

# »Heat shock protein« – inte bara vid värmeslag...

■ Av alla pusselbitar, som ingår i kroppens inflammatoriska processer, tilldrar sig »heat shock protein« allt större intresse. Uppenbarligen spelar dessa en större roll än vad som hittills varit uppfattat, vid såväl akuta inflammatoriska tillstånd i intensivvården, som en del kroniska sjukdomar, såsom reumatoid artrit.

Heat shock-proteiner har hittills betraktats som en intracellulär molekyl som medierar en rad cytoprotektiva funktioner i samband med exempelvis extrem hetta, därav namnet. Dock har denna molekyl nu observerats extracellulärt under fysiologiska betingelser. Uppenbarligen kan heat shock-proteiner släppas ut ur cellen och initiera produktion av cytokiner och adhesionsmolekyler eller förmedla mognadssignaler till antigenmötande celler via interaktion med receptor. Heat shock-proteiner har alltså en immunreglerande funktion med dokumenterad förmåga att moderera autoimmunitet och fördröja rejektion av transplantat, vilket öppnar för en kraftfull och vittomfattande terapeutisk potential. Dessutom har heat shock-proteiner från tumörer och patogen påvisats framkalla specifik, skyddande immunitet. Nyligen publicerades i *Lancet* en översiktsartikel [1] om den snabbt ökande kunskapsmängden om dessa proteiners biologi.

## Molekylärt förkläde

Själva genuttrycket upptäcktes 1962 i djurförsök som en effekt av värmechock och termen »heat shock protein« myntades 1974. Tidigt fastställdes att detta är en väl konserverad molekyl som finns i samtliga pro- och eukaryota species, inklusive växter. Heat shock-proteinet är kategoriserat i olika familjer på basis av molekylvikt. Normalt befinner de sig i cytoplasman, där de fysiologiskt fungerar som ett »molekylärt förkläde« och stabiliserar skadade proteiner – alternativt bistår vid nedbrytningen av dessa. Intracellulära koncentrationen kan öka 2–3 gånger av skador mot protein, eller inflöde av nybildat, främmande protein.

Egentligen är termen »heat shock protein« en delvis ofullständig benämning, då inte bara extrem hetta, utan även oxidativ stress, malnutrition, ultraviolett strålning, etanol, virusinfektion, samt ischemi/perfusion har påvisats inducera dessa proteiner.

## Strängt kontrollerad syntes

Regleringen av transkriptionen medieras av speciella heat shock-faktorer 1–4, hos människa finns 1. Denna faktor är närvarande i cytoplasma och aktiveras vid stress av inström-

## Sammanfattat

Förhöjda nivåer av »heat shock«-proteiner, även kallade »heat stress«-proteiner, ökar cellens tolerans och överlevnadschans i samband med värmeslag.

Dessa proteiner har hittills betraktats som intracellulära molekyler med främst cytoprotektiv funktion vid plötslig värme eller liknande stress.

Nya data pekar även på en roll som intercellulär signalmolekyl. Heat shock-proteiner har observerats extracellulärt under fysiologiska förhållanden och har förmåga att inducera produktion av cytokiner och adhesionsmolekyler, samt ge signal till utmognad av antikroppar.

Induktion av dessa proteiner kan moderera autoimmunitet, fördröja rejektion av transplantat och inducera specifik immunitet mot tumörer och patogener – vilket indikerar en kraftfull terapeutisk potential.

mande nybildade »felveckade« proteiner i cytoplasman. Faktorn formar trimerer av dessa, vilka senare translokeras till cellkärnan, där bildning av heat shock-protein startar. Denna induktionsprocess är synnerligen kontrollerad, eftersom ständig närvaro av heat shock-protein torde ha negativ effekt på proteinhomeostas och intracellulär funktion och sannolikt leda till ogynnsam tillväxtkontroll och eventuell celledöd.

## Intracellulär signalmolekyl?

Hittills har alltså dessa proteiner betraktats som intracellulära molekyler som frisätts från nekrotiska, men inte apoptotiska celler, och vars närvaro extracellulärt indikerar ofysiologiskt vävnadssönderfall samt inducerar proinflammatoriska reaktioner, såsom frisättning av IL-6 från kärlendotel, glatt muskel och makrofager.

Följande fakta utgör basen för aktuella forskningslinjer:  
1. Heat shock protein intracellulärt har förmåga att initiera

- såväl medfött som adaptivt proinflammatoriskt svar och kan därmed fungera som länk mellan patologiska processer, såsom cellnekros och induktion av adaptiv och medfödd immunitet.
2. Frisättning har även påvisats från friska, viabla icke-nekrotiska celltyper såsom insulinproducerande celler, neuroblaster och glatt muskelendotel utsatt för oxidativ stress. Detta pekar mot en proinflammatorisk signalfunktion celler emellan vid hotande fara. Mekanismen för frisättning är dock inte fullt klarlagd; det förefaller vara en selektiv mekanism som kan inhiberas i närvaro av vissa aminosyror.
  3. Förekomsten i perifer cirkulation hos friska individer, i hög koncentration hos personer med arterioskleros och hos patienter med perifer och renal kärlsjukdom tyder på förmåga att inducera olika biologiska effekter via receptorer på cellytan.

### Betydelse vid artrit, MS och diabetes

Heat shock-proteiner från samma familj (d v s med samma molekylvikt) kan ha olika funktion hos olika species trots höggradigt likartad genssekvens. Detta fenomen öppnar möjligheter för korsreaktivitet och därmed utveckling av potentiellt skadliga autoantigen. Immunförsvaret känner igen korsreaktiva heat shock-proteiner, vilka därvidlag kan fungera som en länk mellan infektion och autoimmunitet. Stödet för en sådan hypotes styrks av rapporter om immunitet för heat shock-proteiner vid artrit, MS och diabetes.

Dock, ur evolutionsperspektiv kan det ifrågasättas varför däggdjurs svarsreaktion mot bakteriers heat shock-proteiner även skulle föreligga mot däggdjurens egna heat shock-proteiner. Flera studier betvivlar också slutsatsen att sådan autoaktivitet har direkt proinflammatorisk roll vid inflammatoriska sjukdomar. I stället har föreslagits att reaktionen mot egna heat shock-proteiner utgör en fysiologisk mekanism för att reglera förloppet vid proinflammatoriska processer. Experimentellt har T-cellsreaktionen mot eget heat shock-protein visat sig nedreglera sjukdomsaktiviteten vid artrit. Den kliniska betydelsen bekräftas av data som visar en omvänd korrelation mellan sjukdomens svårighetsgrad och produktionen av cytokiner hos patienter med reumatoid artrit.

En annan implikation, förutom vid artrit där närvaro av en sådan immunreaktivitet dämpar sjukdomens progress, är att immunisering av mottagarmus med inducerat mus-heat shock-protein har påvisats fördröja rejektion av allograft hudtransplantat.

### Ingår i det normala immunsvaret

Det är högst sannolikt att heat shock-proteininducerad T-cellsreaktion är en del av det normala immunsvaret med potential att kontrollera proinflammatoriskt svar och inflammatorisk sjukdom. Studier fokuserade på heat shock-proteinets roll vid sepsis, kardiovaskulära sjukdomar och rejektion av transplanterade organ är angelägna.

### Tumörprotektion?

Sannolikt kommer heat shock-proteiner att kunna användas i syfte att åstadkomma antigenspecifik immunitet vid tumörer. I djurförsök visade immunisering av möss med tumör-härledda peptider associerade med heat shock-protein att tumörprotektion inducerades, mössen blev immuna mot tumören. Detta baseras på den intracellulära förmågan hos heat shock-proteinet att binda sig till flera peptider i den cell som det isoleras ifrån. Då sådan tumörprotektion även demonstrerats hos amfibier, menar man att ett sådant evolutionärt bevarat svar talar för att denna strategi framgångsrikt kan utvecklas för kliniskt bruk. I en pilotstudie har cancerspecifikt T-cellsvar

inducerats hos sex av tolv patienter immuniserade med sådana peptider från sin egen tumör. En stor fördel med att använda heat shock-protein härledda från tumörcellen som immunogen är att identifiering av relevant tumörantigen inte är nödvändig. Dosfrågan är uppenbarligen viktig; låga doser är bra, medan höga doser nedreglerar immuniteten och kan eventuellt användas i andra sammanhang när en minskad antigenspecifik inflammatorisk effekt är önskvärd.

### Specifik immunitet mot infektiösa agens

Heat shock-proteiner har kapacitet att utveckla specifik immunitet mot patogener, såsom papillomavirus, influensavirus m m. De inducerar cytolytiska T-celler och protektiv antiviral immunitet i musförsök, samt antikroppssvar, cytokinproduktion och lymfocytproliferation. De hanterar intracellulära peptider och leverar dessa tillsammans med ett proinflammatoriskt stimulus till antigenet för vidare stimulering av peptidspecifika T-celler.

Denna reaktion utgör en adaptiv fördel då frisättning av heat shock proteiner från nekrotiska celler stimulerar aktivering av egen och integrerad immunitet och nya försvarspeptider. Detta tillåter organismen att reagera på celledöd och är särskilt fördelaktigt vid virusinfektioner.

### Slutsats

Det finns fortfarande mycket att lära sig om heat shock-proteiner. Tidigare har dessa varit associerade med flera sorters sjukdomar men nuvarande evidens talar för att den dominerande funktionen är anti-inflammatorisk och dämpande. Såväl den fysiologiska och immunologiska rollen hos extracellulära heat shock-proteiner som deras intracellulära signaleringskapacitet är under omprövning, eftersom dessa proteiner även kan frisättas från viabla celler och finns i plasma hos friska individer.

Det är fråga om extremt potenta molekyler där betydelsen i immunologiska och fysiologiska processer understryks av den höga graden av fylogenetiskt bevarad struktur och funktion.

Utan tvekan kan förbättrad kunskap om de olika immunreglerande funktioner, där heat shock-proteiner är involverade, ge oss en terapeutisk potential vid vitt skilda inflammatoriska tillstånd, inte bara vid värmeslag, utan även vid sepsis, artrit, arterioskleros, diabetes och multipel skleros. Eventuellt kan heat shock-proteiner i en framtid komma till användning för att minska rejektionen av transplanterade organ.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referens

1. Pockley G. Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet* 2003;362(9382):469-76.