

Received: 2012.08.30
Accepted: 2014.02.25
Published: 2014.06.05

Immunoregulacyjne właściwości białek Hsp70

Immunoregulatory properties of Hsp70

Stefan Tukaj

Streszczenie

Białka szoku termicznego Hsp70 pełnią istotną rolę w utrzymaniu homeostazy komórkowej przez kontrolę procesu prawidłowego zwijania nowo syntetyzowanych polipeptydów oraz przywracanie natywnej konformacji białkom rozwiniętym lub zagregowanym. Białka Hsp70 uczestniczą również w wewnątrzkomórkowym transporcie i sygnalizacji komórkowej, a ich obecność w przestrzeni pozakomórkowej jest kojarzona przez wielu badaczy z rozwojem różnych stanów patologicznych, w tym chorób autoimmunologicznych i nowotworowych. Najnowsze wyniki badań otrzymane zarówno *in vitro*, jak i w modelu zwierzęcym wskazują na przeciwzapalne właściwości Hsp70. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat immunoregulacyjnych właściwości białek Hsp70, a także najnowszych danych dotyczących zastosowania białek szoku termicznego w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych.

Słowa kluczowe:

białka szoku termicznego • Hsp70 • immunomodulacja • immunoterapia

Summary

Heat shock proteins 70 (Hsp70) play an important role in maintaining cellular homeostasis. As molecular chaperones, Hsp70 are responsible for proper folding of newly synthesized polypeptides and refolding of misfolded and aggregated proteins. Hsp70 are involved in cellular transport and participate in signal transduction processes. The presence of Hsp70 in the extracellular space is associated with development of various pathological conditions, including autoimmune and cancer diseases. Recent data suggest anti-inflammatory property of Hsp70 confirmed in both *in vitro* and animal models. This paper summarizes recent data regarding immunoregulatory properties of Hsp70, and presents promising results of the studies concerning the application of heat shock proteins in treatment of chronic inflammatory diseases.

Keywords:

heat shock proteins • Hsp70 • immunomodulation • immunotherapy

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1107329>

Word count:

1755

Tables:

–

Figures:

1

References:

50

Adres autorki:

dr Stefan Tukaj, Katedra Fizjologii i Biotechnologii Roślin, Instytut Biologii, Uniwersytet Gdański, ul. Wita Stwosza 59, 80-308 Gdańsk; e-mail: stefan.tukaj@biol.ug.edu.pl

WPROWADZENIE

Białka szoku termicznego o masie 70 kDa (Hsp70) odgrywają główną rolę w procesie fałdowania i składania polipeptydów, ponadto przypisywana jest im funkcja strażnika kontroli jakości przestrzennej struktury białek syntetyzowanych *de novo* oraz białek natywnych. Opiekuńcza (chaperonowa) natura białek systemu Hsp70 wynika ze zdolności do tworzenia hydrofobowych interakcji z rozwiniętymi polipeptydami oraz ich zwijaniu w reakcji zależnej od ADP i ATP [24]. Szacuje się, że u bakterii *Escherichia coli*, będącej organizmem modelem w badaniach nad rolą i strukturą białek szoku termicznego, DnaK (homolog Hsp70) uczestniczy w zwijaniu (*de novo*) 10-20% wszystkich białek bakteryjnych [6,10]. Na uwagę zasługuje to, że białka Hsp70 oraz Hsp90 zdolne są również do ochrony i stabilizacji białek zmutowanych (np. białka mtp53). Dlatego terapia antynowotworowa z wykorzystaniem swoistych inhibitorów aktywności chaperonowej Hsp90, np. geldanamycyny i jej pochodnych, jest coraz bardziej obiecująca i obecnie znajduje się już w trzeciej fazie badań klinicznych [35,25].

Hsp70 aktywnie współdziała z podstawowymi mechanizmami kontrolującymi proliferację, różnicowanie i śmierć komórki. Z licznych badań wynika, że nadekspresja Hsp70 prowadzi do wzrostu oporności komórek na indukowaną apoptozę, podczas gdy obniżenie ekspresji Hsp70 zwiększa wrażliwość komórek na indukcję tego procesu. Hamowanie apoptozy przez białka opiekuńcze, w tym Hsp70, polega na ograniczeniu aktywacji w pełni funkcjonalnych kaspaz, jednak nie wyklucza się, że Hsp70 może również hamować ten proces niezależnie od tych proteaz [16]. Takie efekty działania Hsp70 odgrywają ważną rolę nie tylko w czasie różnych procesów patologicznych, m.in. w chorobach neurodegeneracyjnych, onkogenezie, ale również w starzeniu. I tak, w przypadku wielu nowotworów dochodzi do silnego wzrostu ekspresji Hsp70 przy zwiększonej oporności na leczenie [51]. Natomiast częściowa inaktywacja Hsp70 w komórkach nowotworowych ułatwia skierowanie ich na drogę apoptozy [28]. Ostatnio szczególne zainteresowanie budzą doniesienia dotyczące roli niektórych białek szoku termicznego, w tym Hsp70, w procesach związanych z aktywacją mechanizmów antyzapalnych.

IMMUNOREGULACYJNE WŁAŚCIWOŚCI HSP70

Odpowiedź pierwotna

Odpowiedź immunologiczna pierwotna (wrodzona) względnie szybko, lecz mało precyzyjnie ogranicza rozprzestrzenianie się drobnoustrojów w naszym organizmie i powszechnie uznawana jest za pierwszą linię obrony przed infekcją. Głównymi komórkami efektorowymi odpowiedzi pierwotnej są neutrofile, monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne i komórki NK (natural killers). Wytwarzane przez te komórki

cytokiny indukują proces zapalny, w wyniku którego eliminowane są komórki/cząsteczki patogenne. W procesie tym uczestniczą również limfocyty B i T, komponenty charakterystyczne dla odpowiedzi immunologicznej nabytej. Wzajemna aktywacja i przekazywanie „informacji” między dwoma typami odpowiedzi immunologicznej odbywa się dzięki tzw. synapsie immunologicznej i sekrecji różnych cytokin. Profesjonalne komórki prezentujące antygen (APC - antigen presenting cells), takie jak np. komórki dendrytyczne (DC - dendritic cells), w połączeniu z receptorami głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC - major histocompatibility complex), zdolne są do prezentacji limfocytom T antygenów peptydowych. Podczas tej interakcji dochodzi również do kontaktu receptorów kostymulujących, m.in. CD28-CD80/CD86, charakterystycznych odpowiednio dla limfocytów T i profesjonalnych komórek APC.

Okazuje się, że jednymi z peptydów rozpoznawanych przez elementy immunologiczne charakterystyczne dla odpowiedzi pierwotnej oraz nabytej (omówienie w kolejnym rozdziale) są najsilniej zachowane w ewolucji białka szoku termicznego - Hsp70 bakterii oraz Hsp70 autologiczne. Wiele badań wskazuje na zdolność białek Hsp70 do interakcji z receptorami TLR (Toll-like receptors) 2 i 4 lub CD14, CD40 oraz CD91 ekspresowanymi na powierzchni komórek gospodarza [8]. Niektórzy badacze poddają w wątpliwość wartość naukową tych doniesień, ze względu na pominięcie w badaniach kwestii związanej z obecnością endotoksyn w oczyszczanych preparatach białkowych wytwarzanych w systemie prokariotycznym [32]. Stąd brał się głoszony jeszcze nie tak dawno pogląd, że białka Hsp70 zdolne są do aktywacji odpowiedzi immunologicznej, przyczyniając się jednocześnie do rozwoju chronicznego procesu zapalnego charakterystycznego dla chorób autoimmunologicznych [36]. Usunięcie endotoksyn oraz lipopeptydów z wykorzystaniem polimyksyny B oraz detergentu triton X-114 z oczyszczonych preparatów białkowych ujawniło w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* dokładnie odwrotne – mianowicie przeciwwapalne właściwości białek Hsp70 [9,27].

Hsp70, a także inne Hsp są wydzielane przez komórki w licznych stanach patologicznych, niemniej jednak, ich obecność w przestrzeni pozakomórkowej jest również stwierdzana u osób zdrowych [8,13,29]. Obecność białek Hsp70 w środowisku pozakomórkowym kojarzona była przez wiele lat ze śmiercią komórki zachodzącą jedynie w wyniku nekrozy. Sądzi się, że sekrecja Hsp70 odbywa się w sposób aktywny, z udziałem systemu lizosomalno-endosomowego i transportujących pęcherzyków błonowych. Mechanizm aktywnej sekrecji białek Hsp70 nie jest jednak w pełni poznany, aktualny stan wiedzy dotyczący tego procesu jest szerzej opisany w pracy przeglądowej De Maio (2011) [8].

Bakteryjne białko Hsp70 pochodzące z *Mycobacterium tuberculosis*, także jego mysz i ludzki homolog

(indukowane Hsp70), są zdolne do inaktywacji komórek dendrytycznych wygenerowanych w warunkach *in vitro* [27,31,33]. Obecność białka Hsp70 w hodowli komórkowej prowadzi do obniżenia ekspresji markerów powierzchniowych CD86 oraz MHC II, charakterystycznych dla aktywowanych komórek DC, w porównaniu z hodowlą stymulowaną LPS lub preparatami Hsp70 zanieczyszczonymi LPS [9,27]. Natomiast komórki DC w kohodowli z limfocytami T (DC-T), uprzednio traktowanymi białkiem Hsp70, hamują odpowiedź proliferacyjną limfocytów T CD4⁺ oraz CD8⁺, jak również wpływają na obniżenie sekrecji prozapalnego interferonu gamma (IFN- γ) przez limfocyty T [33]. Wiadomo, że stan aktywacji profesjonalnych komórek APC wpływa na polaryzację limfocytów T. Komórki DC charakteryzujące się obniżoną ekspresją receptorów kostymulujących CD80/CD86, MHC II i cytokin prozapalnych (np. IL-12) i/lub podwyższoną ekspresją cytokin antyzapalnych (IL-10, TGF- β) sprzyjają tworzeniu się tzw. „środowiska wygaszającego” promującego wytwarzanie się limfocytów T regulatorowych (Treg) [42, 14] (rycina).

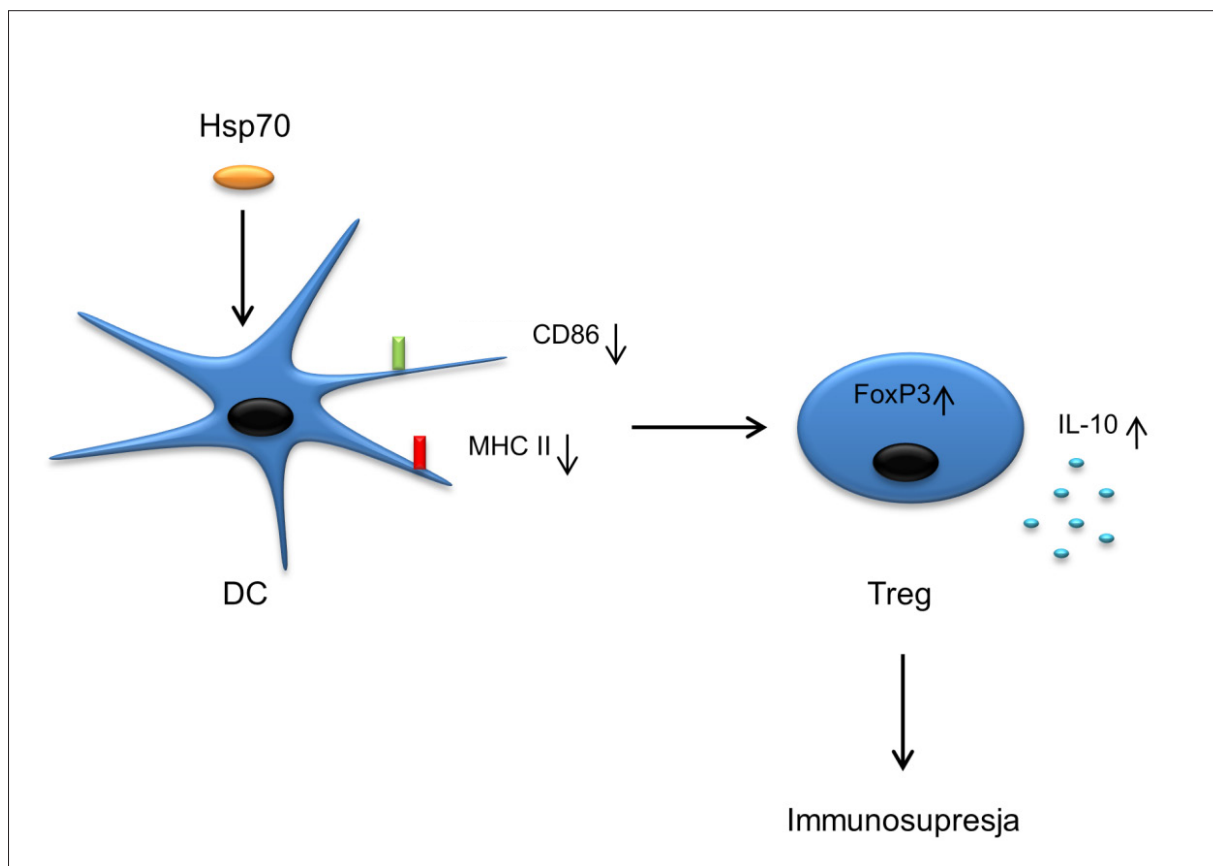
Odpowiedź swoista komórkowa

Limfocyty T pomocnicze (Th) pełnią nadrzędną rolę w odpowiedzi immunologicznej. Wśród limfocytów Th

wyróżniamy cztery podstawowe subpopulacje: Th1, Th2, Th17 oraz komórki T regulatorowe (Treg). Podczas gdy limfocyty Th1 i Th17 są kluczowe dla rozwoju procesu zapalnego, populacja komórek Treg (czasem również Th2) związana jest z wyciszeniem reakcji zapalnej. Wśród komórek Treg wyróżniamy przynajmniej trzy podtypy:

- naturalne komórki regulatorowe CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ oraz indukowane limfocyty T regulatorowe,
- Tr1 - zdolne do wydzielania IL-10 i
- Th3 - wytwarzające głównie TGF- β [26].

Centralna tolerancja immunologiczna regulowana jest poprzez negatywną selekcję autoreaktywnych limfocytów T, natomiast na tolerancję obwodową składają się trzy podstawowe mechanizmy: anergia, programowana śmierć komórki/apoptoza oraz indukcja komórek T regulatorowych [5]. Sądzi się, że niedostateczna liczba i/lub aktywność komórek Treg oraz nadreaktywność populacji Th1 i Th17 jest jedną z głównych przyczyn załamania tolerancji immunologicznej sprzyjającej rozwojowi licznych chorób autoimmunologicznych [7]. Dlatego terapia polegająca na indukcji komórek Treg lub



Ryc. 1. Proponowany mechanizm generacji limfocytów T regulatorowych (Treg) w odpowiedzi na Hsp70. Zewnątrzkomórkowe białko Hsp70 obniża ekspresję receptorów CD86 oraz MHC II na powierzchni komórek dendrytycznych (DC). Inaktywacja profesjonalnych komórek DC może prowadzić do wytworzenia tzw. środowiska wygaszającego, które sprzyja generacji limfocytów Treg i wydzielaniu przeciwwapalnej IL-10

wręcz ich sztuczna aplikacja może prowadzić do remisji autoimmunologicznych objawów [4,22].

Zewnątrzkomórkowe białka Hsp70 w propagacji limfocytów Treg

Z doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że doustne, donosowe, dootrzewnowe lub śródskórne podanie preparatu Hsp70 w sposób istotny hamuje rozwój autoimmunologicznego modelu artretycznego [3,18,30,34,43,44]. Sugeruje się, że wyhamowanie procesu autoimmunologicznego/zapalnego u immunizowanych zwierząt odbywa się za pośrednictwem wzmożonej ekspansji swoistych limfocytów Treg-Hsp70 oraz wydzielania antyzapalnej IL-10 [44]. Sugeruje to jednocześnie obecność swoistych antygenów limfocytów Treg jeszcze przed immunizacją, które najprawdopodobniej wygenerowały w czasie pozytywnej selekcji w grasicy. Nie wyklucza się również obecności swoistych limfocytów Treg-Hsp70 powstałych wskutek infekcji bakteryjnej oraz obecności bakterii komensalnych [40]. Bakteryjne Hsp70 to silnie immunogenne białko o zbliżonej strukturze liniowej oraz przestrzennej do białka Hsp70 zwierząt oraz ludzi. Dlatego specyficzne limfocyty T reaktywne wobec bakteryjnego białka Hsp70 mogłyby reagować krzyżowo z białkiem Hsp70 autologicznym (gospodarza), które ulega wzmożonej ekspresji/sekrecji w stanach patologicznych [37,40]. Niedawno potwierdzony został immunosupresyjny wpływ specyficznych limfocytów Treg-Hsp70, które ulegały aktywacji w tkankach objętych procesem zapalnym. Zaobserwowano mianowicie, że epitop B29 pochodzący od białka Hsp70 w połączeniu z mysim receptorem MHC klasy II aktywował limfocyty Treg o fenotypie CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, które w konsekwencji prowadziły do zahamowania rozwoju modelu artretycznego u myszy [41].

Wewnątrzkomórkowe białka Hsp70 w reakcji antyzapalnej

Nadekspresja Hsp70 w różnych komórkach prowadzi do obniżenia syntezy oraz sekrecji prozapalnych cytokin, m.in. IL-6, -8, -1β i TNF-α, których ekspresja jest zależna od NF-κB. Stwierdzono, że białko Hsp70 zdolne jest do interakcji z czynnikiem transkrypcyjnym NF-κB. Na skutek bezpośredniej inhibicji fosforylacji naturalnego inhibitora I-κB, Hsp70 stabilizuje kompleks I-κB-NF-κB, tym samym blokuje translokację NF-κB do jądra komórkowego [23,38,48,49].

W zwierzęcym modelu reumatoidalnego zapalenia stawów zastosowano carvacrol (fenolowy składnik olejków izolowanych z oregano lub tymianku), który okazał się substancją stymulującą ekspresję endogennego białka Hsp70 w kępkach Peyera. Indukcja ta była skojarzona ze wzrostem liczby naturalnych limfocytów T regulatorowych CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ w śledzionie oraz w zmienionych procesem zapalnym stawach, przyczyniających się do istotnej remisji autoimmunologicznej postaci artretyzmu [45].

Wydaje się zatem, że nadekspresja białek Hsp70 w komórkach narażonych na działanie czynników stresowych (wysoka temperatura, UV, czynniki prozapalne, reaktywne formy tlenu) jest naturalnym mechanizmem obronnym przeciwdziałającym powstawaniu uszkodzeń w strukturze przestrzennej białka. Okazuje się ponadto, że regulatorowa natura Hsp70 przejawia się również w zdolności do wyciszania reakcji zapalnej chroniąc organizm przed jego wyniszczającym chronicznym przebiegiem.

Odpowiedź swoista humoralna

Obecność autoprzeciwciał anti-Hsp70 w surowicach pacjentów cierpiących na zaburzenia układu immunologicznego sugeruje udział Hsp70 w rozwoju i/lub podtrzymaniu procesu chorobowego. Podwyższony poziom przeciwciał anti-Hsp70 zaobserwowano u pacjentów chorych na: miażdżycę [20], miastenie [12], stwardnienie rozsiane [47], chorobę Behçeta [2], młodociane idiopatyczne zapalenie stawów [50], reumatoidalne zapalenie stawów [11], astmę [46] oraz opryszczkowe zapalenie skóry [16]. Wiele z tych doniesień sugeruje istnienie korelacji między poziomem anti-Hsp70, a rozwojem lub aktywnością choroby. Nie jest jednak wciąż pewne, czy wzrost poziomu przeciwciał anti-Hsp70 w stanach patologicznych jest przyczyną rozwoju danej choroby, czy jest tylko zjawiskiem epifenomenalnym. Interesujące jest, że przeciwciała anti-Hsp70 obecne są również w surowicach ludzi zdrowych jako naturalny repertuar autoprzeciwciał i nie jest wykluczone, że uczestniczą w regulacji procesu zapalnego [1,29]. Zaobserwowano bowiem, że szczury z wysokim mianem przeciwciał anti-MT-Hsp65 są odporne na indukcję artretyzmu, natomiast obecność przeciwciał anti-Hsp65 w hodowli komórek jednojądrzastych (PBMC) prowadzi do wzmożonej sekrecji antyzapalnej interleukiny 10 [39].

PERSPEKTYWY

Prowadzone są badania kliniczne mające na celu wykorzystanie immunoregulacyjnych właściwości białek Hsp w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz cukrzycy typu 1.

Koffeman i wsp. zaobserwowali, że doustne podawanie przez sześć miesięcy peptydu dnajP1 (homologiczny z DnaJ) pacjentom z aktywną postacią RZS skojarzone było z istotnie obniżonym odsetkiem prozapalnych limfocytów T CD4⁺TNF-α⁺, wzrostem odsetka regulatorowych limfocytów T CD4⁺IL-10⁺ oraz wzrostem ekspresji czynnika transkrypcyjnego FoxP3 w komórkach CD4⁺CD25⁺ [19]. Autorzy przekonują, że immunoterapia z wykorzystaniem peptydu dnajP1 jest bezpieczna i istotnie przyczynia się do remisji choroby.

Kolejni badacze wykazali, że immunogeny peptyd (p277) pochodzący z 60 kDa białka szoku termicznego (Hsp60) hamuje degradację komórek β u immunizo-

wanych myszy chorych na cukrzycę [21]. Huurman i wsp. potwierdzili natomiast immunomodulacyjne właściwości Pep277 u poddanych leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 - druga faza badań klinicznych. Terapia prowadziła m.in. do wzmożonej sekrecji regulatorowej IL-10 [15].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Arora S.K., Singh G., Sehgal S.: Comparative evaluation of anti-heat shock protein antibodies in SLE and healthy controls. *Scand. J. Rheumatol.*, 1995; 24: 160-163
- [2] Birtas-Atesoglu E., Inanc N., Yavuz S., Ergun T., Direskeneli H.: Serum levels of free heat shock protein 70 and anti-HSP70 are elevated in Behçet's disease. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2008; 26 (4 Suppl. 50): S96-S98
- [3] Bloemendal A., Van der Zee R., Rutten V.P., van Kooten P.J., Farine J.C., van Eden W.: Experimental immunization with anti-rheumatic bacterial extract OM-89 induces T cell responses to heat shock protein (hsp)60 and hsp70; modulation of peripheral immunological tolerance as its possible mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Clin. Exp. Immunol.*, 1997; 110: 72-78
- [4] Brusko T.M., Putnam A.L., Bluestone J.A.: Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol. Rev.*, 2008; 223: 371-390
- [5] Buckner J.H., Ziegler S.F.: Regulating the immune system: the induction of regulatory T cells in the periphery. *Arthritis Res. Ther.*, 2004; 6: 215-222
- [6] Bukau B., Deuerling E., Pfund C., Craig E. A.: Getting newly synthesized proteins into shape. *Cell*, 2000; 101: 119-122
- [7] Damsker J.M., Hansen A.M., Caspi R.R.: Th1 and Th17 cells: adversaries and collaborators. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2010; 1183: 211-221
- [8] De Maio A.: Extracellular heat shock proteins, cellular export vesicles, and the Stress Observation System: a form of communication during injury, infection, and cell damage. It is never known how far a controversial finding will go! Dedicated to Ferruccio Ritossa. *Cell Stress Chaperones*, 2011; 16: 235-249
- [9] Detanico T., Rodrigues L., Sabritto A.C., Keisermann M., Bauer M.E., Zwickley H., Bonorino C.: Mycobacterial heat shock protein 70 induces interleukin-10 production: immunomodulation of synovial cell cytokine profile and dendritic cell maturation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004; 135: 336-342
- [10] Hartl F.U., Hayer-Hartl M.: Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science*, 2002; 295: 1852-1858
- [11] Hayem G., De Bandt M., Palazzo E., Roux S., Combe B., Eliaou J.F., Sany J., Kahn M.F., Meyer O.: Anti-heat shock protein 70 kDa and 90 kDa antibodies in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999; 58: 291-296
- [12] Helgeland G., Petzold A., Hoff J.M., Gilhus N.E., Plant G.T., Romi F.R.: Anti-heat shock protein 70 antibody levels are increased in myasthenia gravis and Guillain-Barré syndrome. *J. Neuroimmunol.*, 2010; 225: 180-183
- [13] Hightower L.E., Guidon P.T.Jr.: Selective release from cultured mammalian cells of heat shock (stress) proteins that resemble glia-axon transfer proteins. *J. Cell Physiol.*, 1989; 138: 257-266
- [14] Hubert P., Jacobs N., Caberg J.H., Boniver J., Delvenne P.: The cross-talk between dendritic and regulatory T cells: good or evil? *J. Leukoc. Biol.*, 2007; 82: 781-794
- [15] Huurman V.A., Decochez K., Mathieu C., Cohen I.R., Roep B.O.: Therapy with the hsp60 peptide DiaPep277 in C-peptide positive type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2007; 23: 269-275
- [16] Kasperkiewicz M., Tukaj S., Gembicki A.J., Silló P., Görög A., Zil-lakens D., Kárpáti S.: Evidence for a role of autoantibodies to heat shock protein 60, 70, and 90 in patients with dermatitis herpetiformis. *Cell Stress Chaperones*, 2014 [Epub ahead of print]
- [17] Kaźmierczuk A., Kiliańska Z.M.: Rola białek szoku cieplnego w apoptozie komórek. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 273-283
- [18] Kingston A.E., Hicks C.A., Colston M.J., Billingham M.E.: A 71-kD heat shock protein (hsp) from *Mycobacterium tuberculosis* has modulatory effects on experimental rat arthritis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1996; 103: 77-82
- [19] Koffeman E.C., Genovese M., Amox D., Keogh E., Santana E., Mat-ton E.L., Kavanaugh A., Molitor J.A., Schiff M.H., Posever J.O., Bathon J.M., Kivitz A.J., Samodal R., Belardi F., Dennehey C. i wsp.: Epitope-specific immunotherapy of rheumatoid arthritis: clinical responsiveness occurs with immune deviation and relies on the expression of a cluster of molecules associated with T cell tolerance in a double-blind, placebo-controlled, pilot phase II trial. *Arthritis Rheum.*, 2009; 60: 3207-3216
- [20] Leng X., Wang X., Pang W., Zhan R., Zhang Z., Wang L., Gao X., Qian L.: Evidence of a role for both anti-Hsp70 antibody and endothelial surface membrane Hsp70 in atherosclerosis. *Cell Stress Chaperones*, 2013; 18: 483-493
- [21] Liang J., Aihua Z., Yu W., Yong L., Jingjing L.: HSP65 serves as an immunogenic carrier for a diabetogenic peptide P277 inducing anti-inflammatory immune response in NOD mice by nasal administration. *Vaccine*, 2010; 28: 3312-3317
- [22] Marek-Trzonkowska N., Mysliwiec M., Dobyszek A., Grabowska M., Techmanska I., Juscinska J., Wujtewicz M.A., Witkowski P., Mlynarski W., Balcerska A., Mysliwska J., Trzonkowski P.: Administration of CD4⁺CD25^{high}CD127⁺ regulatory T cells preserves β cell function in type 1 diabetes in children. *Diabetes Care*, 2012; 35: 1817-1820
- [23] Matsuda M., Hoshino T., Yamashita Y., Tanaka K., Maji D., Sato K., Adachi H., Sobue G., Ihn H., Funasaka Y., Mizushima T.: Prevention of UVB radiation-induced epidermal damage by expression of heat shock protein 70. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 5848-5858
- [24] Mayer M.P., Bukau B.: Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cell Mol. Life Sci.*, 2005; 62: 670-684
- [25] McConnell J.R., McAlpine S.R.: Heat shock proteins 27, 40, and 70 as combinatorial and dual therapeutic cancer targets. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013; 23: 1923-1928
- [26] Mills K.H.: Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? *Nat. Rev. Immunol.*, 2004; 4: 841-855
- [27] Motta A., Schmitz C., Rodrigues L., Ribeiro F., Teixeira C., Detanico T., Bonan C., Zwickley H., Bonorino C.: Mycobacterium tuberculosis heat-shock protein 70 impairs maturation of dendritic cells from bone marrow precursors, induces interleukin-10 production and inhibits T-cell proliferation *in vitro*. *Immunology*, 2007; 121: 462-472
- [28] Nylandsted J., Rohde M., Brand K., Bastholm L., Elling F., Jaattela M.: Selective depletion of heat shock protein 70 (Hsp70) activates a tumor-specific death program that is independent of caspases and bypasses Bcl-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 7871-7876
- [29] Pockley A.G., Shepherd J., Corton J.M.: Detection of heat shock protein 70 (Hsp70) and anti Hsp70 antibodies in the serum of normal individuals. *Immunol. Invest.*, 1998; 27: 367-377

- [30] Prakken B.J., Wendling U., van der Zee R., Rutten V.P., Kuis W., van Eden W.: Induction of IL-10 and inhibition of experimental arthritis are specific features of microbial heat shock proteins that are absent for other evolutionarily conserved immunodominant proteins. *J. Immunol.*, 2001; 167: 4147-4153
- [31] Spiering R., van der Zee R., Wagenaar J., van Eden W., Broere F.: Mycobacterial and mouse HSP70 have immuno-modulatory effects on dendritic cells. *Cell Stress Chaperones*, 2013; 18: 439-446
- [32] Stocki P., Dickinson A.M.: The immunosuppressive activity of heat shock protein 70. *Autoimmune Dis.*, 2012; 2012: 617213
- [33] Stocki P., Wang X.N., Dickinson A.M.: Inducible heat shock protein 70 reduces T cell responses and stimulatory capacity of monocyte-derived dendritic cells. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 12387-12394
- [34] Tanaka S., Kimura Y., Mitani A., Yamamoto G., Nishimura H., Spallek R., Singh M., Noguchi T., Yoshikai Y.: Activation of T cells recognizing an epitope of heat-shock protein 70 can protect against rat adjuvant arthritis. *J. Immunol.*, 1999; 163: 5560-5565
- [35] Trepel J., Mollapour M., Giaccone G., Neckers L.: Targeting the dynamic HSP90 complex in cancer. *Nat. Rev. Cancer.*, 2010; 10: 537-549
- [36] Tsan M.F., Gao B.: Endogenous ligands of Toll-like receptors. *J. Leukoc. Biol.*, 2004; 76: 514-519
- [37] Tukaj S., Lipińska B.: Białka szoku termicznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów: przyjaciel czy wróg? *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 427-436
- [38] Tukaj S., Trzonkowski P., Tukaj C.: Regulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on vascular smooth muscle cells. *Acta Biochim. Pol.*, 2012; 59: 395-400
- [39] Ulmanky R., Cohen C.J., Szafer F., Moallem E., Fridlender Z.G., Kashi Y., Naparstek Y.: Resistance to adjuvant arthritis is due to protective antibodies against heat shock protein surface epitopes and the induction of IL-10 secretion. *J. Immunol.*, 2002; 168: 6463-6469
- [40] van Eden W., Hauet-Broere F., Berlo S., Paul L., van der Zee R., de Kleer I., Prakken B., Taams L.: Stress proteins as inducers and targets of regulatory T cells in arthritis. *Int. Rev. Immunol.*, 2005; 24: 181-197
- [41] van Herwijnen M.J., Wieten L., van der Zee R., van Kooten P.J., Wagenaar-Hilbers J.P., Hoek A., den Braber I., Anderton S.M., Singh M., Meiring H.D., van Els C.A., van Eden W., Broere F.: Regulatory T cells that recognize a ubiquitous stress-inducible self-antigen are long-lived suppressors of autoimmune arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012; 109: 14134-14139
- [42] Wallet M.A., Sen P., Tisch R.: Immunoregulation of dendritic cells. *Clin. Med. Res.*, 2005; 3: 166-175
- [43] Wendling U., Paul L., van der Zee R., Prakken B., Singh M., van Eden W.: A conserved mycobacterial heat shock protein (hsp) 70 sequence prevents adjuvant arthritis upon nasal administration and induces IL-10-producing T cells that cross-react with the mammalian self hsp70 homologue. *J. Immunol.*, 2000; 164: 2711-2717
- [44] Wieten L., Berlo S.E., Ten Brink C.B., van Kooten P.J., Singh M., van der Zee R., Glant T.T., Broere F., van Eden W.: IL-10 is critically involved in mycobacterial HSP70 induced suppression of proteoglycan-induced arthritis. *PLoS One*, 2009; 4: e4186
- [45] Wieten L., van der Zee R., Spiering R., Wagenaar-Hilbers J., van Kooten P., Broere F., van Eden W.: A novel heat-shock protein coinducer boosts stress protein Hsp70 to activate T cell regulation of inflammation in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 1026-1035
- [46] Yang M., Wu T., Cheng L., Wang F., Wei Q., Tanguay R.M.: Plasma antibodies against heat shock protein 70 correlate with the incidence and severity of asthma in a Chinese population. *Respir. Res.*, 2005; 6: 18
- [47] Yokota S., Chiba S., Furuyama H., Fujii N.: Cerebrospinal fluids containing anti-HSP70 autoantibodies from multiple sclerosis patients augment HSP70-induced proinflammatory cytokine production in monocytic cells. *J. Neuroimmunol.*, 2010; 218: 129-133
- [48] Yoo C.G., Lee S., Lee C.T., Kim Y.W., Han S.K., Shim Y.S.: Anti-inflammatory effect of heat shock protein induction is related to stabilization of I kappa B alpha through preventing I kappa B kinase activation in respiratory epithelial cells. *J. Immunol.*, 2000; 164: 5416-5423
- [49] Zheng Z., Kim J.Y., Ma H., Lee J.E., Yenari M.A.: Anti-inflammatory effects of the 70 kDa heat shock protein in experimental stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2008; 28: 53-63
- [50] Zlacka D., Vavrincova P., Hien Nguyen T.T., Hromadnikova I.: Frequency of anti-hsp60, -65 and -70 antibodies in sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Autoimmun.*, 2006; 27: 81-88
- [51] Zorzi E., Bonvini P.: Inducible hsp70 in the regulation of cancer cell survival: analysis of chaperone induction, expression and activity. *Cancers (Basel)*, 2011; 3: 3921-3956

Autor deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.