

# Las proteínas de estrés térmico en la inflamación y el cáncer

✉ Maribel G Vallespi<sup>1</sup>, Isabel García<sup>2</sup>

<sup>1</sup>División de Farmacéuticos, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)  
Ave. 31 e/ 158 y 190, Cubanacán, Playa, AP 6162, CP 10600, Ciudad de La Habana, Cuba

<sup>2</sup>Departamento de Estudios Básicos, Instituto Nacional de Oncología y Radiología  
F y 29, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba  
E-mail: maribel.guerra@cigb.edu.cu

REVISIÓN

## RESUMEN

Recientemente se ha difundido el concepto de que la inflamación es un componente crítico de la progresión del tumor. Muchos tipos de cáncer tienen su origen en sitios de infección, irritación crónica e inflamación. Es un hecho evidente que el microambiente del tumor, grandemente conformado por células inflamatorias, es un participante indispensable en los procesos de neoplasia. Las células tumorales cooptan algunas de las moléculas de señalización del sistema inmune innato para poder llevar a cabo los procesos de invasión, migración y metástasis, con la producción de quimiocinas y citocinas así como una activación mantenida del factor transcripcional NF- $\kappa$ B, por ejemplo. En la actualidad, las chaperonas o proteínas de estrés térmico emergen como estimuladoras del sistema inmune y son piezas clave en la modulación de la inflamación en dos modos alternativos: inflamación estéril, la cual resulta de estímulos endógenos y se hace necesaria para mantener la homeostasis, e inflamación séptica, la cual protege de la invasión de elementos patógenos. En el presente trabajo se exponen las relaciones funcionales entre inflamación y cáncer así como el papel de las chaperonas en la interrelación de ambas situaciones patológicas.

**Palabras clave:** inflamación, cáncer, proteínas de estrés térmico, citocinas, chaperonas, inhibidores de HSPs, apoptosis

*Biotecnología Aplicada 2008;25:199-207*

## ABSTRACT

**Heat shock protein in inflammation and cancer.** Recent data have expanded the concept that inflammation is a critical component of tumor progression. Many cancer types have their origin in infection places, chronic irritation and inflammation. It is now becoming clear that the tumor microenvironment, which is largely orchestrated by inflammatory cells, is an indispensable participant in the neoplastic processes. The tumor cells have co-opted some of the molecules of signaling of the innate immune system to be able to carry out the invasion processes, migration and metastasis. At the present time, the chaperones or heat shock protein (HSPs) emerge as stimulating of the immune system and they are key pieces in the modulation of the inflammation. In this review we integrated the functional relationships between inflammation and cancer, as well as the role of the chaperones in the interface of both pathologies.

**Keywords:** inflammation, cancer, heat shock proteins, cytokines, chaperones, HSPs inhibitors, apoptosis

## Introducción

La relación funcional entre inflamación y cáncer no es novedosa, en 1863 Virchow expuso la hipótesis acerca de que el cáncer se originaba en los sitios de inflamación crónica, basada en que algunos irritantes, unidos al daño tisular y la inflamación provocada por estos, aumentaba la proliferación celular [1]. Hoy en día está claramente establecido que la proliferación celular por sí sola no constituye la causa principal para la aparición del cáncer. Sin embargo, la proliferación celular sostenida en un ambiente rico en células inflamatorias, factores de crecimiento, activación del estroma y de los agentes que promueven el daño al ADN, ciertamente potencian o elevan el riesgo de originar la aparición de las neoplasias. De manera interesante, Dvorak planteó que los tumores son heridas que no sanan [2]. Durante la lesión del tejido asociado a una herida, la célula se esfuerza en proliferar mientras que el tejido se regenera; la proliferación e inflamación disminuyen una vez que el agente que lo provocó es controlado o la reparación del daño se completa. Por el contrario, las células en proliferación que tienen un daño sostenido del ADN que genera mutaciones o cambios genéticos (células iniciadas) continúan proliferando en el microambiente rico en células inflamatorias, factores de crecimiento, aparición de

oncogenes e inhibición de factores supresores del tumor que estimulan su proliferación aberrante y desarrollan un tumor en estas células [3].

Múltiples son los factores celulares y moleculares que se involucran en la inflamación y el cáncer. Sin embargo, las chaperonas se proyectan con un papel fundamental en la patogénesis de ambos procesos.

Las HSPs fueron originalmente identificadas como un grupo de proteínas inducidas por estrés térmico, pero rápidamente se descubrió que pueden ser también inducidas por otros estímulos como por ejemplo, factores de crecimiento, inflamación e infección [4]. Su expresión en diferentes tipos de cáncer está bien documentada, así como su asociación con la muerte celular programada [5]. Aunque en nuestros días, la relación causal entre inflamación y cáncer así como el papel de las HSPs en ambas situaciones patológicas es ampliamente aceptada, las bases celulares y moleculares que rigen las interacciones entre ellos permanecen sin resolver. Por estas razones, en la presente revisión se pretende profundizar sobre los aspectos moleculares de la inflamación que se vinculan con el cáncer y el papel de las HSPs como elementos reguladores en ambas situaciones.

1. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet* 2001;357:539-45.

2. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986;315:1650-9.

3. Croce CM. Oncogenes and Cancer. *N Engl J Med* 2008;358:502-11

4. Welch WJ. How cells respond to stress. *Sci Am* 1993;268:56-64.

5. Sreedhar AS, Csermely P. Heat shock proteins in the regulation of apoptosis: new strategies in tumor therapy: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2004;101:227-57.

### Inflamación y progresión de las neoplasias

Para comprender el papel de la inflamación en la evolución del cáncer, es necesario conocer qué es la inflamación y cómo contribuye en los procesos fisiológicos y patológicos de reparación del daño tisular y la infección.

En respuesta a una lesión del tejido, una red multifactorial de señales celulares se inicia para proporcionar al hospedero una respuesta que “repare” o “cure” el tejido dañado. Ello involucra activación y migración dirigida de leucocitos (neutrófilos, monocitos, eosinófilos) desde el sistema vascular hasta el tejido dañado. El reclutamiento de esas células inflamatorias hacia la zona dañada provee provisionalmente una matriz extracelular que forma un enrejado hacia donde los fibroblastos y las células endoteliales migran y proliferan, todo esto proporciona un nicho para la reconstitución del microambiente normal del tejido. Estas etapas implican la activación de citocinas / quimiocinas que son las que dictan la evolución natural de la respuesta inflamatoria [6].

El perfil de citocinas y quimiocinas residentes en el sitio de inflamación es importante para el desarrollo de la enfermedad crónica. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) controla la población de células inflamatorias y media muchos de los factores del proceso inflamatorio como son: la liberación de citocinas pro o anti-inflamatorias, los factores de crecimiento del endotelio vascular y la activación del factor transcripcional NF- $\kappa$ B. El factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) también es importante para modular la inflamación, ambas citocinas influyen en el proceso de inflamación y reparación de manera positiva y negativa [6].

Un concepto clave es que una inflamación normal, por ejemplo, la asociada a la reparación del daño de tejido o a una infección por patógenos es usualmente autolimitada. Sin embargo, la desregulación de cualquiera de los factores convergentes puede conllevar anomalías y finalmente patogénesis; efecto observado durante la progresión de las neoplasias malignas [6]. Siguiendo este lineamiento, Peyton Rous fue el primero en reconocer que el cáncer se desarrolla desde “un estado de neoplasia subumbral” causado por carcinógenos químicos o virales que inducen cambios somáticos [7]. Estos estados conocidos como “iniciación” involucran alteraciones en el ADN, las cuales son irreversibles y pueden persistir en el tejido normal hasta que ocurre un segundo tipo de estimulación conocido como “promoción”. La promoción es el resultado de la exposición de las células “iniciadas” a irritantes químicos como los ésteres de forbol, los factores liberados al sitio del daño tisular, la escisión parcial de un órgano, la liberación de hormonas, la irritación crónica e inflamación. Funcionalmente muchos “promotores directa o indirectamente” inducen la proliferación celular, el reclutamiento de células inflamatorias, el incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno, que inducen cambios en estado de oxidación-reducción y provocan daños irreversibles en el ADN. La eliminación de la muerte celular o los programas de reparación ocurren en los tejidos inflamados crónicamente y trascienden en la replicación del ADN

y en la proliferación de células que han perdido su capacidad de control del ciclo celular [6].

También se ha observado que el patrón de citocinas en la inflamación crónica y sus receptores se encuentra alterado en las células neoplásicas. Estas citocinas inducen diferentes efectos sobre las células estromales y las neoplásicas, además de su función de regular el reclutamiento de leucocitos. Por lo tanto, las células tumorales no solo regulan la expresión de sus citocinas y promueven el reclutamiento de células inflamatorias sino que usan estos factores para incrementar el crecimiento y la progresión tumoral, a diferencia de las citocinas involucradas en la inflamación normal, la cual es autolimitada por la producción de citocinas proinflamatorias y anti-inflamatorias de manera coordinada (Figura 1) [6].

El balance de las citocinas en cualquier tumor es crítico para regular el tipo y la extensión de las formas inflamatorias. Los tumores que producen baja o nula

6. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002;420:890-7.

7. Mackenzie IC, Rous P. The experimental disclosure of latent neoplastic changes in tarred skin. J Exp Med 1941;73:391-415.

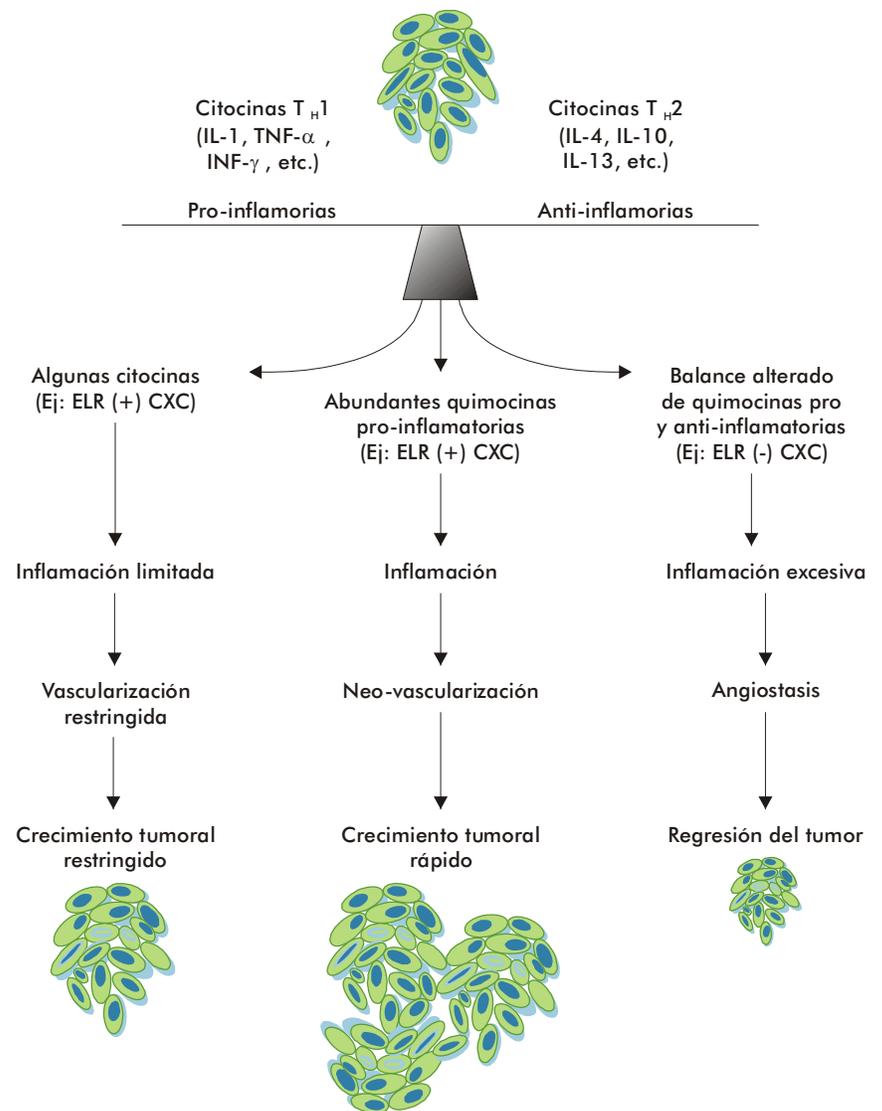


Figura 1. Balance entre citocinas y quimiocinas que regula la aparición neoplásica (adaptado de la referencia 6).

cantidad de citocinas así como una sobreproducción de citocinas antiinflamatorias, inducen una inflamación limitada y una respuesta vascular que limita el crecimiento tumoral. En contraste, la producción abundante de citocinas proinflamatorias puede conllevar la inflamación que potencia la angiogénesis, lo que favorece el avance del tumor. Alternativamente, los altos niveles de monocitos o infiltración de neutrófilos en respuesta al balance alterado entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, puede asociarse con la citotoxicidad, angiostasis y regresión del tumor.

Tal y como se ha expuesto, la respuesta inflamatoria, cuando es aguda, es beneficiosa al hospedero, porque logra la eliminación de elementos patógenos. Sin embargo, existen determinadas situaciones bajo las cuales este complejo sistema se regula inadecuadamente y conlleva estados crónicos de inflamación que pueden ser dañinos al organismo. Por lo tanto, ello sería el reflejo de la interconexión entre los factores de "iniciación" y el fallo en los mecanismos que controlan la respuesta inflamatoria crónica, lo que le proporciona a la célula dañada (tumoral) un nicho apropiado para su desarrollo y progresión.

### Cáncer asociado con inflamación crónica

Una hipótesis plausible sobre cómo las células inflamatorias pueden "patrocinar" los procesos de neoplasia se basa en el hecho de que muchas neoplasias surgen desde áreas de infección e inflamación, simplemente como parte de la respuesta normal del hospedero. Realmente, existe un número creciente de evidencias que sustentan que muchas neoplasias son iniciadas por infección (Tabla 1) [1, 6, 8-13]. Alrededor de un 15% de los tumores a nivel mundial pueden ser atribuidos a infecciones, esta cifra indica que existen un total de 1.2 millones de casos por año en el mundo [14]. También se ha observado que una infección persistente en el hospedero puede conllevar una inflamación crónica, ya que los leucocitos presentes y otras células fagocíticas inducen daños en el ADN de la célula proliferante, mediante la liberación de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, los cuales son componentes normales que se generan para combatir la infección. Estas especies reaccionan para formar peroxinitritos, un agente mutagénico [15], el cual en presencia del ADN de las células del tejido epitelial proliferante resulta en alteraciones genómicas permanentes, entre las que se incluyen las mutaciones puntuales, las deleciones o el reordenamiento. De hecho, la frecuencia de mutaciones observada en la proteína supresora del tumor p53 en diferentes neoplasias, es similar a la encontrada en enfermedades como por ejemplo la artritis reumatoidea y la enfermedad inflamatoria del intestino, ambas de origen inflamatorio crónico [9].

La asociación más fuerte entre inflamación crónica y enfermedades malignas es en la carcinogénesis de colon, la cual surge en individuos con la enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa crónica y enfermedad de Crohns [9]. La infección por hepatitis C predispone para el carcinoma hepático, y la schistosomiasis incrementa el riesgo de padecer carcinoma de colon y vejiga [6], mientras que la infección crónica por

Tabla 1. Condiciones inflamatorias crónicas asociadas a neoplasias

Condición patológica	Neoplasia(s) asociada(s)	Agente etiológico	Ref.
Asbestosis silicosis	Mesotelioma, carcinoma de pulmón	Fibras de asbesto, partículas de sílica	1
Bronquitis	Carcinoma de pulmón	Partículas de sílica, asbesto, cigarro (nitrosaminas, peróxidos)	1
Cistitis, inflamación de la vejiga	Carcinoma de vejiga	Residentes microbianos crónicos, catéteres urinarios	8
Gingivitis, liquen planus	Carcinoma oral de células escamosas	Liquen planus	6
Enfermedad inflamatoria del intestino, de Crohn, colitis ulcerativa crónica	Carcinoma colorrectal	<i>Helicobacter pylori</i>	9-11
Liquen escleroso	Carcinoma vulvar de células escamosas	Liquen escleroso y atrófico	12
Pancreatitis crónica y hereditaria	Carcinoma de páncreas	Alcoholismo, mutación en el Ch7 en el gen de tripsinógeno	12
Reflujo esofágico, metaplasia de Barrett	Carcinoma de esófago	Desconocido	6
Sialadenitis	Carcinoma de glándulas salivales	Desconocido	12
Síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto	Linfoma de manto	Autoinmune	12
Inflamación de la piel	Melanoma	Luz ultravioleta	12
<b>Cáncer asociado a agentes infecciosos</b>			
Opisthorchis, Colongitis	Colongiosarcoma, Carcinoma de colon	Lombriz intestinal ( <i>Opisthorchis viverrini</i> ), ácidos biliares	12
Colecistitis crónica	Carcinoma de vesícula biliar	Bacterias, cálculos en la vesícula	6
Úlcera /gastritis	Carcinoma gástrico y del tejido linfoide asociado a la mucosa	<i>Helicobacter pylori</i>	9-11
Hepatitis	Carcinoma hepatocelular	Virus de Hepatitis B y C	13
Mononucleosis	Linfoma no-Hodgkin de células B, linfoma de Burkitts	Virus de Epstein-Barr	6
SIDA	Linfoma no-Hodgkin, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi	VIH, herpes virus tipo 8	13
Osteomielitis	Carcinoma de piel en los senos de drenaje	Infección bacteriana	6
Enfermedad inflamatoria pélvica, cervicitis crónica	Carcinoma de ovario, carcinoma cervical/anal	<i>Gonorrhoea</i> , clamidia y papiloma virus humano	12
Cistitis crónica	Carcinoma de vejiga, hígado, rectal, linfoma folicular del bazo	Schistosomiasis	12

*Helicobacter pylori* es la causa del cáncer de estómago, ya que esta bacteria se reconoce hoy como un carcinógeno inductor en la aparición del cáncer gástrico, el segundo en mortalidad a nivel mundial [10, 11]. La hipótesis de su mecanismo de acción es consistente con los daños inducidos al ADN como consecuencia de la inflamación crónica [10]. Por otra parte, el factor inhibitorio de la migración de macrófagos (MIF) es una potente citocina que supera la función de la p53 por suprimir su actividad transcripcional. Esta citocina se encuentra en niveles elevados en los sitios de inflamación y es producida por los macrófagos y los linfocitos T infiltrantes. Este "desvío" crónico en la regulación de la p53 en los tejidos infiltrados puede aumentar la proliferación, al mismo tiempo que promueve un microambiente favorable a una respuesta deficiente en la reparación del daño al ADN y amplifica el potencial de mutaciones oncogénicas [16].

Las infecciones virales también pueden originar malignidad. Tal es el caso de la infección causada por el virus del Sarcoma de Rous que provoca una inflamación, vital para el desarrollo del tumor, mediada por factores como el TGF- $\beta$  y otras citocinas producidas por las células inflamatorias; [17] mientras que la infección por el virus de Epstein-Barr causa una proliferación mantenida de linfocitos B, que al coexistir

8. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and Cancer. *Oncology* 2002;16:217-26

9. Yamanishi Y. Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:10025-30.

10. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54:615-40.

11. De Luca, A & Iaquinio G. *Helicobacter pylori* and gastric diseases: a dangerous association. *Cancer Lett* 2004;213:1-10.

12. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 7<sup>o</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2005.

13. Dalgleish AG, O'Byrne KJ. Chronic immune activation and inflammation in the pathogenesis of AIDS and cancer. *Adv Cancer Res* 2002;84: 231-76.

14. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med* 2000;248 171-83.

con una mutación secundaria, pueden resultar en progresión a neoplasia y conversión maligna para dar lugar al linfoma de Burkitt [6].

Sin embargo, no es menos cierto que la mayoría de los pacientes con cáncer presentan deficiencias en su respuesta inflamatoria y algunas de las terapias emergentes están destinadas a estimular el sistema inmune del hospedero en favor de una respuesta celular Th-1 y la producción de citocinas proinflamatorias [18]. Esta aparente "paradoja" podría superarse si se tratara de pensar de una manera integral, sin olvidar que se está obligado a actuar localmente. El microambiente del tumor, el compuesto de las células inmunes (inflamatorias), las células tumorales, las células estromales y la matriz extracelular, es el principal "campo de batalla" durante el proceso de neoplasia y sostén de la proliferación, la supervivencia y la migración de las células tumorales. Pero no solo el tumor prolifera y se disemina, está el hecho de que las células malignas mimetizan algunas de las vías de señalización del sistema inmune para propagar las condiciones que favorezcan la inmunotolerancia al tumor y burlar la inmunovigilancia. Lo que ocurra en el microambiente del tumor al nivel local influirá en la respuesta inmune global del hospedero, por lo que las terapias del futuro enfrentarán el reto de atacar el tumor de forma combinada: a) suprimir los factores protumorales de las células infiltrantes, b) suplir elementos inmunes al paciente que revertan la tolerancia y c) suprimir la angiogénesis y progresión del tumor [19].

En resumen, cuando la causa "iniciadora" de la transformación celular, ya sea el agente infeccioso u otro agente inductor del daño, no son eliminados correctamente y persisten en el tejido, provocan una respuesta inflamatoria perdurable que exacerba el daño crónico al tejido y un mal funcionamiento del órgano afectado. De hecho, para el desarrollo y progresión de las neoplasias, las células de cáncer tienen que convertirse en autónomas (secretar sus propios factores de crecimiento) y extrínsecas (tener el control sobre el sistema inmune). Solamente cuando logran el control sobre el sistema inmune pueden progresar y matar al individuo. La inflamación crónica puede inducir inmunosupresión, generar un estado de "no respuesta" inmune contra la célula transformada y promover el crecimiento celular descontrolado, lo que contribuye al desarrollo y progresión tumoral. Por lo tanto, la inflamación crónica opera a diferentes niveles para garantizar el desarrollo tumoral.

Para profundizar en las conexiones inmunosupresivas en el microambiente del tumor y sus implicaciones terapéuticas, las cuales se alejan del enfoque de este artículo, los lectores pueden acceder a otras publicaciones sobre el tema [19, 20].

## Inflamación y chaperonas

En 1962, Ferrucci Ritossa descubrió que las altas temperaturas inducían la expresión de un gen específico en larvas de *Drosophila melanogaster* [21]. Sin embargo, no fue hasta 1974 que los primeros productos de esos genes fueron identificados y se nombraron proteínas inducidas por estrés térmico (HSPs) [22]. Estudios posteriores revelaron que el nombre proteína de estrés térmico no era totalmente justo, ya que estas proteínas pueden ser inducidas también por otros estímulos como por ejemplo: los factores de crecimiento, las infecciones

virales, el estrés oxidativo, la inflamación y la infección [23]. Las HSPs categorizan dentro de diferentes familias que se nombran según su masa molecular (Tabla 2), [24] están presentes en todas las especies y se consideran entre las proteínas más conservadas filogenéticamente. No obstante su amplia diversidad en cuanto a rango de masa molecular y localización intracelular, su actividad como chaperona las unifica. Las HSPs contribuyen a la supervivencia de la célula bajo estrés facilitando un adecuado ensamblaje y plegamiento de las proteínas desnaturalizadas [25].

Las HSPs son moléculas inmunodominantes y un elemento significativo de la respuesta inmune a los microorganismos patógenos está dirigido hacia péptidos derivados de las HSPs. Este fenómeno, unido a la ubicua naturaleza de las chaperonas humanas y al alto grado de homología en las secuencias entre las HSPs de mamífero y bacteria (~50-60% de residuos idénticos), ha conllevado el debate acerca de si el sistema inmune reconoce las HSPs como antígenos microbianos dominantes o autoantígenos dañinos [25]. Algunos autores han sugerido que las HSPs podrían proporcionar un vínculo entre infección y autoinmunidad [26], ambos mediante epitopos conservados o vía reactividad cruzada/mimetismo molecular. Existen evidencias de un vínculo entre reactividad a las HSPs y la patogénesis de enfermedades, particularmente la autoinmunidad, las enfermedades vasculares y el rechazo al trasplante de órganos. La relación directa entre las chaperonas del

15. Maeda H, Akaike T. Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation, and cancer. *Biochemistry* 1998;63: 854-65.

16. Hudson JD. A proinflammatory cytokine inhibits p53 tumor suppressor activity. *J Exp Med* 1999;90:1375-82.

17. Martins-Green M, Boudreau N, Bissell MJ. Inflammation is responsible for the development of wound-induced tumors in chickens infected with Rous sarcoma virus. *Cancer Res* 1994;54:4334-434.

18. Klinman DM. Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides. *Nat Rev Immunol* 2004;4:249-58.

19. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer* 2005;5:263-74.

20. Peng G, Wang HY, Peng W, Kiniwa Y, Se Fu Wang KH. Tumor-infiltrating T cell suppress T and dendritic cell function via mechanism controlled by a receptor signaling pathway. *Immunity* 2007;27:334-48.

21. Ritossa FA. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia* 1962;18:571-3.

22. Tissieres A, Mitchell HK, Tracy UM. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *J Mol Biol* 1974;84: 389-98.

Tabla 2. Principales proteínas de estrés térmico en mamíferos y sus funciones [24]

Principales familias y miembros	Localización celular	Función celular
<b>Pequeñas</b>		
$\alpha$ B-cristalin	Citoplasma	Estabilización citoesquelética
HSP 27	Citoplasma/núcleo	Dinámica de la actina
Hemo-oxigenasa, HSP 32	Citoplasma	Hemocatabolismo, propiedades antioxidantes
<b>HSP60 o Chaperoninas</b>		
HSP 60	Mitocondria	Tanto unión a polipéptidos parcialmente plegados, para que este sea correcto como ensamblaje de complejos multiméricos
TCP-1	Citoplasma	
<b>HSP 70</b>		
HSP 70 (inducible)	Citoplasma/núcleo	Todos se unen a polipéptidos extendidos, previenen la agregación de péptidos no plegados, disocian algunos oligómeros, se unen al ATP y muestran actividad ATPase HSP 70 también está involucrada en la regulación de la actividad de HSF-1 y a la represión de la transcripción del gen de la HSP
HSC70 constitutiva (cognata)	Citoplasma/peroxisoma	
Grp78/BiP	Reticulo endoplasmático	
mt HSP 70 /Grp75	Mitocondria	
<b>HSP 90</b>		
HSP 90 ( $\alpha$ y $\beta$ )	Citoplasma	Unión a otras proteínas, regula la actividad de proteínas, previenen agregación y replegamiento de péptidos, correcto ensamblaje y plegamiento de proteínas recién sintetizadas HSP 90 parece involucrarse en el mantenimiento del HSF-1 en su forma monomérica en condición no-estresada; representa del 1-2% de las proteínas totales
Grp94/gp96/ HSP 100	Reticulo endoplasmático	
<b>HSP 110</b>		
HSP 110 (humana)	Núcleo/citoplasma	Tolerancia térmica
App-1 (ratón)	Citoplasma	Replegamiento de las proteínas
HSP 105	Citoplasma	
<b>Otras</b>		
HSP 40/HDJ2	Citoplasma	Previene el plegamiento, forma complejo con HSP 70
HSP 27	Citoplasma	Previene la agregación de proteínas, participa en el crecimiento y diferenciación celular

hospedero y las bacterias durante la infección es ampliamente discutida en la revisión publicada por Henderson [27].

La acción de las HSPs en la inflamación surge de los experimentos realizados por Srivastava y cols [28], los cuales mostraron que estas proteínas son adyuvantes endógenos que pueden ser usados para inducir una fuerte respuesta inmune, específica contra tumores o patógenos. Por otra parte, Cohen y Quintana, refieren haber producido HSP60 y HSP70 en un sistema libre de células eucarióticas y de contaminantes bacterianos, lo que demostró que estas HSPs puras pueden activar macrófagos primarios [29]. Diversos experimentos atribuyen los efectos de las HSPs sobre los macrófagos, las células dendríticas [30, 31], las células T [32-35], las células B [36, 37] y las NK a los receptores “no clonales”, como los receptores tipo *Toll* (TLRs) [6].

Basándose en las funciones de las HSPs, solas o formando complejos con otras moléculas, pueden considerarse brevemente algunas de las acciones fisiológicas de las HSPs en la regulación de la respuesta inmune e inflamatoria (Figura 2). Como se puede observar, la inflamación está imbricada en procesos tan diversos como la angiogénesis, la cicatrización, la regeneración de tejidos, y el recobrado de la función del sistema nervioso central a causa de un trauma. Unido a estas funciones también mantiene bajo un fino control a los elementos patógenos invasores. Por lo tanto, la inflamación lleva a cabo dos tipos de servicios: el sostén y la defensa. En este sentido, se puede diferenciar muy bien entre inflamación estéril y séptica; la inflamación estéril se vincula a la homeostasis del cuerpo y es el resultado de estímulos endógenos, la inflamación séptica surge para combatir un agente infeccioso y es activada por este [6].

Las HSPs propias desempeñan un importante papel en ambos tipos de inflamación, activando y controlando la respuesta inmune.

En la inflamación séptica, las moléculas microbianas pueden formar complejos con HSPs propias o del hospedero para facilitar la inducción de una respuesta inmune efectiva. Recíprocamente, los productos microbianos podrían interferir con los mecanismos de la inflamación estéril necesarios para la homeostasis del organismo, y estimular el desarrollo de las enfermedades inflamatorias. Las HSPs promueven la producción de citocinas proinflamatorias, participan en el reconocimiento y procesamiento de antígenos así como en la activación de las células presentadoras de antígenos. Sin embargo, el mecanismo de acción por el cual pueden ejercer estas acciones no está completamente elucidado, pero se ha observado que la HSP70 se une a los virus, las bacterias y los péptidos tumorales y los hace inmunogénicos [38], mientras que la HSP60 puede estimular a macrófagos y células dendríticas. Ambas pueden estimular la liberación de mediadores inflamatorios como son el TNF- $\alpha$ , la IL-6 y la producción de óxido nítrico [39]. Además, inducen la expresión de IL-12 e IL-15, que se relacionan con la promoción del fenotipo Th1, por lo que están vinculadas directamente con la señal de peligro para el sistema inmune innato [35].

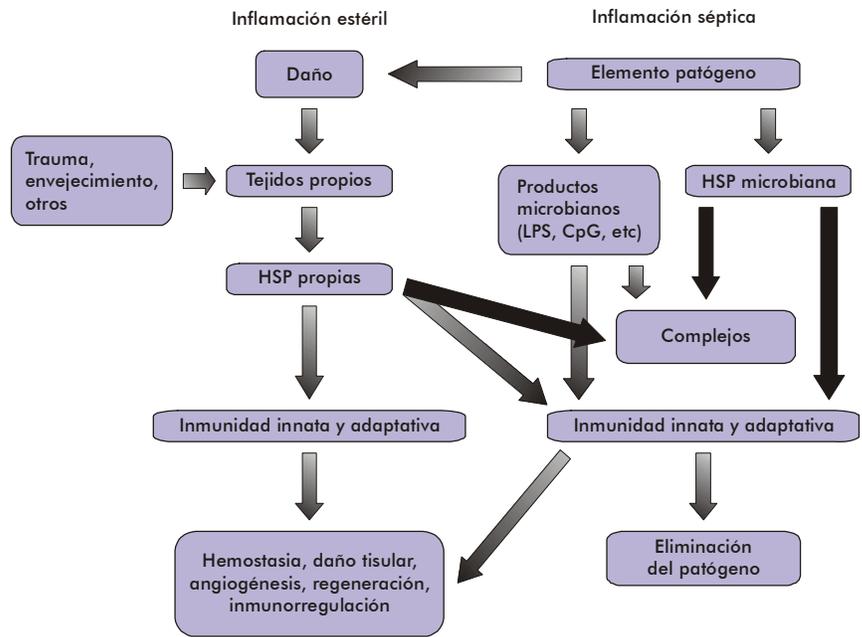


Figura 2. Inflamación estéril y séptica.

Dado lo peligroso que puede representar para el organismo una respuesta inflamatoria descontrolada, varios mecanismos de regulación se han seleccionado a través de la evolución. El sistema inmune tiene que determinar la localización exacta, la cinética y la intensidad de la respuesta inflamatoria para llevar a cabo su función biológica. Por estar las HSPs involucradas en las dos formas de inflamación, constituyen piezas clave para “armonizar” la respuesta inflamatoria del hospedero.

### Papel que desempeñan las HSPs en la infección

Durante una infección, las HSPs endógenas tienen la capacidad de interactuar con un amplio espectro de péptidos microbianos y aumentar su inmunogenicidad. Conjuntamente, el hospedero reconoce tanto sus propias chaperonas como las de las bacterias patógenas. Este nuevo paradigma ofrece muchas oportunidades para las chaperonas moleculares y les augura nuevas e interesantes funciones biológicas. En este sentido, el descubrimiento más relevante es el hecho de que el complejo proteico que reconoce al lipopolisacárido bacteriano (LPS), principal receptor de reconocimiento a su vez de patrones de bacterias (PRR), contiene dos chaperonas moleculares del hospedero, HSP70 y HSP90 [27]. De manera interesante, se ha reportado que la HSP90 intracelular está involucrada en la transducción de señales vía receptor TLR9, el cual es activado por los “motivos” CpG no metilados presentes en el ADN de elementos patógenos. Este hallazgo está sustentado por los experimentos que demuestran que la geldamicina, un inhibidor específico de la HSP90, bloquea la activación del factor transcripcional NF- $\kappa$ B, el cual interviene en las vías de señalización intracelular mediadas por los TLRs [40].

Además, se conoce que las HSPs están relacionadas con la amplificación de la respuesta inmune al LPS.

23. Sghaier H, Le Ai TH, Horiike T, Shinowaza T. Molecular chaperones: proposal of a systematic computer-oriented nomenclature and construction of a centralized database. *In Silico Biol* 2004;4:311-22.

24. Goetz MP, Toft DO, Ames MM, Erlichman C. The Hsp90 chaperone complex as a novel target for cancer therapy. *Ann Oncol* 2003;14:1169-76.

25. Kaufmann SH. Heat shock proteins. *Immunol Today* 1990;11:129-36.

26. Lamb JR. Stress proteins may provide a link between the immune response to infection and autoimmunity. *Int Immunol* 1989;1:191-6.

27. Henderson B, Allan E, Coates AR. Stress wars: the direct role of host and bacterial molecular chaperones in bacterial infection. *Infect Immun* 2006;74:3693-706.

28. Srivastava P. Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2002;2:185-94.

29. Cohen IR, Quintana FJ. Heat shock proteins as endogenous adjuvants in sterile and septic inflammation. *J Immunol* 2005;175:2777-82.

30. Blachere NE, Li Z, Chandawarkar RY, Suto RN, Jaikaria S, Basu S, et al. Heat shock protein-peptide complexes, reconstituted *in vitro*, elicit peptide-specific cytotoxic T lymphocyte response and tumor immunity. *J Exp Med* 1997;186:1315-22.

31. Beg AA. Endogenous ligands of Toll-like receptors: implications for regulating inflammatory and immune responses. *Trends Immunol* 2002;23:509-12.

Un estudio conducido por Triantafilou y col. mostró que el receptor de unión al LPS está formado por un complejo de proteínas que incluye las HSP70 y HSP90 en combinación con el correceptor MD2 y el receptor TLR4 [41]. Después de la unión del LPS a su receptor, las HSP70 y HSP90 unidas al TLR4 se trasladan al aparato de Golgi, lo que sugiere que estas HSPs no solo se involucran en la transferencia del LPS al complejo TLR4-MD2, sino que desempeñan un papel en la transducción de la señal activada por el lipopolisacárido [42].

Una investigación reciente llevada a cabo por Poulaki y col., [43] mostró que un inhibidor de la HSP90, el 17-allylamino-17-demethoxy-geldanamycin (17-AAG), tiene actividad antiinflamatoria en un modelo de uveítis inducida por endotoxina en ratas. Después de la inducción de la enfermedad por administración de LPS, las ratas recibieron una dosis única de 17-AAG por vía intraperitoneal. Pasadas veinte horas se analizaron diferentes indicadores de la respuesta inflamatoria en las retinas de los animales. El tratamiento con 17-AAG suprimió significativamente la respuesta inflamatoria inducida por el LPS en la retina, manifestado por la disminución de los niveles de las citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , el factor angiogénico VEGF, la actividad del factor transcripcional NF- $\kappa$ B y la disminución de la adhesión de leucocitos. Estos resultados sugieren que la inhibición de la HSP90 suprime algunas manifestaciones cardinales de la respuesta inflamatoria activada por el LPS.

También se ha planteado que las HSPs podrían participar en una regulación positiva durante la infección y perpetuar la inflamación. La infección sobreexpresa y libera HSPs, que nuevamente se unen a productos microbianos e incrementan su actividad proinflamatoria, lo que conlleva la liberación de más factores proinflamatorios que inducen y liberan más HSPs. Esta retroalimentación positiva puede originar el caos. Evidencias actuales involucran a las HSPs en el proceso de septicemia, el cual es provocado por una respuesta inflamatoria no controlada durante el proceso infeccioso. Recientemente se reportó el incremento de los niveles extracelulares de las chaperonas HSP60 y HSP70 en niños con choque séptico [44, 45], la inhibición de la HSP90 prolongó la sobrevida, atenuó la inflamación y redujo el daño en pulmón asociado a un modelo murino de sepsis [46].

De lo anteriormente expuesto se deduce que ante una situación de infección, las HSP pueden ser activadores potentes de la respuesta inmune innata. Esto se hizo evidente gracias a que las HSP60, HSP70 y la HSP90 fueron capaces de inducir la producción de citocinas proinflamatorias en el sistema monocitomaacrófago, así como la activación y maduración de las APC de manera similar a los efectos producidos por el LPS y las lipoproteínas bacterianas, vía TLR y mediando la transducción de señales. Por lo tanto, los estudios futuros han de profundizar en estas funciones y en el papel particular que cada tipo de HSP desempeña sobre la producción de citocinas específicas.

## Las HSPs y la biología del cáncer

Se conoce que las chaperonas son críticas para mantener el ensamblaje y plegamiento de las proteínas intracelulares, y su expresión se incrementa en tejidos lesionados para aumentar la supervivencia de las células

frente a una variedad de agentes como por ejemplo: el calor, la hipoxia y la acidosis. De manera interesante, las dos últimas condiciones son comunes en los tumores, por lo que el aumento de la expresión de las chaperonas en diferentes tumores sólidos podría reflejar la habilidad de las células malignas para mantener la homeostasis en un ambiente hostil [47-52]. Además, las HSPs le permiten a la célula tumoral tolerar las alteraciones internas incluidas mutaciones de moléculas involucradas en vías críticas de señalización celular, que de no ser por las chaperonas serían letales.

El aumento de la expresión de una o más HSPs en niveles significativamente mayores a los observados en tejidos normales, parece ser uno de los descubrimientos más comunes en el cáncer humano, tanto en tumores sólidos [47-52] como de origen hematopoyético [53-54]. En el cáncer de mama, la sobreexpresión de HSP70 y HSP90 correlaciona con un mal pronóstico de la enfermedad [55, 56]. Se ha observado que la sobreexpresión de las HSPs le confiere protección a la célula tumoral contra la acción del peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y de oxirradicales generados por drogas anticancerígenas. Otro fenómeno interesante y con amplia implicación terapéutica es la resistencia que presentan las células neoplásicas que sobreexpresan HSP27 ante drogas antineoplásicas como doxorubicina, colchicina y vincristina. El aumento tanto de HSP70 como de HSP27 no solo contribuye a la resistencia a drogas, sino que también inducen una pobre respuesta a la combinación de regímenes terapéuticos [57, 58].

El incremento en niveles fisiológicos de la expresión de las HSPs, observado en el cáncer avanzado, pudiera simplemente reflejar una respuesta apropiada al estrés de la célula cancerígena, la cual tiene que sobrevivir en un microambiente hostil caracterizado por hipoxia, acidosis y privación de nutrientes. A niveles más básicos, la actividad de las proteínas chaperonas podría permitirle a la célula tumoral escapar a la muerte inducida por apoptosis, la cual debería ocurrir a causa de las irregularidades en las vías de señalización molecular asociadas a las neoplasias [5, 59]. No obstante, el deterioro en las vías de señalización de la apoptosis es un rasgo común de las células cancerígenas, lo cual facilita su supervivencia y su expansión, haciéndolas independientes a los factores normales de regulación y resistentes a los mecanismos de defensa del hospedero y a las drogas quimioterapéuticas. La HSP70 y sus cochaperonas, especialmente la familia de proteínas asociadas con el gen *bcl-2*, son factores antiapoptóticos conocidos. Estudios recientemente publicados mostraron que la HSP70 bloquea el ensamblaje de un complejo multiproteico denominado apoptosoma [60, 61]. Este complejo es esencial para la activación de la cascada de proteasas conocidas como caspasas, las cuales son las responsables de ejecutar el programa apoptótico. Consistente con estos descubrimientos, la depleción de HSP70 en diferentes líneas celulares de mama mostró que causa una muerte masiva sola-mente en las líneas tumorales, mientras que las células epiteliales "no tumorigénicas" no fueron afectadas [62]. Recientemente, Aghdassi y col. [63] reportaron que la expresión de la chaperona HSP70 se incrementa en las células de cáncer de páncreas comparadas con células pancreáticas normales, y la depleción de HSP70 por el

32. Zanin-Zhorov A, Tal G, Shvitiel S, Cohen M, Lapidot T, Nussbaum G, Margalit R, Cohen IR, Lider O. Heat shock protein 60 activates cytokine-associated negative regulator SOCS3 in T cells: effects on signaling, chemotaxis, and inflammation. *J Immunol* 2005;175:276-85.

33. Zanin-Zhorov A, Bruck R, Tal G, Oren S, Aeed H, Hershkoviz R, Cohen IR, Lider O. Heat shock protein 60 inhibits Th1-mediated hepatitis model via innate regulation of Th1/Th2 transcription factors and cytokines. *J Immunol* 2005;174:3227-36.

34. Zanin-Zhorov A, Nussbaum G, Frantiza S, Cohen IR, Lider O. T-cells respond to heat shock protein 60 via TLR2: activation of adhesion and inhibition of chemokine receptors. *FASEB J* 2003;17:1567-9.

35. Wallin RP, Lundqvist A, More S, von Bonin HA, Kiessling R, Ljunggren HG. Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends Immunol* 2002;23:130-5.

36. Rico AI, Angel SO, Alonso C, Requena JM. Immunostimulatory properties of the *Leishmania infantum* heat shock proteins HSP70 and HSP83. *Mol Immunol* 1999;36:1131-9.

37. Rico AI, Gironès N, Fresno M, Alonso C, Requena JM. The heat shock proteins, Hsp70 and Hsp83, of *Leishmania infantum* are mitogens for mouse B cells. *Cell Stress Chaperones* 2002;7:339-46.

38. Lehner T, Wang Y, Whittall T, McGowan E, Kelly CG, Singh M. Functional domains of HSP70 stimulate generation of cytokines and chemokines, maturation of dendritic cells and adjuvanticity. *Biochem Soc Trans* 2004;32:629-32.

39. Flohe SB, Brüggemann J, Lendemann S, Nikulina M, Meierhoff G, Flohe S, Kolb H. Human heat shock protein 60 induces maturation of dendritic cells versus a Th1-promoting phenotype. *J Immunol* 2003;170:2340.

40. Zhu FG, Pisetsky DS. Role of the heat shock protein 90 in immune response stimulation by bacterial DNA and synthetic oligonucleotides. *Infect Immun* 2001;69:5546-52.

41. Triantafilou K, Triantafilou M, Dedrick RL. A CD14-independent LPS receptor cluster. *Nat Immunol* 2001;2:338-45.

42. Triantafilou M, Triantafilou K. Heat-shock protein 70 and heat-shock protein 90 associate with Toll-like receptor 4 in response to bacterial lipopolysaccharide. *Biochem Soc Trans* 2004;32:636-9.

43. Poulaki V, Iliaki E, Mitsiades CS, Paulus YN, Bula DV, Gragoudas ES, Miller JW. Inhibition of HSP90 attenuates inflammation in endotoxin-induced uveitis. *FASEB J* 2007;21:2113-23.

44. Wheeler DS, Lahni P, Odums K, Jacobs BR, Carrillo JA, Doughty LA, Miller JW. Extracellular heat shock protein 60 Hsp60 levels in children with septic shock. *Inflamm Res* 2007;56:216-9.

45. Wheeler DS, Fisher LE, Catravas JD, Jacobs BR, Carrillo JA, Wong HR. Extracellular hsp70 levels in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:376-7.

flavonoide quercetin indujo apoptosis específicamente en las células malignas. Además, un ARN de interferencia específico para HSP70 produjo resultados idénticos y mostró el papel esencial de esta chaperona en la resistencia a la apoptosis de las células tumorales del páncreas [62].

Aunque los resultados señalados sugieren que la función antiapoptótica de la HSP70 podría proporcionar un blanco útil para la terapia del cáncer, aún no existen publicaciones del uso de moléculas pequeñas como inhibidoras de su función con aplicación en la clínica.

Otras investigaciones mostraron que la HSP90 y sus cochaperonas también modulan la apoptosis de la célula tumoral, la cual está mediada fundamentalmente por sus efectos sobre AKT, [64] los receptores del TNF- $\alpha$ , [65] y el factor transcripcional NF- $\kappa$ B [66].

Sin embargo, el papel de la HSP90 en facilitar la transformación neoplásica de la célula va más allá de inhibir la apoptosis; esta chaperona es única en conservar la transformación maligna y se requiere para mantener varias oncoproteínas en una conformación funcionalmente activa. En este contexto, la HSP90 regula vías de señalización necesarias para el crecimiento, la supervivencia y el potencial de réplica ilimitado del tumor [67, 68]. Los sustratos celulares o "proteínas clientes" de la HSP90 con relevancia en el cáncer son: la familia de las cinasas SRC (SRC, LCK y FYN), los receptores con actividad tirosina kinasa (HER2, EGFR, IGF1R y FLT3), las serina/treonina cinasas (RAF-1, AKT y CDK4), los receptores de hormonas (andrógeno, estrógeno y progesterona), los factores de transcripción (p53, HSF-1 y HIF-1) y la telomerasa (hTERT). No obstante, el número de proteínas que interactúan con la HSP90 se expande rápidamente. Para un mayor conocimiento y actualización de este tema pueden visitar la página Web del laboratorio del Dr. Picard (<http://www.picard.ch/downloads>).

Mientras que en una célula normal, la HSP90 interactúa en una dinámica de baja afinidad con una profusión de proteínas para ayudar a su conformación y funcionalidad, en la célula maligna se establece una estrecha asociación entre la HSP90 y sus oncoproteínas clientes que les permite su función en un estado "aberrado", y esto parece ser esencial para la transformación maligna. Actualmente, diversas investigaciones se centran en el impacto que tendrán los inhibidores de la función de la HSP90 en esos complejos aberrantes. Por una parte, la habilidad de moléculas pequeñas de inhibir simultáneamente las interacciones de la HSP90 con múltiples clientes oncogénicos es una característica única y una cualidad terapéuticamente atractiva de esos compuestos. Por otro lado, es muy difícil predecir cuáles pacientes serán beneficiados de tales drogas si la respuesta está dictada por la constelación de defectos genéticos moleculares presentes en un tumor particular [69, 70]. En este sentido, hoy se conoce que la HSP90 regula el fenotipo maligno de manera específica en dependencia de la línea tumoral. Recientemente se ha reportado que en las líneas celulares de cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), la vía intrínseca de la apoptosis es regulada fundamentalmente por la HSP90 [71]. Inhibidores selectivos de la función de esta chaperona promueven la apoptosis de la célula tumoral por un mecanismo que

involucra la regulación de Apaf-1 y el control de la vía de supervivencia fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)-AKT, conllevando a la activación de las caspasa-3 y caspasa-9. Sin embargo, los mismos inhibidores testados en las líneas celulares de carcinoma de mama MCF-7 y SKBr3, produjeron arresto del crecimiento celular, degradación de AKT y liberación de Apaf-1 del complejo HSP90, con dosis similares a aquellas que fueron efectivas en las líneas de CPCP. Pero a diferencia de lo observado en las líneas de cáncer de pulmón de células pequeñas, en las líneas de mama no fue detectada ni la apoptosis, ni la activación de las caspasa-3 y caspasa-9. Estos resultados argumentan que aunque la HSP90 puede suprimir elementos apoptóticos, la magnitud y el resultado final de su inhibición están dictados por la propia transformación maligna. En apoyo a estos argumentos existe el hecho de que en líneas de cáncer de colon humano, el mecanismo fundamental de regulación de la transformación maligna involucra la interacción de la HSP90 con las cinasas I $\kappa$ B (IKKs) incluidas IKK $\gamma$  e IKK- $\beta$  y la activación mantenida del factor transcripcional NF- $\kappa$ B [72].

Actualmente es evidente el papel central de las HSPs en la inmunorregulación, elementos clave de una correcta regulación de la respuesta inflamatoria. En el presente artículo se reafirma su rol en enfermedades con una documentada patología inflamatoria. El uso estratégico de las HSPs en el desarrollo de mejores terapias para cáncer, infección e inflamación dependerá de la capacidad de comprender a profundidad su "actuación" en la naturaleza.

### Inhibidores de la HSP90 como quimioterapéuticos en cáncer

Para aquellos interesados en la terapia molecular anticáncer, se argumenta sobre algunos principios clave de la biología de las chaperonas, con sus implicaciones más inmediatas para el descubrimiento futuro y el desarrollo de nuevas drogas terapéuticas:

- A pesar de su nombre "proteínas de estrés térmico", la mayoría de las chaperonas se producen bajo condiciones basales en niveles sustanciales. La HSP90 aun en condiciones normales comprende del 1 al 2% del contenido total de proteína celular.

- Por tanto, las chaperonas son ubicuamente expresadas en células normales y malignas. La base para una intervención terapéutica radica probablemente en las funciones alteradas de sus proteínas clientes que pueden llevarse a cabo en las células cancerígenas gracias a las chaperonas, y no simplemente por su presencia o niveles absolutos [73].

- Estudios de complementación han mostrado que las funciones de la mayoría de las chaperonas son altamente conservadas a través de grandes distancias filogenéticas.

- Los trabajos en modelos de organismos, como por ejemplo: levaduras, plantas y mosca de la fruta, proporcionan una valiosa visión de la función de las chaperonas que podría ser relevante para el cáncer humano [73].

- Las chaperonas raramente trabajan solas, funcionan como componentes de grandes complejos multiproteicos y contienen cochaperonas y proteínas accesorias.

46. Chatterjee A, Dimitropoulou C, Drakopanayiotakis F, Antonova G, Snead C, Cannon J, Venema RC, Catravas JD. Hsp90 inhibitors prolong survival, attenuate inflammation and reduce lung injury in murine sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:667-75.

47. Kimura E, Erns RE, Alcaraz JE, Arboleda J, Slamon DJ, Howell SB. Correlation of the survival of ovarian cancer patients with mRNA expression of the 60kDa heat shock protein Hsp60. *J Clin Oncol* 1993;11:891-8.

48. Ciocca 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;85:570-4.

49. Conroy SE, Sasieni PD, Fentiman I, Latchman DS. Autoantibodies to the 90 kDa heat shock protein and poor survival in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:9423-3.

50. Ralhan R, Kaur J. Differential expression of Mr 70 000 heat shock protein in normal, premalignant, and malignant human uterine cervix. *Clin Cancer Res* 1995;1:1217-22.

51. Kaur J, Ralhan R. Differential expression of 70 kDa heat shock-protein in human oral tumorigenesis. *Int J Cancer* 1995;63:774-9.

52. Santarosa M, Favaro D, Quaiá M, Galligioni E. Expression of heat shock protein 72 in renal cell carcinoma: possible role and prognostic implications in cancer patients. *Eur J Cancer* 1997;33:873-7.

53. Chant ID, Rose PE, Morris AG. Analysis of heat shock protein expression in myeloid leukemia cells by flow cytometry. *Br J Haematol* 1995;90:63-8.

54. Yufu Y, Nishimura J, Nawata H. High constitutive expression of heat shock protein 90a in human acute leukemia cells. *Leuk Res* 1992;16:597-605.

55. Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC, Luqmani YA. Clinical and biological significance of Hsp90 in human breast cancer. *Int J Cancer* 1992;50:409-15.

56. Yano M, Naito Z, Tanaka S, Asano G. Expression and roles of heat shock proteins in human breast cancer. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:908-15.

57. Jaattela M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Exp Cell Res* 1999;248:30-43.

58. Sliutz G, Karlseder J, Tempfer C, Orel L, Holzer G, Simon MM. Drug resistance against gemcitabine and topotecan mediated by constitutive Hsp70 overexpression *in vitro*: implication of quercetin as sensitizer in chemotherapy. *Br J Cancer* 1996;74:172-7.

59. Takayama S, Reed JC, Homma S. Heat-shock proteins as regulators of apoptosis. *Oncogene* 2003;22:9041-7.

60. Beere HM, Wolf BB, Cain K. Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome. *Nat Cell Biol* 2000;2:469-75.

61. Saleh A, Srinivasula SM, Balkir L, Robbins PD, Alnemri ES. Negative regulation of the Apaf-1 apoptosome by Hsp70. *Nat Cell Biol* 2000;2:476-83.

El uso de drogas que alteren el reclutamiento de moléculas accesorias específicas, puede modular la acción de las chaperonas en la maquinaria del complejo proteico, sin destruir su función global [73].

- El uso de pequeñas moléculas que bloqueen el sitio de unión al ATP podría proporcionar una forma de bloquear las interacciones proteínas-proteínas que son "terapéuticamente inaccesibles", ya que ocurren en múltiples puntos de contactos y muy distantes entre sí [73].

- Las chaperonas participan en numerosas funciones de primer orden para el desarrollo de la célula, como por ejemplo: regulación postranslacional de moléculas de señalización celular, el ensamblaje/desensamblaje del complejo transcripcional y el procesamiento de péptidos inmunogénicos por el sistema inmune.

El potencial que presentan los inhibidores de las HSPs en cuanto a bloquear de manera simultánea múltiples proteínas clientes oncogénicas, es un rasgo único y terapéuticamente atrayente. Al mismo tiempo, los efectos pleiotrópicos que significarían el "apuntarle" a las chaperonas, podrían dificultar la identificación de marcadores específicos que puedan servir como indicadores predictivos de la actividad anticáncer en los pacientes [73].

Aunque la función de la HSP90 proporciona un blanco atractivo para la terapia del cáncer, las drogas que inhiben su actividad han llegado a la clínica hace solo algunos años [73]. La crítica más frecuente para la utilización de la HSP90 como blanco en la terapia del cáncer, está dada por la observación de que la droga que afecte una chaperona esencial podría tener efectos adversos prohibitivos debido al deterioro de su función normal celular. El estudio clínico fase I llevado a cabo con el inhibidor de la HSP90, el 17-alilamino y 17-demetoigeldanamicina (17AAG), reveló que esta droga pudo ser administrada a pacientes con una toxicidad tolerable y además detectó alteraciones en los niveles de las proteínas clientes de esta chaperona después del régimen terapéutico [74]. Estos resultados prometedores indican que la utilización de drogas para inhibir la actividad ATPasa en el extremo NH<sub>2</sub>-terminal de la HSP90, no son funcionalmente equivalentes a la delección genética constitutiva, la que es uniformemente letal en eucariotes.

La evaluación clínica del 17AAG demostró que existía depleción de las proteínas clientes de las HSP90 como la CDK4, la C-RAS y la MEK-ERK1/2 en biopsias de diferentes tipos de tumores sólidos [74]. Es de destacar que estas proteínas contribuyen a las características distintivas del cáncer (Figura 3). La inhibición de la función de la HSP90 causa la degradación de proteínas clientes a través de la vía ubiquitina-proteasoma, lo cual resulta en la depleción simultánea de múltiples oncoproteínas y la regulación negativa combinatoria de numerosas vías de señalización oncogénicas que conllevan, en última instancia, al desarrollo y perpetuación del fenotipo maligno. El resultado más reciente acerca de la evaluación clínica del 17AAG fue presentado en el Simposio de Cáncer Gastrointestinal, del congreso de la Sociedad Americana de Oncología, celebrado en Orlando, Florida, en enero de 2007. Un análogo del 17AAG, denominado IPI-504 fue evaluado en un ensayo clínico fase I, con escalado de dosis en pacientes con metástasis estromal



Figura 3. Contribución de la HSP90 en los procesos evolutivos del cáncer.

gastrointestinal (GIST) y tumores resistentes a la droga Gleevec. Los datos preliminares muestran que el IPI-504 fue tolerable y seguro, por lo que representa una nueva estrategia terapéutica en pacientes con GIST y tumores resistentes a pequeños inhibidores de la tirosina kinasa [75].

Los resultados anteriores amplifican el potencial terapéutico de los inhibidores de la HSP90 y lo extiende a diferentes tipos de tumores sólidos y de origen hematológico, incluidos aquellos que son resistentes a otras drogas.

## Conclusiones

A pesar de los avances en la medicina moderna, el cáncer y las infecciones son un desafío para la ciencia si se tiene en cuenta que el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial y que la mortalidad por choque séptico continúa siendo alrededor del 50% en países desarrollados. Hoy se ha hecho evidente la estrecha relación que existe entre la inflamación y estas afecciones. Quedó demostrado que las infecciones pueden ser la causa que inicia la proliferación de células con anomalías, pero la inflamación proporciona el microambiente adecuado para perpetuarla y promover el desarrollo y progresión de las células tumorales. Dentro de este enrejado complejo, quedan atrapadas las proteínas de estrés térmico cuya relación con las situaciones patológicas antes mencionadas es incuestionable. El camino está abierto para las investigaciones básicas, aplicadas y clínicas dirigidas a descubrir los mecanismos moleculares por los cuales son inducidas y reguladas las HSPs y sobre todo, para ampliar el conocimiento especialmente de sus funciones sobre el sistema inmune y de cómo están implicadas en el

62. Nylandsted J, Rohde M, Brand K, Bastholm L, Elling F, Jaattela M. Selective depletion of heat shock protein 70 Hsp70 activates a tumorspecific death program that is independent of caspases and bypasses bcl-2. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:7871-6.

63. Aghdassi A, Phillips P, Dudeja V. Heat shock protein 70 increases tumorigenicity and inhibits apoptosis in pancreatic adenocarcinoma. Cancer Res 2007;67:616-25.

64. Basso AD, Solit DB, Chiosis G, Giri B, Tsihchlis P, Rosen N. Akt forms an intracellular complex with heat shock protein 90 Hsp90 and cdc37 and is destabilized by inhibitors of Hsp90 function. J Biol Chem 2002;277:39858-66.

65. Vanden-Berghe T, Kalai M, van Loo G, Declercq W, Vandenabeele P. Disruption of Hsp90 function reverts tumor necrosis factor-induced necrosis to apoptosis. J Biol Chem 2003;278:5622-9.

66. Chen G, Cao P, Goeddel DV. TNF-induced recruitment and activation of the IKK complex require cdc37 and Hsp90. Mol Cell 2002;9:401-10.

67. Morimoto RI. Dynamic remodeling of transcription complexes by molecular chaperones. Cell 2002;110:281-4.

68. Freeman BC, Yamamoto KR. Disassembly of transcriptional regulatory complexes by molecular chaperones. Science 2002;296:2232-5.

69. Maloney A, Clarke PA, Workman P. Genes and proteins governing the cellular sensitivity to Hsp90 inhibitors: a mechanistic perspective. Curr Cancer Drug Targets 2003;3:331-41.

inicio y progresión del cáncer. En los próximos años habrá que estudiar a fondo la relación inflamación- HSP-cáncer ya que las HSPs son un elemento clave para su uso como agentes terapéuticos.

70. Panaretou B, Siligardi G, Meyer P. Activation of the ATPase activity of Hsp90 by the stress-regulated cochaperone aha1. *Mol Cell* 2002;10:1307-18.

71. Rodina A, Vilenchik M, Moulick K, Aguirre J, Kim J, Chiang A, et al. Selective compounds define Hsp90 as a major inhibitor of apoptosis in small-cell lung cancer. *Nat Chem Biol* 2007;3:498-507.

72. Park KA, Byun HS, Won M, Yang KJ, Shin

S. Sustained activation of protein kinase C downregulates nuclear factor-kappaB signaling by dissociation of IKK-gamma and Hsp90 complex in human colonic epithelial cells. *Carcinogenesis* 2007;28:71-80.

73. Bagatell R, Whitesell L. Altered Hsp90 function in cancer: a unique therapeutic opportunity. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1021-30.

74. Powers MV, Workman P. Targeting of

multiple signalling pathways by heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitors. *Endocr Relat Cancer* 2006;13 Suppl 1: S125-35.

75. Demetri GD, George S, Wagner A. Inhibition of heat shock protein 90 HSP90 with the novel agent IPI-504 to overcome resistance to small molecule kinase inhibitors in metastatic GIST: results of a phase I trial. *ASCO. Gastrointestinal Cancer Symposium*; 2007.

Recibido en septiembre de 2007. Aprobado en mayo de 2008.