

Las proteínas de choque térmico

Carmenza Botero de Schurch

Universidad Nacional Autónoma de México

*Facultad de Química, División de estudios de posgrado
Robert Bosch, S.A. de C.V. Apartado postal 7-878, 06700
México, D.F., México*

Resumen

El presente trabajo resume de manera global los aspectos más relevantes, publicados en la literatura con respecto a la función e importancia biológica y clínica de las proteínas de choque térmico. Este último punto resalta la participación de dichas proteínas en la respuesta inmune, como antígenos dominantes de muchas enfermedades infecciosas; o bien, en enfermedades bacterianas y virales como posibles causas de autoinmunidad.

Abstract

This present work is a general review of the most relevant aspects published in the literature with respect of the function and biological

and clinical importance of de heat shock proteins. The latter elucidates the participation of the mentioned proteins in the inmune response, as dominant antigens of many infections diseases; or well, in bacterial and viral infections wich are possibles causes of autoimmunity.

Palabras claves

HSP proteínas de choque térmico, HSPc proteínas de choque térmico constitutivas,

GRP proteínas reguladas por los niveles de glucosa,

ORP proteínas reguladas por los niveles de oxígeno, sHSP proteínas de choque térmico de bajo peso molecular,

BiP proteína inhibidora de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas,

KDa Kilodaltones, ATP adenosina 5'-trifosfato.

Key words

HSP heat shock proteins, HSPc cognate heat shock proteins, GRP glucose regulated proteins, ORP oxygen regulated proteins, sHSP small heat shock proteins, BiP immunoglobulin heavy chain binding protein, KDa Kilodaltons, ATP adenosin 5'-trifosfato.

Introducción

Los trabajos experimentales de Ritosa realizados en 1962¹ sobre la respuesta en choque térmico en glándulas salivares de *Drosophila busckii* y *Drosophila melanogaster*, condujeron al descubrimiento de "genes activos" o sitios de transcripción activa en el cromosoma, que eran inducidos por el choque térmico, el dinitrofenol y el salicilato de sodio, y cuyas variaciones comprometían bandas involucradas en actividades metabólicas específicas. Dichos genes, fueron denominados "genes de choque térmico".^{1,2}

En la década siguiente, la respuesta al choque térmico fue estudiada básicamente a nivel celular, lográndose llegar a importantes observaciones sobre los genes involucrados en dicha respuesta:

(1) Eran inducidos en pocos minutos por muchos tipos de estrés celular ;

(2) Su inducción daba lugar a la síntesis de nuevo RNA;

(3) Se encontraban en otras especies de *Drosophila* y en diferentes tejidos; y

(4) Su inducción era precedida por la desaparición de genes activados antes del choque térmico.³ Por la misma época, Tissieres y colaboradores,⁴ estudiaron la respuesta a nivel molecular y reportaron que este fenómeno estaba asociado a la síntesis de un grupo de proteínas que fueron denominadas "proteínas de choque térmico" (HSP) y a la inhibición de síntesis normal de proteínas.

La naturaleza universal de esta respuesta fue gradualmente descubierta y en 1985 Craig y colaboradores⁵ acuñaron el término de "proteínas de estrés", al demostrar que muchas otras injurias celulares, tales como anoxia, peróxido de hidrógeno, metales pesados, drogas, desacopladores de la fosforilación oxidativa, aminoácidos análogos, etc., pueden inducir la síntesis de las proteínas de choque térmico;^{5,6} no solamente en *Drosophila*, sino también en otros organismos como levaduras, células aviarias y *Tetrahymena*; pocos años después, dicha respuesta fue reportada en gran variedad de organismos.⁶

Investigaciones posteriores condujeron al hallazgo de que las HSP también estaban involucradas en importantes funciones fisiológicas y que muchas de estas proteínas están presentes y son activas en las células normales. Se introdujo entonces el término de "chaperones moleculares" o gobernadores moleculares, para describir un papel más general como proteí-

nas que custodian y protegen la célula, favoreciendo el ensamble de proteínas oligoméricas y previniendo la formación de estructuras anómalas; pero sin formar parte del oligómero final.^{7,9}

En los últimos años, ha crecido el interés por las HSP, por el hallazgo de que estas proteínas son antígenos dominantes de muchas enfermedades infecciosas y autoinmunes en la respuesta inmune.¹⁰

Dado que las HSP, constituyen uno de los temas de actualidad, sobre el que giran numerosas investigaciones de carácter científico, los avances logrados hasta el presente, ameritan un estudio sobre dichas proteínas, con el fin de dar a conocer el papel trascendental que las HSP juegan desde el punto de vista biológico y clínico.

Definición

Las proteínas de choque térmico, también conocidas como proteínas del estrés, constituyen una superfamilia de proteínas, cuyo nombre deriva de su inducción específica durante el estudio de la respuesta celular al choque térmico en todos los organismos. Sin embargo, muchos de los miembros de esta familia son expresados constitutivamente en ausencia de cualquier tipo de estrés celular y son esenciales para la actividad y el crecimiento celular; además, muchas de estas proteínas, incluyendo aquellas que no responden significativamente al choque térmico, son inducidas por otras condiciones de estrés cuyo común denominador es

quizás la acumulación de proteínas alteradas en su estructura terciaria y cuaternaria o desdobladas en la célula. Su función en muchos casos está relacionada con la hidrólisis del ATP para facilitar los procesos de ensamble y desensamble de complejos proteicos oligoméricos y posiblemente el deterioro de la agregación o del plegamiento incorrecto de polipéptidos nacientes, tanto durante la traducción en el ribosoma como durante la traslocación en la membrana de organelas, como la mitocondria y el retículo endoplásmico en la célula.

Función

La tabla siguiente resume las funciones más relevantes de las HSP investigadas hasta el presente:

Importancia biológica y clínica

La respuesta universal al estrés, la abundancia de las HSP en la biosfera, la conservación en la estructura, la secuencia aminoacídica HSP durante la evolución y la similitud e identidad de las mismas en especies tan diversas como bacterias, plantas, insectos y mamíferos traen como consecuencia aspectos importantes entre los cuales están algunos relacionados con *la interacción huésped-parásito*:

Las HSP son usadas por el huésped y por el parásito para protegerse a sí mismos de los efectos destructivos que se originan durante su relación; las HSP son antígenos dominantes de muchos patógenos; las regiones de las HSP que muestran homología entre sí pueden inducir res-

Familias de las proteínas de choque térmico

Familia	Carácter Localización	Humano	Función
110-kDa nucleolar ¹⁰	Constitutiva (núcleo)	?	Protección
90-kDa	inducible (citoplasma)	HSP90	Inactivación y activación de cinasas. ⁸ Activación de linfocitos T. Interacción con receptores esteroidales. ⁹
	inducible (retículo endoplásmico)	GRP94	Solubilización de agregados proteicos no glicosilados. Ensamble y desensamble de complejos proteicos. ⁹
70-kDa	Constitutiva (citoplasma y núcleo)	HSPc70	ATPasa liberadora de clatrina. ¹¹ Termotolerancia traduccional. Reparación de prerribosomas. ^{8,10,12}
	Inducible (citoplasma, núcleo y nucleolo)	HSP70	Ensamble y restauración de proteínas nacientes o afectadas por el estrés celular. Proteólisis y solubilización de proteínas desnaturalizadas anómalas. ¿Presentación de antígenos? ^{8,9,10}
	constitutiva (retículo endoplásmico)	GRP78 (BiP)	Ensamble de proteínas. Solubilización de proteínas no glicosiladas y proteólisis de proteínas anormales. ⁹
	constitutiva (mitocondria)	GRP75	Solubilización de proteínas no glicosiladas. Ensamble de proteínas. ⁹
60-kDa	Inducible (mitocondria)	HSP58.6	Plegamiento y ensamble de proteínas. ¿Presentación de antígenos? inmunógenos. ¹⁰
	(citoplasma)	HSP56	Interacción con receptores esteroidales. ¹³
20-kDa	inducibles (citoplasma)	sHSP	Degradación de proteínas desnaturalizadas. Termotolerancia. ^{9,10,12}
	(citoplasma) (retículo endoplásmico)	ORP33 HSP47	Integridad del endotelio celular. ¹⁴ Síntesis de la colágena. ¹⁵
8.5-kDa	inducible -citoplasma-	ubiquitinas	Degradación de proteínas desnaturalizadas Termotolerancia. ^{10,12}

Carmenza Botero de Schurch

puestas autoinmunes por asociaciones peligrosas entre las HSP del agente infectante y las proteínas del huésped.¹⁵

Una vez dentro del huésped, los gérmenes patógenos quedan expuestos a varios mecanismos de defensa por parte del huésped, muchos de los cuales semejan los estímulos que inducen la respuesta al estrés. Como consecuencia de ello, los gérmenes patógenos producen una gran cantidad de HSP con el fin de protegerse a sí mismos de la toxicidad y lesión oxidativa. Dicha producción de HSP puede ser considerada como un factor de virulencia común. Por ejemplo en respuesta a concentraciones subletales de H_2O_2 , *Salmonella typhimurium* produce una variedad de HSP, muchas de las cuales incluyen superfamilias. Los organismos pre-tratados son más resistentes a concentraciones letales de H_2O_2 y al choque térmico que los organismos no tratados y que las mutantes de *Salmonella typhimurium* con genes de choque térmico defectuosos, las cuales son más rápidamente destruidas por macrófagos activados *in vitro* que sus contrapartes normales.¹⁷ Recientemente se ha reportado, que el componente bacteriano responsable de la interacción de *Styphimurium* con la mucosa intestinal es la HSP66 expresada no solamente en la superficie de la célula, sino también liberada al medio extracelular. Por tal motivo, se considera la HSP66 como molécula de adhesión que media la salmonelosis.¹⁸ Por otra parte, se ha reportado que la HSP65 en *Neisseria gonorrhoeae*, también está implicada en la interacción de dicha bacteria con las mucosas. Esta

interacción se correlaciona con la severidad de ambas enfermedades. Este fenómeno ha sido denominado "Fenómeno de adhesión".¹⁹

Por otra parte muchas células del huésped y en particular los fagocitos mononucleares, tienen que protegerse de las influencias destructivas de parásitos intracelulares y de sus propios mecanismos de defensa. La producción de HSP por parte de macrófagos y linfocitos es inducida por muchos activadores fisiológicos, por diferentes linfocinas y por la 1,25-dihidroxivitamina D3. En efecto, la fagocitosis de partículas extrañas por sí misma induce instantáneamente la síntesis de HSP; de tal manera que en el foco de la infección y de la inflamación se producen grandes cantidades de HSP no sólo por los agentes infecciosos, sino también por el huésped.^{16, 20} La síntesis de HSP en la inflamación, le confiere a los fagocitos resistencia al daño oxidativo por medio de un mecanismo antioxidante que inhibe en dichas células la generación de aniones superóxido. En otras palabras, la interferencia de las HSP con especies radicales del oxígeno y la toxicidad, puede representar un mecanismo usado por el patógeno para protegerse a sí mismo; pero al mismo tiempo las HSP protegen las células del huésped de la lesión oxidativa y participan en la eliminación del patógeno por el organismo.^{16, 20}

En parásitos protozoarios, bacterias y hongos la producción de HSP provoca una respuesta humoral y/o celular, por parte de células B y T, no solamente con receptores alfa-beta;

sino también gama-delta.^{16, 21} La respuesta es dirigida contra epítopes homólogos comunes entre las diferentes especies y contra epítopes específicos de especie. En el primer caso, la reacción da lugar a una respuesta inmune cruzada que no está confinada a la inmunización contra el agente causal de la enfermedad. Este tipo de reacción inmune cruzada, puede considerarse como la primera línea de defensa del huésped antes de la activación de la inmunidad específica. Tal reacción es de poco valor diagnóstico. En el segundo caso, la respuesta va dirigida hacia epítopes específicos dominantes. Dicha respuesta inmune especie-específica puede ser de más valor diagnóstico y quizá podría servir como herramienta para el desarrollo de vacunas.¹⁶

Las regiones homólogas de las HSP entre parásitos y huésped, pueden tener como resultado una falta de reconocimiento hacia antígenos de patógenos por parte del huésped; es decir, el sistema inmune no diferenciaría entre lo propio y el microbio mimetizado. Este "mimetismo molecular",^{16, 22} podría ser usado por el patógeno para "abusar" del huésped; más aún, la respuesta inmune del huésped contra un determinante antigénico específico de un agente infeccioso podría cruzar con la secuencia del huésped y causar autoinmunidad.^{16, 22-23}

El hecho de que patógenos y huésped utilicen mecanismos similares para protegerse uno del otro, puede anticipar que el resultado ante un reto repetitivo con un antígeno esencialmente idéntico sería de tolerancia en vez de aumento de su inmuno-

genicidad. Por ejemplo, la estrategia de la presentación de la HSP70 por parásitos parece crucial para eludir la respuesta de anticuerpos dirigida contra las regiones conservadas de la molécula y establecer un estado de tolerancia como sucede en los individuos, que han padecido infecciones repetidas de malaria.²⁴ Por otra parte la exposición diferencial de las HSP en respuesta a señales ambientales puede llevar a la acumulación local de las HSP propias, de tal forma que se rompa la tolerancia.²⁵

La conservación y homología de secuencias plantea también la hipótesis de que el sistema inmune ha adoptado ciertas HSP para sus propios fines. Así, los miembros de la familia de proteínas del estrés HSP70 y HSP90 juegan un papel importante como blancos para la respuesta inmune humoral y celular en muchas infecciones parasitarias; mientras en aquellas infecciones donde los agentes etiológicos son bacterias, la respuesta va hacia los miembros de la familia HSP60.^{30, 34} Los virus, a diferencia de las bacterias, no portan genes de choque térmico y pueden causar solamente el incremento de las HSP endógenas del huésped. Esto significa que la respuesta del huésped durante una infección viral resulta en niveles elevados de la expresión endógena de HSP.

La respuesta al choque térmico puede contribuir al entendimiento de los aspectos moleculares y genéticos, y de la interacción de ciertos microorganismos con el huésped.¹⁵ Se ha sugerido, por ejemplo, que el choque térmico, representa un "laboratorio modelo" para el estudio de la

regulación transcripcional coordinada en *Micobacterium tuberculosis*.²⁶

Como chaperones moleculares las HSP juegan un papel importante en la *síntesis de proteínas en general*. La estructura terciaria y cuaternaria de una proteína no es dictada únicamente por su secuencia de aminoácidos, como lo estableció Anfinsen hace veinte años; es decir, que este proceso era uno de los pocos eventos en la célula que no eran catalizados por enzimas. En realidad, muchas proteínas poseen en sus secuencias una serie de señales de doblamiento dictadas por un patrón de interacciones con la maquinaria celular (chaperones moleculares e isomerasas) como requisito para su doblamiento (definido como la adquisición de la estructura terciaria) y ensamble (definido como la formación de oligómeros).²⁷ En consecuencia, las HSP como chaperones moleculares participan de manera importante en numerosos procesos fisiológicos. Muchas proteínas son translocadas entre los compartimientos intracelulares en forma desdoblada y, una vez dentro de la organela, miembros de estas mismas familias facilitan el doblamiento correcto de la proteína y si es necesario, su posterior ensamblaje en complejos oligoméricos.^{27, 28}

En la *respuesta inmune*, las HSP70 podrían jugar un papel importante en el procesamiento y la presentación de antígenos por varias razones, entre las cuales estarían: su función como chaperones moleculares, la localización de los genes que codifican para las HSP70 adyacente a la región del cromosoma seis humano

que contiene los genes para los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase III, así como también la participación de la proteína "unidora" de la cadena pesada (BiP) en células pre-B. Se especula que miembros de las HSP70, como chaperones moleculares, tengan una función análoga en el procesamiento y selección de péptidos antigénicos y en la reexpresión de los mismos en la superficie de células presentadoras de antígenos en asociación II y clase I del complejo mayor de histocompatibilidad.^{29, 30}

Las HSP también pueden ser importantes en la biología del macrófago por muchas razones:

(1) En el proceso de presentación de antígenos, están involucradas en una serie de reacciones intracelulares complejas de translocación;

(2) En la actividad fagocítica del macrófago por inducción de HSP endógenas como respuesta a señales ambientales hostiles.

(3) En la activación y diferenciación de macrófagos y de células mononucleares; y

(4) Las investigaciones han demostrado que durante el choque térmico en estas células, hay un incremento marcado de HSP70 y HSP90; que la expresión de BiP, GRP94 y ubiquitina se incrementa durante la privación de glucosa y durante el choque térmico y; que la expresión de HSP70 y HSP90 se aumenta durante la exposición de macrófagos a lipopolisacáridos.³¹

Por lo tanto, en la respuesta inmune, la función hacia las HSP es probablemente doble. Como primera medida provee la primera línea de defensa antes de que se establezca la inmunidad hacia antígenos específicos de patógenos y como segundo la respuesta hacia epítopes propios de las HSP podría tener la función de eliminar células lesionadas o células autólogas transformadas como resultado de la expresión aumentada de epítopes de HSP propias en su superficie, ya que las células normales no generan una densidad tan alta de estos epítopes en su membrana externa. De acuerdo con estos estudios, es factible suponer que las células T con receptores gama-delta han evolucionado, originalmente, para eliminar células autólogas que sobreexpresan HSP en su superficie, y que posteriormente, hayan diversificado sus funciones hasta llegar al reconocimiento de antígenos extraños.^{10, 30}

Como *ventaja filogenética*, las HSP imprimen un carácter de supervivencia en todos los organismos. La respuesta al estrés provee a los organismos de un sistema universal de adaptación contra agresores ambientales, incluido el reconocimiento de antígenos exógenos o toxinas peptídicas. Por otra parte, la termotolerancia, previene la inducción de anomalías morfológicas en los organismos vivos.^{5A, 12} El papel de las HSP y en particular de las ubiquitinas y sHSP, en la proteólisis de péptidos anormales acumulados en la respuesta al choque térmico, hace pensar que dicha respuesta ha evolucionado como medida para prevenir la acumulación

citoplasmática de productos transcritos anormalmente, y con ello, limitar la síntesis de polipéptidos irrelevantes para el metabolismo celular.^{8, 10, 32}

Comentarios

Las HSP figuran entre las moléculas más conservadas que se conocen en la filogenia, tanto estructural como funcionalmente y representan por lo tanto, un sistema adaptativo ancestral común en la evolución.

En las interacciones huésped-parásito, las HSP juegan un papel complejo. Es obvio, que el resultado de esta interacción depende del tipo de parasitismo, esto es, si es intracelular o extracelular, del tipo de célula infectada.

La respuesta del sistema inmune contra proteínas altamente conservadas, involucra un riesgo de autoinmunidad. En particular, es factible suponer, que los pacientes con infecciones recidivantes no tratadas, presentan un riesgo potencial para las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, las evidencias sugieren que el beneficio de una respuesta anti-HSP propias es mucho mayor que la propia autoinmunidad.

Hasta la fecha, la patogénesis de las enfermedades autoinmunes no ha sido completamente elucidada. La delección clonal y la anergia han sido postuladas por muchos inmunólogos como dos mecanismos fundamentales responsables de la tolerancia inmunológica. Sin embargo tales nociones de no reactividad no pueden explicar ciertos aspectos claves del comportamiento inmune; la

dominancia inmunológica de antígenos microbiales que semejan los propios, la uniformidad de las enfermedades autoinmunes y la prevalencia de la autoinmunidad natural entre individuos sanos. La teoría del homúnculus inmunológico,²⁵ ha sido recientemente publicada como un principio unificador. Cohen propone que existen redes inmunes que codifican la dominancia de ciertos antígenos propios; los cuales son dominantes, porque la respuesta hacia ellos está ya anticipada por redes de linfocitos formadas previamente. Este modelo es particularmente atractivo ya que provee una vía por la cual el sistema inmune "explota" la existencia de epítopes conservados en las HSP con el fin de responder inmediatamente a patógenos antigénicamente diversos y a cambios celulares. Así, la defensa inicial podría ser producida sin necesidad de desarrollar inmunidad a antígenos nuevos. En vista de lo anterior, la respuesta inmune hacia las HSP podría proveer una protección a nivel general durante el establecimiento de la flora microbiana en la mucosa y la piel durante los primeros años de vida, lo cual explicaría la observación que de todos los individuos infectados con gérmenes patógenos sólo una fracción progresa a la enfermedad clínica. Según esta teoría, es factible que el reto constante del sistema inmune frente a proteínas como la HSP65, altamente inmunogénica, codificadas dentro del homúnculus inmunológico, podría ser una de las causas para que células pertenecientes a las redes reguladoras del

sistema inmune sean hiperactivadas y se rompa la tolerancia inmunológica dando lugar a la enfermedad autoinmune. Por otra parte, es sabido que los procesos infecciosos pueden causar o exacerbar enfermedades reumáticas; basándose en los resultados experimentales, resulta atractivo asumir que el incremento de la expresión de las moléculas en la superficie de las células es responsable de alguna manera de la presencia y aún de la activación de células T reactivas. Si es así, es probable que tales células sean el factor en la perpetuación y aún de la expansión del proceso inflamatorio en la enfermedad autoinmune. En tal escenario de eventos podría asumirse que la intervención inmunológica específica de células T sería explotada por la naturaleza antígeno específica de las HSP, las cuales servirían como agentes inductores y moduladores de la enfermedad a través de la infección por microorganismos o como amplificadores del proceso inflamatorio como resultado del incremento en la expresión de HSP propia. En otras palabras, la exacerbación de las enfermedades autoinmunes durante el desarrollo de una enfermedad infecciosa, podría ser explicada como una reacción inmune cruzada entre HSP bacteriales y proteínas similares en tejidos humanos normales. Es posible, que la memoria inmunológica para determinantes de reacción cruzada con proteínas conservadas sea generada tempranamente y luego periódicamente reactivada por infecciones subsecuentes.

Bibliografía

1. RITOSA, F. (1962). A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia* 18:571-573
2. RITOSA, F. (1964). Experimental Activation of specific loci in polytene chromosomes of *Drosophila*. *Exp. Cell. Res.* 35:601-607
3. ASHBURNER, M., BONNER, J. (1979). The induction of gene activity in *Drosophila* by heat shock. (Review). *Cell* 17:241-254
4. TISSIERES, A., MITCHELL, H.K., TRACEY, U.M. (1974). Protein Synthesis in salivary glands of *D. melanogaster*. Relation to chromosome puffs. *J. Mol. Biol.* 84:389-398
5. CRAIG, E.A. (1985). *Crit. The heat shock response*. *Crit. Rev. Biochem.* 18:239-280
6. LINDQUIST, S. (1986). *The heat-shock response*. *Ann. Rev. Biochem.* 55:1151-1191
7. ELLIS, R.J. (1987). *Proteins as molecular chaperones*. *Nature* 328:378-379
8. LINDQUIST, S., and CRAIG, E.A. (1988). *The heat shock proteins*. *Ann. Rev. Genet.* 22:631-677
9. ELLIS, R.J. VAN DER VIES S.M., Hemmingsen S.M. (1989). The molecular chaperones concept. *Biochemical soc. Symp.* 55:145
10. ALVAREZ, O. O., PALACIOS B.A. (1991). *Las proteínas de choque térmico. Su importancia clínica*. *Rev. Invest. Clin.* 43: 195-201
11. CHAPPELL, T.G., Konforti, B.B., Schid S.L., Rothmann, J.E. (1987). The ATPase core of a Clathrin uncoating protein. *J. Biol. Chem.* 262:746
12. WELCH, W.J., MIZZEN, L.A. (1988). *Characterization of the thermotolerant cell. II Effects on the intracellular distribution of hsp70, intermediate filaments, and small nuclear ribonucleoprotein complexes*. *J. of Cell Biol.* 106:1117-1130
13. SÁNCHEZ, F.R. (1990). *HSP56: a novel heat shock protein associated with untransformed steroid receptor complexes*. *J. Biol. Chem.* 265(36):22067-22070
14. ZIMMERMAN, L.H., LEVINE, R.A., FARBER, H.W. (1991). *Hipoxia induces a specific set of stress proteins in cultured endothelial cell*. *J. Clin. Invest.* 87(3):904-914
15. NANDAN, D., BALI, F.H., SANWAL, B.D. (1990). *Two stress proteins of endoplasmic reticulum bind denatured collagen*. *Biochem. Cell. Biol.* 68(7-8): 1057-1061
16. KAUFFMAN, S.I.L.E. (1990). *Heat-shock proteins: a missing link in the host-parasite relationship?*. *Med. Microbiol. Immunol.* 179:61-66
17. JOINSON, K., DOUGAN, G., PICKARD, D. et al. (1991). *The role of a stress-response protein in Salmonella typhimurium virulence*. *Mol. Microbiol.* 5(2):401-407
18. ENSGRABER, M., LOOS, M. (1992). *A 66-Kilodalton heat shock protein of Salmonella typhimurium is responsible for binding of the bacterium to intestinal mucus*. *Infect. and Imm.* 33072-3078
19. BENKIRANE, R., GUNET, R., DELAUNAY, T. (1992) *Purification and immunological studies of the cross-reaction between the 65-KDa gonococcal parietal lectin and an antigen common to a wide range of bacteria*. *Infect. and Imm.* 3468-3471
20. POLLA, B.S. (1988). *A role for heat shock proteins in inflammation?* *Immunology Today* 1988; 9:134-137
21. BORN, W., HALL, L., DALIAS, A., BOYMEL, J. et al. (1990). *Recognition of a peptide antigen by heat-shock reactive gamma delta T lymphocytes*. *Science* 294:67-69
22. OLDSTONE, M.B.A. (1987). *Molecular Mimicry and Autoimmune Disease*. *Cell* 50:819-820
23. SMILEY, J.D., HOFFMAN, W.L. (1991). *The role infections in the rheumatic diseases: molecular mimicry between bacterial and human stress proteins?*. *Ann. J. Med. Sci.* 301(2): 138-149
24. MAZIER, D., AND MATTEL D. (1991). *Parasite heat-shock proteins and host responses: the balance between protection and immunopathology*. *Springer Semin Immunopathol.* 13:37-53
25. COHEN, I.R., YOUNG, D.B. (1991). *Autoimmunity, microbial immunity and the immunological Homunculus*. *Immunology Today* 12:105-110
26. YOUN, D.B. GARBE, T.R. (1991). *Heat shock proteins and antigens of Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 59:3086-3093
27. GETTING, M.-J., SMBROOK, J. (1992). *Protein folding in the cell*. *Nature* 355:33-45
28. MIZZEN, L.A., KABILLING, A.N., WELCH, W.J. (1991). *The two mammalian mitochondrial stress proteins, grp75 and hsp58, transiently interact with newly*

- synthesized mitochondrial proteins.* Cell. Regul. 2(2): 165-179
29. REES, A.D.M., DONATI, Y., LOMBARDI, G., LAMB, J., POLLA, B., LECHLER, R. (1991). *Stress-induced modulation of antigen-presenting cell function.* Immunol. 74:386-392
30. KAUFFMAN, H.E. (1990). *Heat shock proteins and the immune response.* Immunology Today 11:129-135
31. JOSLIN, G., HAFEEZ, W., PERLMUTTER, D.H. (1991). *Expression of stress proteins in human mononuclear phagocytes. I.* Immunol. 147:1614-1620
32. NOVER, L., SCHARF, K-D., et al. (1989). *Cytoplasmic heat shock granules are formed from precursor particles and are associated with a specific set of mRNAs.* Molecular and Cellular Biology 9(3):1298-1308.



ITALMEX
PRODUCTOS
CIENTIFICOS