układowym toczniu rumieniowym, sklerodermie, stwardnieniu rozsianym, chorobie Behceta, chorobie Kawasaki, łuszczycy i zapaleniu tarczycy typu Hashimoto. [6,24,35,39]

Znaczna immunoreaktywność Hsp70 wykrywana jest także w pęcherzykach tarczycy oraz w naciekach limfocytowych u chorych z chorobą Gravesa-Basedowa oraz zapaleniem typu Hashimoto. Zjawisko to natomiast nie jest obserwowane w zdrowych tkankach tarczycy oraz u pacjentów z wolem wieloguzkowym. [6,39]

Istnieje hipoteza, że uczulenie na własne Hsp65 może być przyczyną niszczenia komórek beta wysp Langerhansa trzustki i indukowania w ten sposób cukrzycy insulinozależnej. Prawdopodobnie mechanizmem spustowym tej reakcji jest infekcja wirusowa tych komórek. Niektóre badania wykazały obecność przeciwciał wiążących antygeny anti-Hsp65 w surowicy pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą insulinozależną. [11]

Limfocyty T_H rozpoznające Hsp60 zostały wykryte w podwyższonym stężeniu w płynie stawowym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Zidentyfikowano również w reumatoidalnym zapaleniem stawów przeciwciała dla Hsp70 i Hsp90. Limfocyty T specyficzne dla tego schorzenia wykazały reaktywność krzyżową z Hsp mykobakterii. Limfocyty T reagujące krzyżowo z Hsp65 zostały zidentyfikowane w płynie maziowym zakażonych stawów. Reaktywność na własne Hsp65 w tych stawach może być początkiem reakcji autoagresji. W toczniu rumieniowatym występują anti-Hsp przeciwko wszystkim klasom. [6,11,39]

GYNAECOLOGY AND OBSTETRICS

Endometrium contains many types of heat shock proteins. Hsp27, Hsp60, Hsp70, Hsp90 and alpha-crystallin chain are present in it. Expression of Hsp27 and Hsp60 and cognate Hsc70 increases just after ovulation. The highest concentration of alpha-crystallin B is reached in secretory phase of the cycle. Heat shock proteins play protective function against cytotoxic action of cytokines (especially TNF α) in critical moment of the cycle - implantation window [32].

Proteins Hsp are present on each reproduction stage. They are only ones among first proteins produced by zygote just after fertilization. Also maternal decidua shows increased expression of these proteins during early stages of pregnancy [22, 36].

Long and asymptomatic infections of genital tract cause occurrence of resistance to Hsp antigens of microorganisms, which are identical with human ones. That process seems to be connected with decreased fertility of persons that passed through infection of genital tract. Antigens against bacterial and human Hsp are present at increased concentration in blood serum of patients subjected to extracorporeal fertilization. Such situation takes place in chronic infection with *Chlamydia trachomatis* and formation of antigens against bacterial Hsp60. That phenomenon results in autoimmune reaction aimed against human Hsp. Mechanism of autoimmunization is the most probably responsible also for abortion in early stage of pregnancy [9, 10, 22].

Temperature stability is very important element on the stage of embryogenesis. In that period organs, which undergo rapid growth and differentiation, are formed. Hyperthermia is a teratogenic factor; it may lead to growth delays, developmental abnormalities and even to fetus death. One of the most frequently occurring defects arising in that mechanism is unclosed neural tube. Gradual thermal shock induces increased synthesis of proteins Hsp. Studies have shown that short-term temperature rising to 42°C does not cause morphological deformations. These proteins seem to play special role in protective processes of neuroectoderm cells against teratogenic effects of serious thermal stress [6, 36].

ROLE OF HSP IN ONCOLOGY

Overexpression of heat shock proteins occurs in cells of many types of neoplasms. They play role in proliferation of these cells, their differentiation, invasion, metastasis, death and recognizing by immune system [11, 13, 18, 37].

Nowadays Hsp detection is not useful in diagnostic immunopathology, because better molecular markers exist. Presence of Hsp and anti-Hsp in blood serum of oncological patients is however comprehensive topic for further studies. It is supposed that specific anti-Hsp may in the future plays role of markers of some osteogenic neoplasms, ovarian carcinoma and others [4, 8].

GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO

Endometrium zawiera wiele typów białek szoku cieplnego. Obecne są w nim Hsp27, Hsp60, Hsp70, Hsp90 i łańcuch alfa-krystaliny B. Ekspresja Hsp27 i Hsp60 oraz pokrewnego Hsc70 ulega znacznemu zwiększeniu tuż po owulacji. Najwyższe stężenie alfa-krystaliny B osiąga w fazie sekrecyjnej cyklu. Białka szoku cieplnego pełnią rolę ochronną przed działaniem cytotoksycznym cytokin (szczególnie TNF α) w krytycznym momencie cyklu - okienka implantacyjnego. [32]

Białka Hsp obecne są na każdym etapie reprodukcyjnym. Są one jednymi spośród pierwszych białek produkowanych przez zygotę tuż po zapłodnieniu. Także macierzyna doczesna wyraża podwyższoną ekspresję tych białek podczas wczesnych etapów ciąży. [22,36]

Długie i bezobjawowe infekcje dróg rodnych powodują powstanie oporności na antygeny Hsp mikroorganizmów, które są identyczne z ludzkimi. Proces ten wydaje się być związany z obniżoną płodnością osób, które przebyły infekcję dróg rodnych. Przeciwciała przeciwko bakteryjnym a także ludzkim Hsp obecne są w zwiększonym stężeniu w surowicy pacjentów poddanych zapłodnieniu pozaustrojowemu. Taka sytuacja ma miejsce w przewlekłej infekcji *Chlamydia trachomatis* i wytworzeniu przeciwciał przeciwko bakteryjnemu Hsp60. Zjawisko to skutkuje także autoimmunologiczną reakcją skierowaną przeciwko ludzkiemu Hsp. Mechanizm autoimmunizacji jest najprawdopodobniej odpowiedzialny także za poronienia we wczesnym okresie ciąży. [9,10,22]

Stabilność temperatury jest bardzo ważnym elementem na etapie embriogenezy. W tym okresie powstają organy, które podlegają gwałtownemu rozrostowi i różnicowaniu. Hipertermia jest czynnikiem teratogennym, może prowadzić do opóźnienia wzrostu, nieprawidłowości rozwojowych a także do śmierci płodu. Jedną z częstszych wad powstających w tym mechanizmie jest nie zamknięcie się cewy nerwowej. Stopniowy szok termiczny indukuje podwyższoną syntezę białek Hsp. Badania wykazały, że krótkotrwałe podwyższenie temperatury do 42°C nie powoduje zniekształceń morfologicznych. Wydaje się, że szczególną rolę białka te odgrywają w procesach ochronnych komórek neuroektodermy przed teratogennymi skutkami poważnego stresu cieplnego. [6,36]

ROLA HSP W ONKOLOGII

Nadekspresja białek szoku cieplnego występuje w komórkach wielu rodzajów nowotworu. Odgrywają rolę w proliferacji tych komórek, ich różnicowaniu, inwazji, metastazy, śmierci komórki i rozpoznawaniu przez system immunologiczny. [11,13,18,37]

Obecnie wykrycie Hsp nie jest przydatne w immunopatologii diagnostycznej, gdyż istnieją lepsze markery molekularne. Obecność Hsp i anty-Hsp w surowicy pacjentów onkologicznych jest jednak obszernym zagadnieniem do dalszych badań. Przypuszcza się, że swoiste anty-Hsp mogą w przyszłości odgrywać rolę jako mar-

Level of Hsp expression helps in establishing the presence of abnormal cells that indicate process of carcinogenesis. Hsp70 is associated with carcinogenesis of oral epithelium. It can be also useful as a marker of detection early liver cancer. Hsp10 and Hsp60 intensify their expression in colon cancer. Concentration of single Hsp may change within one organ in dependence on histopathological type of the cancer, e.g. concentration of Hsp27 decreases in adenocarcinoma of the oesophagus and increases in spinocellular carcinoma of that organ [4, 18]. Decreased production of Hsp in leukaemic cells in relation to healthy ones and increased in papillary thyroid cancer has been stated. [11]

Expression of heat shock proteins may undergo modifications with regard to degree of tissue differentiation. Presently divergences and connections between concentrations of particular classes of these proteins and grading of concrete types of neoplasms are not explained. For example, Hsp27 is the most probably connected with spinocellular carcinoma, Hsp70 is increased in breast cancers and cancers of oral epithelium, and Grp78 – in lung cancers. Intensified Hsp production is also connected with the process of metastasize to lymph nodes, presence of mutated p53 and clinical degree of disease progression [4, 5, 13].

Hsp27 expression is connected with worse prognosis in cancers of stomach, liver, prostate and osteogenic sarcomas, whereas it improves prognosis in oesophagus cancer. Lack of prognostic values of that protein occurs in spinocellular carcinomas of head and neck, cancers of bladder and kidneys and leukaemia. Hsp70 is connected with negative prognosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. It is bound with weak cells differentiation, lymph node metastasis and higher degree of clinical progression. Protein Hsp70 prognosticates well in case of cancers of pancreas, oesophagus and kidneys. Lack of connections with carcinomas of oral cavity, spinocellular carcinomas of head and neck, cancer of stomach and prostate and in leukaemia has been stated. Loss of Hsp90 expression is connected with bladder cancer. Expression of that protein is used mainly in genital tract cancers but it shows lack of prognostic values for oral cavity cancers [4, 19].

Studies concerning predictions of oncological patients' responses on concrete type of therapy are performed. Special hopes are placed in these studies, because it would give possibility of individual monitoring of the therapy and its modifications in dependence on organism reaction on that therapy. Clinical implications of expression of Hsp27 resistant to chemotherapy are in accordance with results of the studies on cancer of head and neck, spinocellular carcinoma of oesophagus and in glioblastoma multiforme. Resistance to therapy at increased expression of Hsp27 can be explained by protective role of these proteins through repairing proteins damaged by cytostatics, antiapoptotic protection, protective role in vascular epithelium in tumour cells and supporting DNA repair [2, 13].

kery niektórych nowotworów kościopochodnych, raków jajnika i innych. [4,8]

Poziom ekspresji Hsp pomaga w ustaleniu obecności komórek anormalnych wskazujących na proces karcinogenezy. Hsp70 kojarzony jest z karcinogenezą nabłonka jamy ustnej. Może być również przydatny jako marker wykrywania wczesnego raka wątroby. Hsp10 i Hsp60 wzmacniają ekspresję w nowotworze okrężnicy. Stężenie pojedynczego białka Hsp może w obrębie jednego narządu zmieniać się w zależności od typu histopatologicznego raka np. stężenie Hsp27 obniża się w gruczołakoraku przełyku, a wzrasta w raku kolczystokomórkowym tego narządu. [4,18] Stwierdzono zmniejszoną produkcję Hsp w komórkach białaczkowych w stosunku do zdrowych, a podwyższoną w raku papilarnym tarczycy. [11]

Ekspresja białek szoku cieplnego może ulegać modyfikacjom ze względu na stopień zróżnicowania tkanek. Obecnie nie są wyjaśnione rozbieżności i powiązania między stężeniami poszczególnych klas tych białek a gradaniem konkretnych typów nowotworu. Przykładowo Hsp27 związany jest najprawdopodobniej z rakiem kolczystokomórkowym, Hsp70 jest podwyższony w nowotworach piersi i nabłonka jamy ustnej, a Grp78 – w nowotworach płuc. Wzmożona produkcja białek Hsp ma też związek z procesem przerzutowania do węzłów chłonnych, obecnością zmutowanego p53 i stopniem klinicznym zaawansowania choroby (staging). [4,5,13]

Ekspresja Hsp27 jest związana z gorszym rokowaniem w nowotworach żołądka, wątroby, prostaty i mięsakach kościopochodnych, natomiast poprawia rokowanie w raku przełyku. Brak wartości prognostycznych tego białka występuje dla nowotworu kolczystokomórkowego głowy i szyi, raka pęcherza i nerek oraz białaczki. Hsp70 jest powiązana z negatywnym rokowaniem raka przejściowokomórkowego pęcherza moczowego. Wiąże się to ze słabym zróżnicowaniem komórek, metastazą węzłów chłonnych, z wyższym stopniem zaawansowania klinicznego. Hsp70 dobrze rokuje w rakach trzustki, przełyku i nerek. Wykazano brak powiązania z nowotworami jamy ustnej, kolczystokomórkowym rakiem głowy i szyi, nowotworem żołądka i prostaty oraz w białaczce. Utrata ekspresji Hsp90 jest związana z rakiem pęcherza. Ekspresja tego białka jest wykorzystana głównie w nowotworach narządu rodowego, lecz brak mu wartości prognostycznych dla nowotworów jamy ustnej. [4,19]

Trwają badania nad przewidywaniem odpowiedzi chorych onkologicznych na konkretny rodzaj terapii. Z tymi badaniami związane są szczególne nadzieje, gdyż dałyby możliwość indywidualnego monitorowania leczenia i jego modyfikacji w zależności od reakcji organizmu na terapię. Kliniczne implikacje ekspresji Hsp27 odpornej na chemioterapię są zgodne z wynikami badań nad rakiem głowy i szyi, rakiem kolczystokomórkowym przełyku oraz w glejaku wielopostaciowym. Oporność na terapię w zwiększonej ekspresji Hsp27 można tłumaczyć rolą opiekuńczą tych białek poprzez naprawianie białek uszkodzonych przez cytostatyki, ochroną antyapoptycz-

Prognostic role of Hsp70 in dexamethasone therapy of multiple myeloma has been proved. In case of osteogenic sarcomas it predicts better response to neoadjuvant therapy [6].

Big hopes are placed in possibility of Hsp usage in neoplasm therapy. Two basic strategies are used for that. The first one consists in pharmacological modification of Hsp expression; that is their protective action. The second one provides for Hsp use as adjuvants presenting tumour antigens to immune system [6, 13].

GYNAECOLOGICAL ONKOLOGY

In diagnostics of genital tract cancer expression of Hsp autoantibodies in ovarian cancer seems to have increased significance. Increased expression of Hsp27 has been stated in hyperplastic mucosa of uterus. It is also a marker of spinocellular metaplasia in cervix of the uterus. Hsp10 and Hsp60 are connected with carcinogenesis process of cervix of the uterus. Hsp27 and Hsp90 are used in determination of the degree of tumour cells differentiation in uterine body cancer, while Hsp27 alone is used to differentiation of spinocellular carcinoma of cervix of the uterus. Increased level of Hsp70 is the most probably evidence of weak differentiation in breast and ovarian cancer and also of increased proliferation of tumour cells of cancer of breast and cervix of the uterus, metastasis to lymph nodes in breast cancer, increased mass of the tumour in cancer of cervix of the uterus and presence of mutated p53 in breast and uterine body cancers [4, 5, 14].

Increased expression of Hsp27 is bad prognostic factor in ovarian cancers and positive one in adenocarcinoma of mucosa of uterus. Hsp27 is not a prognostic factor in case of breast cancers. Expression of Hsp70 is connected with bad prognosis in case of cancers of breast, body and cervix of the uterus. Connections between ovarian cancer and Hsp70 is a prognostic factor has not been found. Expression of Hsp90 in tumour cells and the presence of antibodies are bound with bad prognosis in breast cancer and with good one in case of uterine cancer. It does not show any prognostic values in ovarian cancer [4, 14].

In prognostication of clinical treatment implications of expression of Hsp27 resistant to chemotherapy are in accordance with results of studies on ovarian cancer. Hsp70 becomes to appear among all heat shock proteins as prognostic sign of resistance to chemotherapy in breast cancers. High concentrations of that protein correlate also with weaker response to radiotherapy and hyperthermia [4, 5].

HSP IN OTHER MEDICAL FIELDS

Recently attention has been paid to benefits arising from use heat shock proteins overproduction in transgenic plants. Algae extracts are for example used in cosmetic industry in therapies delaying skin aging processes. Role of Hsp in skin consists in protection and stimulation of

nią, rolą ochronną w nabłonkach naczyń w komórkach nowotworowych oraz wspomaganie naprawy DNA. [2,13]

Udowodniono rolę prognostyczną Hsp70 w leczeniu szpiczaka mnogiego dexametazonem. W przypadku mięsaków kościopochodnych zapowiada lepszą odpowiedź na terapię neoadjuwantową. [6]

Duże nadzieje wiąże się z możliwością wykorzystania Hsp w terapii nowotworowej. Wykorzystane są do tego dwie podstawowe strategie. Pierwsza polega na farmakologicznej modyfikacji ekspresji Hsp czyli ich działalności opiekuńczej. Druga przewiduje wykorzystanie białek Hsp jako adjuwantów prezentujących antygeny guza układowi odpornościowemu. [6,13]

ONKOLOGIA GINEKOLOGICZNA

W diagnostyce raka narządów rodnych zwiększone znaczenie wydaje się mieć ekspresja autoprzeciwciał Hsp w raku jajnika. Zwiększoną ekspresję białka Hsp27 stwierdza się w hiperplastycznej śluzówce macicy. Jest to również marker metaplastacji kolczystokomórkowej w szyjce macicy. Hsp10 i Hsp60 są powiązane z procesem karcinogenezy szyjki macicy. W określaniu stopnia zróżnicowania komórek nowotworowych w raku trzonu macicy wykorzystywane są Hsp27 i Hsp90, natomiast samo Hsp27 do różnicowania nowotworu kolczystokomórkowego szyjki macicy. Zwiększony poziom Hsp70 świadczy najprawdopodobniej o słabym zróżnicowaniu w nowotworze piersi i jajników, a także o zwiększonej proliferacji komórek raka piersi i szyjki macicy, metastazą węzłów limfatycznych w raku piersi, zwiększoną masą nowotworową guza w raku szyjki macicy oraz z obecnością zmutowanego p53 w raku piersi i trzonu macicy. [4,5,14]

Zwiększona ekspresja Hsp27 jest złym czynnikiem rokowniczym w nowotworach jajnika, a pozytywnym w gruczolakoraku śluzówki macicy. Hsp27 nie jest czynnikiem rokowniczym w nowotworach piersi. Ekspresja białka Hsp70 jest związana z negatywnym rokowaniem w przypadku nowotworów piersi, trzonu macicy oraz szyjki macicy. Nie wykazano powiązania raka jajnika z Hsp70 jako czynnika prognostycznego. Ekspresja Hsp90 w tkankach rakowych oraz obecność przeciwciał wiąże się ze złym rokowaniem w nowotworze piersi, a dobrym dla raka macicy. W raku jajnika nie wykazuje wartości prognostycznych. [4,14]

W prognozowaniu leczenia klinicznego implikacje ekspresji Hsp27 odpornej na chemioterapię są zgodne z wynikami badań nad rakiem jajników. Hsp70 zaczyna się wyłaniać spośród wszystkich białek szoku cieplnego jako prognostyk oporności na chemioterapię w nowotworach piersi. Wysokie stężenia tego białka korelują także ze słabszą odpowiedzią na radioterapię i hipertermię. [4,5]

HSP W INNYCH DZIEDZINACH MEDYCZNYCH

W ostatnich latach zwrócono uwagę na korzyści płynące z zastosowania nadprodukcji białek szoku termicznego w roślinach transgenicznych. Ekstrakty z alg są na przykład wykorzystywane w przemyśle kosmetycznym w te-

regeneration of its fundamental components – collagen and elastin [6].

Reports of Hsp and anti-Hsp role in pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis and coeliac disease exist [11].

rapiach opóźniania starzenia się skóry. Rola Hsp w skórze polega na ochronie i stymulowaniu odbudowy jej zasadniczych składników – kolagenu i elastyny. [6]

Istnieją doniesienia o roli Hsp i anty-Hsp w patogenezie choroby Crohna, Colitis ulcerosa oraz chorobie trzewnej. [11]

References/Piśmiennictwo:

1. **Ang D, Liberek K, Skowrya D, Zyllicz M, Georgopoulos C.** Biological role and regulation of the universally conserved heat shock proteins. *J Biol Chem.* 1991 Dec 25;266(36):24233-6.
2. **Bagatell R, Whitesell L.** Altered Hsp90 function in cancer: a unique therapeutic opportunity. *Mol Cancer Ther.* 2004 Aug;3(8):1021-30.
3. **Carper SW, Duffy JJ, Gerner EW.** Heat shock proteins in the thermotolerance and other cellular processes. *Cancer Res.* 1987 Oct 15;47(20):5249-55.
4. **Cioca DR, Calderwood SK.** Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones.* 2005 Summer;10(2):86-103.
5. **Cioca DR, Clark GM, Tandon AK, Fuqua SA, Welch WJ, McGuire WL.** Heat shock protein hsp70 in patients with axillary lymph node-negative breast cancer: prognostic implications. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Apr 7;85(7):570-4.
6. **Dzaman-Serafin S, Telatyńska-Mieszek B, Ciechanowski K.** Heat shock proteins and their characteristics. *Pol Merkur Lekarski.* 2005 Aug;19(110):215-9.
7. **Fiszer U.** Role of gamma-delta T-cells and heat shock proteins in immunological response and in pathogenesis of neurological diseases. *Neurol Neurochir Pol.* 1995 Sep-Oct;29(5):737-45.
8. **Grammatikakis N, Vultur A, Ramana CV, Siganou A, Schweinfest CW, Watson DK, Raptis L.** The role of Hsp90N, a new member of the Hsp90 family, in signal transduction and neoplastic transformation. *J Biol Chem.* 2002 Mar 8;277(10):8312-20.
9. **Giraldo P, Neuer A, Ribeiro-Filho A, Linhares I, Witkin SS.** Detection of the human 70-kD and 60-kD heat shock proteins in the vagina: relation to microbial flora, vaginal pH, and method of contraception. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1999;7(1-2):23-5.
10. **Giraldo PC, Ribeiro-Filho AD, Simões JA, Neuer A, Feitosa SB, Witkin SS.** Circulating heat shock proteins in women with a history of recurrent vulvovaginitis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1999;7(3):128-32.
11. **Gryglewski A, Pajdak W, Witkowski K.** Clinical significance of heat shock proteins. Influence of heat shock proteins on the pathomechanism of selected diseases. *Przegl Lek.* 1994;51(7):303-7.
12. **Henderson B, Allan E, Coates AR.** Stress wars: the direct role of host and bacterial molecular chaperones in bacterial infection. *Infect Immun.* 2006 Jul;74(7):3693-706.
13. **Jolly C, Morimoto RI.** Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Oct 4;92(19):1564-72.
14. **Kimura E, Enns RE, Alcaraz JE, Arboleda J, Slamon DJ, Howell SB.** Correlation of the survival of ovarian cancer patients with mRNA expression of the 60-kD heat-shock protein HSP-60. *J Clin Oncol.* 1993 May;11(5):891-8.
15. **Kregel KC.** Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol.* 2002 May;92(5):2177-86.
16. **Kucharzewski M, Sieroń A, Kowalczyk J.** Heat-shock proteins in myocardial ischemia. *Pol Merkur Lekarski.* 2003 Sep;15(87):213-6.
17. **Kucharzewski M, Sułkowski L, Sieroń A.** Heat shock proteins in colorectal carcinoma. *Pol Merkur Lekarski.* 2004 Jun;16(96):595-6.
18. **Laskowska E.** Small heat shock proteins—role in apoptosis, cancerogenesis and diseases associated with protein aggregation. *Postepy Biochem.* 2007;53(1):19-26.
19. **Lebret T, Watson RW, Molinié V, O'Neill A, Gabriel C, Fitzpatrick JM, Botto H.** Heat shock proteins HSP27, HSP60, HSP70, and HSP90: expression in bladder carcinoma. *Cancer.* 2003 Sep 1;98(5):970-7.
20. **Lipińska B.** The role of heat-shock proteins. *Postepy Biochem.* 1990;36(1-2):32-42.
21. **Lisowska K, Krawczyk Z.** Family of hsp70 stress genes in mammals. *Postepy Biochem.* 1998;44(3):179-92.
22. **Neuer A, Spandorfer SD, Giraldo P, Jeremias J, Dieterle S, Korneeva I, Liu HC, Rosenwaks Z, Witkin SS.** Heat shock protein expression during gametogenesis and embryogenesis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1999;7(1-2):10-6.
23. **Pockley AG.** Heat shock proteins, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002 Feb 26;105(8):1012-7.
24. **Pockley AG, Bulmer J, Hanks BM, Wright BH.** Identification of human heat shock protein 60 (Hsp60) and anti-Hsp60 antibodies in the peripheral circulation of normal individuals. *Cell Stress Chaperones.* 1999 Mar;4(1):29-35.
25. **Pockley AG, Georgiades A, Thulin T, de Faire U, Frostegård J.** Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension. *Hypertension.* 2003 Sep;42(3):235-8. Epub 2003 Aug 4.
26. **Rabczyński M, Adamiec R.** Chronic bacterial infection as a risk factor for atherogenesis. The role of heat shock protein. *Przegl Lek.* 2004;61(2):102-4.
27. **Rabczyński M, Adamiec R.** Heat shock proteins as atherosclerosis immune process modulator. *Pol Arch Med Wewn.* 2004 Oct;112(4):1271-5.
28. **Rajtar R, Kloch M, Kolasinska-Kloch W.** Role of human and bacterial heat shock proteins in inflammatory and immunological mechanisms of atherosclerosis. *Przegl Lek.* 2004;61(5):514-7.
29. **Ranford JC, Henderson B.** Chaperonins in disease: mechanisms, models, and treatments. *Mol Pathol.* 2002 Aug;55(4):209-13.
30. **Skowrya D, Zyllicz M.** Heat-shock proteins. *Postepy Biochem.* 1987;33(2-3):259-76.
31. **Smith DF, Whitesell L, Katsanis E.** Molecular chaperones: biology and prospects for pharmacological intervention. *Pharmacol Rev.* 1998 Dec;50(4):493-514.

32. **Tabibzadeh S, Broome J.** Heat shock proteins in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1999;7(1-2):5-9.
33. **Todryk SM, Gough MJ, Pockley AG.** Facets of heat shock protein 70 show immunotherapeutic potential. *Immunology.* 2003 Sep;110(1):1-9.
34. **Wiland E.** Characteristics of ubiquitin. *Postepy Biochem.* 1988;34(4):361-74.
35. **Winrow VR, McLean L, Morris CJ, Blake DR.** The heat shock protein response and its role in inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 1990 Feb;49(2):128-32.
36. **Witkin SS.** Immunity to heat shock proteins and pregnancy outcome. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1999;7(1-2):35-8.
37. **Wu T, Tanguay RM.** Antibodies against heat shock proteins in environmental stresses and diseases: friend or foe? *Cell Stress Chaperones.* 2006 Spring;11(1):1-12.
38. **B Molecular chaperones and the immune response.** *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1993 Mar 29;339(1289):363-7; discussion 367-8.
39. **Zügel U, Kaufmann SH.** Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev.* 1999 Jan;12(1):19-39.