

Anticorpos contra Proteínas de Choque Térmico, Autoimunidade e Aterosclerose^(*)

Antibodies to Heat-Shock Proteins, Autoimmunity and Atherosclerosis

Andrei Lottermann⁽¹⁾, Aline Ranzolin⁽¹⁾, Carlos Alberto von Mühlen⁽²⁾ e Henrique Luiz Staub⁽³⁾

RESUMO

As proteínas de choque térmico (*heat-shock proteins* – Hsp) são estruturas ubíquas e conservadas na evolução das espécies. São sintetizadas por uma grande variedade de seres vivos. Enquanto algumas são constitutivas, outras são marcadores de estresse celular. Há considerável homologia molecular entre Hsp bacterianas e humanas. Este mimetismo antigênico pode induzir a síntese de anticorpos cruzados a partir de infecções. Anticorpos contra várias Hsp são detectáveis em doenças do tecido conjuntivo (DTC) e doenças auto-ímmunes do ouvido interno. O significado patogênico destes achados é ainda discutível. A Hsp de 65 kilodaltons (kDa) é componente da placa aterosclerótica. Em anos recentes, anticorpos anti-Hsp de 60/65 kDa foram associados ao deflagramento do processo aterosclerótico. Nesta revisão, discutimos os achados acerca destes anticorpos tanto em doenças auto-ímmunes como na aterosclerose coronária e cerebral.

Palavras-chave: proteínas de choque térmico, doenças auto-ímmunes, aterosclerose.

INTRODUÇÃO

A resposta celular ao choque térmico é conhecida há cerca de 30 anos. Atualmente, esta resposta é associada a uma síntese abrupta de moléculas conhecidas como proteínas de estresse (*heat-shock proteins* – Hsp). As Hsp estão entre as mais abundantes proteínas na natureza, sendo sintetizadas por inúmeras espécies⁽¹⁾.

ABSTRACT

Heat-shock proteins (HSP) are ubiquitous and highly conserved structures, synthesized by a variety of species. While some HSP are constitutive, other are markers of cell activation. There is considerable molecular homology between bacterial and human HSP. This antigenic mimetism may generate the production of cross-reactive antibodies in patients with infections. Antibodies to several HSP are detectable in connective tissue disorders (CTD) and autoimmune inner ear diseases. The pathogenic significance of this finding is still controversial. The 65 kilodaltons (kDa) HSP is an atherosclerotic plaque component. In recent years, anti-60/65 kDa HSP antibodies have been associated to the development of the atherosclerotic process. In this review, we discuss the features concerning the presence of these antibodies in autoimmune diseases as well as in coronary and cerebral atherosclerosis.

Keywords: Heat-shock proteins, autoimmune diseases, atherosclerosis.

Vários agentes, ao gerarem estresse celular, podem induzir a síntese de Hsp. Além do choque térmico propriamente dito, a exposição das células a metais pesados, agentes oxidantes, etanol e infecções pode deflagrar síntese de Hsp^(1,2).

Após indução destas proteínas, a célula se torna tolerante a agressões posteriores. Desta forma, a ação de Hsp, altamente conservada no decorrer da evolução das espécies, é protetora e adaptativa no microambiente celular⁽²⁾.

* Serviço de Reumatologia, Hospital São Lucas, Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Recebido em 21/02/03. Aprovado, após revisão, em 15/08/03.

1. Residente de Reumatologia da PUC-RS.
2. Doutor em Reumatologia da Faculdade de Medicina da PUC-RS.
3. Mestre em Imunologia Clínica e Doutor em Reumatologia da Faculdade de Medicina da PUC-RS.

Endereço para correspondência: Henrique Luiz Staub, Hospital São Lucas da PUC-RS, Av. Ipiranga, 6690, sala 220, Porto Alegre, RS, CEP: 90610-000; e-mail: henriquestaub@terra.com.br

As Hsp são correntemente agrupadas em cinco famílias de acordo com o peso molecular. Algumas existem de forma constitutiva, como as Hsp de 70 kilodaltons (kDa). Por sua vez, a Hsp 60 e a Hsp 90 têm seus níveis drasticamente aumentados quando a célula sofre estímulo metabólico⁽³⁾.

Algumas das funções das Hsp incluem: a) modulação da resposta de receptores proteicos (Hsp 90); b) transporte intracelular e translocação de peptídeos, agindo como chaperones (Hsp 60); c) formatação de proteínas nascentes (Hsp 60 e Hsp 70); d) degradação proteica (ubiquitina). Assim, fica evidente o papel das Hsp na regulação do metabolismo, do crescimento e da diferenciação celulares. Além disso, Hsp podem rapidamente se adaptar a funções de reparo e degradação de proteínas danificadas⁽¹⁻³⁾.

Nesta revisão, abordaremos o papel das Hsp e da resposta imune anti-Hsp em doenças do tecido conjuntivo (DTC), doenças auto-imunes do ouvido interno e na aterosclerose.

ANTICORPOS ANTI-HSP E AUTO-IMUNIDADE

Em particular as chaperones de 60 e 65 kDa são altamente imunogênicas. Infecções bacterianas levam a reações humorais e celulares por parte do hospedeiro. A Hsp micobacteriana de 65 kDa, assim como a Hsp bacteriana de 60 kDa, exibem homologia molecular de 60% com a Hsp humana de 60 kDa. Assim sendo, uma resposta imune contra Hsp 65 bacteriana pode levar à auto-imunidade em virtude de reações cruzadas contra a Hsp humana de 60 kDa⁽⁵⁾.

Alguns outros achados dão suporte à idéia da participação das Hsp em processos auto-imunes^(3,5,6):

- a) Em vários modelos murinos, artrite pode ser prevenida por exposição prévia à Hsp 65.
- b) Respostas celulares contra Hsp 65 são vistas no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatóide (AR) e artrite reativa.
- c) Uma expressão aumentada de Hsp 60 humana pode ser vista na membrana sinovial inflamada.

De interesse, uma expressão aumentada de Hsp 70 e Hsp 90, que funcionam como marcadores de ativação de células T, foi documentada em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES)⁽⁷⁾.

Segundo Ripley et al., a hiperexpressão de interleucina (IL)-6 observada no LES induz síntese de Hsp 90 e, por conseguinte, a formação de auto-anticorpos anti-Hsp 90 nestes pacientes⁽⁸⁾.

Anticorpos IgG contra Hsp humana recombinante ou contra Hsp micobacteriana são detectados preferencialmente por ELISA⁽⁹⁾.

Anticorpos contra Hsp de 73 kDa, membro da família da Hsp 70, foram descritos em cerca de um terço dos pacientes com LES⁽¹⁰⁾. O mesmo grupo de autores reportou a presença de anticorpos contra Hsp 90 em 7 de 15 pacientes lúpicos⁽¹¹⁾.

Conroy et al. confirmaram a presença de níveis significativamente elevados de anti-Hsp 90 em pacientes com LES. Este achado se associou a nefropatia e a níveis baixos de C3⁽¹²⁾. Uma associação de anticorpos anti-Hsp 90 com atividade lúpica já havia sido relatada em 1989⁽¹³⁾. Níveis aumentados de anti-Hsp 90 foram descritos também no LES juvenil⁽¹⁴⁾.

Arora et al. reportaram positividade para anti-Hsp 70 recombinante de *Leishmania* em 85% dos casos de LES, mas também em 60% de controles; o alto grau de positividade nos controles não sugeriu um papel patogênico para estes anticorpos no LES⁽¹⁵⁾.

Muller et al. desenvolveram um ELISA utilizando ubiquitina purificada. Cerca de 80% de 161 pacientes com LES apresentaram teste positivo, enquanto 3% dos controles o fizeram⁽¹⁶⁾.

A ocorrência de anticorpos anti-Hsp na doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) merece menção. Anticorpos contra a Hsp constitutiva de 73 kDa foram postulados como marcadores de DMTC, segundo relato de 1993⁽¹⁷⁾.

Por sua vez, Horvath et al. revelaram que anticorpos anti-Hsp 60 humana e anti-Hsp 65 micobacteriana estiveram significativamente aumentados na doença indiferenciada do tecido conjuntivo, em que exibiram associação positiva com anticorpos anti-C1q⁽¹⁸⁾.

Sabidamente, alguns pacientes com artrite reumatóide (AR) cursam com níveis aumentados de anticorpos anti-Hsp 65 micobacterianas, em particular no líquido sinovial^(19,20). Algumas seqüências de aminoácidos de Hsp são muito conservadas em bactérias. Sinoviócitos são capazes de sintetizar Hsp. É possível que, na AR, anticorpos e células T reconheçam epítomos comuns a Hsp bacterianas e humanas⁽²¹⁾.

De acordo com Sato et al., Hsp 60 kDa foram expressas na superfície de linfócitos de líquido sinovial e de sangue periférico em pacientes com AR. Dada a imunogenicidade da Hsp 60, é possível que estes linfócitos sejam alvos de auto-imunidade nestes pacientes⁽²²⁾.

Uma expressão aumentada de Hsp 70 e de HSF-1 (heat shock factor 1) foi recentemente descrita em tecido sinovial reumatóide, provavelmente como resultado da ação de citocinas pró-inflamatórias⁽²³⁾. Li et al. postulam que a destruição articular vista na AR pode ser atribuída à ação de linfócitos T citotóxicos reativos contra Hsp micobacterianas homólogas a Hsp humanas⁽²⁴⁾.

Burmester et al. relataram ausência de reatividade de células mononucleares periféricas à Hsp 65 em casos de AR. No líquido sinovial, reatividade contra Hsp 65 foi notada na AR, mas também em outras artropatias inflamatórias⁽²⁵⁾. Na artrite reumatóide juvenil, a proliferação de células T após estímulo com Hsp 60 se relacionou à atividade da doença⁽²⁶⁾.

Embora níveis elevados de IgG anti-Hsp 65 micobacteriana tenham sido observados na AR^(19,20,27), há algumas controvérsias neste contexto. Em gêmeos discordantes para a presença de AR, os níveis de anti-Hsp 65 não diferiram nos indivíduos afetados ou não pela doença⁽²⁸⁾.

De acordo com os dados de Hirata et al., soros de pacientes reumatóides reativos contra Hsp 65 kDa micobacteriana reagiram cruzadamente com Hsp 60 kDa de *Escherichia coli*. O dado corrobora a homologia entre Hsp bacterianas⁽²⁹⁾.

Uma correlação significativa entre níveis de anti-Hsp 90 kDa e presença de fator reumatóide foi recentemente demonstrada em pacientes com AR. O anticorpo anti-Hsp 90 se associou à doença erosiva e de longa duração⁽³⁰⁾.

Em intrigante estudo imunogenético datado de 1996, Auger et al. sugeriram que a ligação da Hsp 70 às moléculas HLA DR4 e DR10 conferia susceptibilidade à AR⁽³¹⁾.

Em pacientes com espondilite anquilosante, uma associação entre ocorrência de HLA-B27 e resposta IgG contra Hsp 60 de *Klebsiella*, *Yersinia*, *Escherichia* e *Salmonella* foi documentada. O achado pode ser de importância para o desencadeamento da doença⁽³²⁾.

Anticorpos anti-Hsp 65 micobacteriana foram observados em 47% dos casos de esclerose sistêmica, de acordo com uma descrição de 1992. Houve correlação entre titulação do anticorpo e grau de fibrose cutânea⁽³³⁾.

Digno de nota, anticorpos contra Hsp 65 micobacteriana foram descritos também na esclerose múltipla e na síndrome de Parkinson⁽³⁴⁾.

A participação de auto-imunidade em doenças do ouvido interno como surdez neurossensorial progressiva⁽³⁵⁾, vertigem aguda⁽³⁶⁾ e doença de Menière⁽³⁷⁾ foi previamente descrita. Em particular, reatividade contra Hsp de 70 kDa

foi reportada em pacientes com surdez neurossensorial progressiva^(38,39).

Recentemente, dois casos de doença auto-imune do ouvido interno (um paciente com doença de Menière refratária e o outro com síndrome vestibular idiopática) foram córtico-responsivos. O paciente com doença de Menière apresentou teste fortemente positivo para anticorpos anti-Hsp 70 em ELISA⁽⁴⁰⁾. Em duas casuísticas de doença de Menière, anticorpos anti-Hsp 70 foram detectados em 32% e em 47% dos casos, respectivamente^(41,42).

Em resumo, o papel das Hsp nas doenças auto-imunes, sejam sistêmicas ou órgão-específicas, é ainda motivo de debate. O avanço das técnicas moleculares permitirá uma melhor caracterização das respostas humorais e celulares dirigidas contra Hsp nas doenças de auto-imunidade.

ANTICORPOS ANTI-HSP E ATEROSCLEROSE

Na aterosclerose, a infiltração da parede arterial por macrófagos e células musculares lisas se acompanha da placa ateromatosa, cujo centro necrótico é circundado por deposição de colesterol; evolutivamente, exulceração ou calcificação podem ocorrer⁽⁴³⁾.

Células endoteliais produzem Hsp 60 e moléculas de adesão em grande quantidade quando expostas a fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hipercolesterolemia. Reações auto-imunes contra Hsp 60 humana potencialmente lesam o endotélio e contribuem para o desencadeamento do processo aterosclerótico^(43,44).

Investigações em coelhos e humanos evidenciaram a presença, na camada íntima arterial, de células T capazes de reagir contra Hsp 65/60 kDa. Anticorpos anti-Hsp 65/60 foram observados no soro de pacientes com aterosclerose. Estas alterações, precoces no processo aterosclerótico, são potencialmente reversíveis desde que os fatores de risco paralelos sejam removidos⁽⁴⁵⁾.

A hipótese imunológica para a aterogênese se fundamenta na existência de reações humorais e celulares contra Hsp 65 bacterianas. Dada a homologia molecular de 60% entre Hsp 65 bacteriana e Hsp 60 humana endotelial⁽⁵⁾, reações cruzadas podem ocorrer no endotélio^(44,45).

A hipótese de mímica molecular entre Hsp de bactérias (*Escherichia coli* e *Chlamydia pneumoniae*) e Hsp humanas foi testada por Mayr et al. Anticorpos anti-Hsp 65/60 de pacientes ateroscleróticos reagiram cruzadamente com Hsp 60 humana, Hsp 60 de *Chlamydia pneumoniae* e Hsp 60 de *Escherichia coli*. Os achados sugerem que reações humorais contra Hsp bacterianas podem levar à

injúria vascular aterosclerótica por meio de mimetismo molecular⁽⁴⁶⁾.

Lesões arterioscleróticas podem ser induzidas em coelhos normocolesterolêmicos imunizados com Hsp 65. Reconhecidamente, Hsp de 65 kDa é expressa em altas concentrações na placa aterosclerótica⁽⁴⁷⁾. De interesse, a terapêutica imunossupressora por meio de anticorpos monoclonais anti-CD3 e prednisolona bloqueou o aparecimento de ateromas nestes animais⁽⁴⁸⁾.

O papel dos anticorpos anti-Hsp na aterosclerose pode não ser apenas de auxílio diagnóstico. Eventualmente, poderiam ser patogênicos. Em laboratório, causam lise de células endoteliais ativadas (análogas às expostas a fatores de risco como HAS), mas não daquelas em repouso⁽⁴⁹⁾.

A aterosclerose, desta forma, deve ser analisada em contexto multifatorial. A presença de fatores de risco como HAS e hipercolesterolemia leva a dano endotelial manifesto por síntese de Hsp 60. Os fenômenos auto-ímmunes direcionados contra Hsp 60/65 aqui descritos⁽⁴⁴⁻⁴⁸⁾ podem culminar na formação de ateromas.

As conotações terapêuticas que advêm das anormalidades imunológicas vistas na aterosclerose são motivos para estudos atuais e certamente futuros. O uso de ácido acetil-salicílico é de valor na aterosclerose não só pelo bloqueio da ciclo-oxigenase, mas também por inibir a expressão de adesinas por células endoteliais ativadas. Diferentemente, a ciclosporina-A pode acelerar o processo aterosclerótico ao promover expressão de Hsp 60 no endotélio⁽⁵⁰⁾.

ANTICORPOS ANTI-HSP E DOENÇA CORONÁRIA

Particularmente no que se refere ao binômio cardiopatia isquêmica e Hsp, alguns estudos merecem destaque. Eberhardt et al. reportaram alterações estruturais no miocárdio de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização; as alterações incluíram aumento da expressão de Hsp 70⁽⁵¹⁾.

Ratos submetidos a experimentos de isquemia-reperfução tiveram as funções hepática e cardiovascular protegidas quando induzidos a produzir Hsp 70. Os dados indicam uma função protetora para Hsp 70 em termos vasculares⁽⁵²⁾.

Do ponto de vista clínico, o valor prognóstico dos anticorpos anti-Hsp 65 em eventos cardiovasculares foi recentemente avaliado por Hoppichler et al. Em 79 homens com doença coronária definida arteriograficamente, a titulação dos anticorpos foi significativamente maior em indivíduos com evolução grave⁽⁵³⁾.

O mesmo grupo de autores verificou a presença de anti-Hsp 65 em coronariopatas crônicos, em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e em controles. As elevações do anticorpo em pacientes com cardiopatia isquêmica ocorreram independentemente de outros fatores de risco. Níveis mais baixos do anticorpo durante o evento agudo sugerem que ele esteja envolvido na patogênese do IAM⁽⁵⁴⁾.

Birnie et al. investigaram a associação de anti-Hsp 65 com aterosclerose coronária em 136 pacientes submetidos à coronariografia. As titulações do anticorpo se relacionaram com extensão e gravidade da aterosclerose coronária⁽⁵⁵⁾.

Zhu et al., por sua vez, avaliaram a possibilidade de que anticorpos anti-Hsp 60 humana funcionem como fatores de risco para aterosclerose coronária. Dos 391 pacientes submetidos à coronariografia, 75% apresentaram IgG positiva. A presença do anticorpo esteve também associada à severidade da doença. Títulos altos se relacionaram à doença em maior número de vasos. A associação se confirmou após ajuste para fatores de risco⁽⁵⁶⁾.

Prohaszka et al. avaliaram tanto anti-Hsp 60 humana como anti-Hsp 65 em uma coorte envolvendo coronariopatas graves submetidos à cirurgia de revascularização, pacientes com coronariografia normal e controles sadios. Na análise multivariada, os níveis de anti-Hsp 60 foram consideravelmente mais altos no grupo I do que nos outros grupos. Os achados sugerem uma associação entre anticorpos anti-Hsp 60 humana e risco de cardiopatia isquêmica⁽⁵⁷⁾.

Mukherjee et al. investigaram o papel dos anticorpos anti-Hsp 65 em pacientes que evoluíram com restenose coronária após cirurgia prévia. O grupo de pacientes com restenose cursou com níveis sustentados do anticorpo, enquanto aqueles com evolução favorável apresentaram queda nos títulos de anti-Hsp 65. Os dados sugerem que um declínio nos níveis de anti-Hsp 65 pode indicar bom prognóstico após angioplastia⁽⁵⁸⁾.

Huittinen et al. analisaram o papel de anticorpos anti-Hsp 60 como preditores de risco coronariano, assim como sua associação com infecção por *Chlamydia pneumoniae*. Neste estudo de caso-controles com análise multivariada, a presença de IgA anti-Hsp 60 humana, mas não de anticorpos anti-Hsp 60 de *Chlamydia pneumoniae*, determinou risco significativo para eventos coronarianos, principalmente quando associada à elevação de proteína C reativa⁽⁵⁹⁾.

Por sua vez, Burian et al. avaliaram um total de 405 indivíduos (276 pacientes com doença arterial coronariana e 129 controles) quanto à presença de anticorpos contra Hsp 60 humana, *Chlamydia pneumoniae* e citomegalovírus.

Na análise multivariada, anticorpos anti-Hsp 60 humana e anti-*Chlamydia pneumoniae* se comportaram como fatores de risco independentes para aterosclerose coronária⁽⁶⁰⁾.

Uma potencial relevância etiopatogênica para anticorpos contra Hsp (e contra outros chaperones) já é também vislumbrada em outros estados ateroscleróticos⁽⁶¹⁾. A seguir, abordamos os achados acerca do binômio anti-Hsp e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico.

ANTICORPOS ANTI-HSP E DOENÇA VASCULAR CEREBRAL

Izaki et al. demonstraram, em murinos, que a isquemia cerebral focal induzida por oclusão da artéria cerebral média provoca síntese de Hsp 60 e Hsp 10. A expressão dos mRNAs para as duas Hsp foi comprovadamente aumentada no córtex cerebral dos animais examinados⁽⁶²⁾.

A relação entre anticorpos anti-Hsp 65 e aterosclerose de carótidas foi originalmente avaliada em 1993 em 867 habitantes assintomáticos do Tirol. Níveis séricos de anti-Hsp 65 foram elevados em idosos com obstrução carotídea e a associação se confirmou na análise multivariada. Não houve relação entre título dos anticorpos e magnitude ecográfica das lesões ateroscleróticas⁽⁶³⁾.

O mesmo grupo de autores avaliou o valor preditivo dos anticorpos anti-Hsp 65 para o surgimento e a progressão da aterosclerose de carótidas. De um total de 750 pacientes acompanhados seriadamente entre 1990 e 1995, títulos aumentados de anti-Hsp 65 foram observados em pacientes com lesões carotídeas. A associação do anticorpo com obstrução carotídea não foi afetada por outros fatores de risco⁽⁶⁴⁾.

Uma potencial associação entre anticorpos anti-Hsp e AVC isquêmico cerebral é ainda incipiente na literatura médica. O papel de ambos anti-Hsp 60 e anti-Hsp 65 como fatores de risco para isquemia cerebral em fase aguda foi recentemente avaliado⁽⁶⁵⁾.

Os resultados quanto a anticorpos IgG anti-Hsp 60 revelaram uma frequência significativamente maior deste anticorpo em casos (11,8%) do que em controles, nos quais a frequência foi zero ($p = 0,001$). A estimativa de risco (*odds ratio*, OR) foi bastante elevada nesta circunstância (26,1). Em relação aos anticorpos anti-Hsp 65, a frequência de teste positivo foi também maior em casos (34,4%) do que em controles (9,7%), com valor p de significância ($p < 0,001$). Após análise multivariada, a presença de IgG anti-Hsp 65 se comportou como fator de risco independente para infarto cerebral (OR 3,2)⁽⁶⁵⁾.

A associação de IgG/IgM anti-Hsp 65 e anti-Hsp 70 com infarto cerebral foi recentemente averiguada por Gro-madzka et al. Um total de 180 pacientes foram estudados na fase aguda do evento trombótico. A análise multivariada confirmou que os anticorpos se comportaram como fatores de risco independentes para AVC isquêmico⁽⁶⁶⁾. Os achados de Staub et al.⁽⁶⁵⁾ em relação ao anticorpo anti-Hsp 65 são concordantes com esta análise.

Mantle et al., em estudo de 1995, avaliaram a frequência de anti-Hsp 65 em 89 pacientes com infarto cerebral e em 90 controles pareados por sexo e idade. A frequência do anticorpo não diferiu significativamente nos dois grupos. As titulações do anticorpo aumentaram progressivamente com a idade tanto em pacientes como em controles. Os autores sugerem, desta forma, que anti-Hsp 65 seja marcador de envelhecimento, e não de infarto cerebral. Não há detalhes sobre análise multivariada neste estudo⁽⁶⁷⁾.

De acordo com os dados de Staub et al., a associação de anti-Hsp 65 com isquemia cerebral se manteve definida após correção de fatores de risco que incluíram a idade. Além disso, a associação dos anticorpos anti-Hsp 65/60 kDa se manteve significativa em pacientes com menos de 55 anos com infarto cerebral agudo⁽⁶⁵⁾.

Em relação à anti-Hsp 60, a prevalência foi averiguada em 292 pacientes com AVC isquêmico por Kramer et al.⁽⁶⁸⁾. Pacientes e controles não exibiram diferenças quanto ao grau de positividade no ensaio enzimático. Este estudo⁽⁶⁸⁾ e o de Staub et al.⁽⁶⁵⁾, cujos resultados diferem, são os únicos a abordar a frequência de anti-Hsp 60 em casos de infarto cerebral.

Concluindo, a presença de anticorpos anti-Hsp em DTC e nas doenças auto-imunes do ouvido interno é intrigante, embora seu papel etiopatogênico não esteja ainda estabelecido. A incorporação destes anticorpos à rotina laboratorial parece particularmente útil nas doenças auto-imunes do ouvido interno. Na aterosclerose, as reações imunes contra Hsp são de formidável interesse nos dias atuais. A placa aterosclerótica é uma estrutura complexa. O progressivo conhecimento acerca do número e da função dos componentes do ateroma poderá trazer benefícios clínicos. Anticorpos anti-Hsp 60/65 são dirigidos contra moléculas presentes na placa aterosclerótica. Epifenômenos ou não, estes anticorpos podem ser representativos do binômio auto-imunidade/infecção no processo aterosclerótico. A realização de testes destes marcadores em pacientes com doença aterosclerótica deve ser discutida em estudos futuros.

REFERÊNCIAS

1. Lindquist S. The heat shock response. *Ann Rev Biochem* 1986;55:1151-91.
2. Lindquist S, Craig EA. The heat shock proteins. *Ann Rev Genet* 1988;22:631-77.
3. Möller G. Heat-shock proteins and the immune system. *Immunol Rev* 1991;121:1-220.
4. Shinnick TM. Heat shock proteins as antigens of bacterial and parasitic infections. *Curr Top Microb Immunol* 1991;167:145-60.
5. Van Eden W, Yong DV. Stress proteins in medicine. New York: Marcel Dekker; 1995.
6. Winfield JB. Are heat shock proteins relevant to the pathogenesis of inflammatory arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:1-5.
7. O'Bryen RI, Happ MP, Dallas A, et al. Stimulation of a major subset of lymphocytes expressing T cell receptor gamma-delta by an antigen derived from *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell* 1989;57:667-74.
8. Ripley BJM, Isenberg DA, Latchman DS. Elevated levels of 90 kDa heat shock protein (hsp90) in SLE correlate with levels of IL-6 and autoantibodies to hsp90. *J Autoimm* 2001;16:341-6.
9. Rowley MJ, Karapoulos C. Heat shock proteins antibodies. In: Peter JB, Schoenfeld Y, editors. Amsterdam: Elsevier; 1996. pp. 336-42.
10. Minota S, Cameron B, Welch WJ, et al. Autoantibodies to the constitutive 73 kDa member of the Hsp 70 family of hsps in SLE. *J Exp Med* 1988;168:1475-80.
11. Minota S, Koyasu S, Yahara I, et al. Autoantibodies to the heat-shock protein Hsp 90 in SLE. *J Clin Invest* 1988;81:106-9.
12. Conroy SE, Faulds GB, Williams W, Latchman DS, Isenberg DA. Detection of autoantibodies to the 90 kDa heat shock protein in SLE and other autoimmune diseases. *Br J Rheumatol* 1994; 33:923-6.
13. Norton PM, Isenberg DA, Latchman DS. Elevated levels of the 90 kd heat shock protein in a proportion of SLE patients with active disease. *J Autoimmun* 1989;2:187-95.
14. Conroy SE, Tucker L, Latchman DS, Isenberg DA. Incidence of anti-Hsp 90 and 70 antibodies in children with SLE, juvenile dermatomyositis and juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:99-104.
15. Arora SK, Singh G, Sehgal S. Comparative evaluation of anti-heat shock protein antibodies in SLE and healthy controls. *Scand J Rheumatol* 1995;24:160-3.
16. Muller S, Briand JP, Ban Regenmortel HVV. Presence of antibodies to ubiquitin during the autoimmune response associated with SLE. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:8176-80.
17. Mairesse N, Appelboom T. Antibodies to the constitutive 73-kd heat shock protein: a new marker of mixed connective tissue disease? *Am J Med* 1993;95:595-600.
18. Horvath L, Czirjak L, Fekete B, et al. Levels of antibodies against C1q and 60 kDa family of heat shock proteins in the sera of patients with various autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2001;75:103-9.
19. Tsoulfa G, Rook GAW, van Embden JDA, et al. Raised serum IgG and IgA antibodies to mycobacterial antigens in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:118-23.
20. Oda A, Miyata M, Kodama E, et al. Antibodies to 65 kD heat-shock protein were elevated in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1994;13:261.
21. Mountz JD, Zhou T, Gay RE, Blüthmann H, Edwards CK. T cell influence on superantigen induced arthritis in MRL-1pr/lpr mice. *Arthritis Rheum* 1994;37:113-24.
22. Sato H, Miyata M, Kasukawa R. Expression of heat shock protein on lymphocytes in peripheral blood and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:2027-32.
23. Schett G, Redlich K, Qingbo Xu, et al. Enhanced expression of heat shock protein 70 (hsp70) and heat shock factor 1 (HSF 1) activation in rheumatoid arthritis synovial tissue. *J Clin Invest* 1998;102:302-11.
24. Li SG, Quayle AJ, Shen Y, et al. Mycobacteria and human heat shock protein-specific cytotoxic T lymphocytes in rheumatoid synovial inflammation. *Arthritis Rheum* 1992;35:270-81.
25. Burmester GR, Alstidl U, Kalden JR, Emmrich R. Stimulatory response towards the 65 kDa heat shock protein and other mycobacterial antigen in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:171-6.
26. Prakken AB, van Eden W, Rijkers GT, et al. Autoreactivity to human heat shock protein 60 predicts disease remission in oligoarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1826-32.
27. Tsoulfa G, Rook GAW, Bahr GM, et al. Elevated IgG antibody levels to the mycobacterial 65 kDa Hsp are characteristic of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 1986;30:519-27.
28. Worthington J, Rigby AS, MacGregor AJ, Silman AJ, Carthy D, Ollier WE. Lack of association of increased antibody levels to mycobacteria hsp65 with rheumatoid arthritis: results from a study of disease discordant twin pairs. *Ann Rheum Dis* 1993;52:542-4.
29. Hirata D, Hirai I, Iwamoto M, et al. Preferential binding with *Escherichia coli* Hsp60 of antibodies prevalent in sera from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;82:141-8.
30. Hayem G, De Bandt M, Palazzo E, et al. Anti-heat shock protein 70 kDa and 90 kDa antibodies in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:291-6.
31. Auger I, Escola JM, Gorvel JP, Roudier J. HLA DR4 and HLA-DR10 motifs that carry susceptibility to rheumatoid arthritis bind 70-kD heat shock proteins. *Nature Med* 1996;2:306-10.
32. Dominguez-Lopez ML, Burgos-Vargas R, Galicia-Serrano H, et al. IgG antibodies to enterobacteria 60 kDa heat shock proteins in the sera of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Scand J Rheumatol* 2002;31:260-5.
33. Danieli MG, Candela M, Ricciati AM, et al. Antibodies to mycobacterial 65 kDa heat shock protein in systemic sclerosis (scleroderma). *J Autoimmun* 1992;5:443-52.
34. Gao YL, Raine CS, Brosnan CF. Humoral response to Hsp 65 in multiple sclerosis and other neurologic conditions. *Neurology* 1994;44:941-6.
35. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984;94:664-6.
36. Ariusa L, Byl F, Sprague M, Adour K. The beneficial effects of methylprednisolone in acute vestibular vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:700-3.
37. Hughes GB, Barna B, Kinner S. Autoimmune endolymphatic hydrops: a five year review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;98:221-6.

38. Charchat S, Lavinsky L, Cohen E, Von Mühlen CA, Bonorino C. Use of HSP70 for diagnosis and treatment of patients with sensorineural autoimmune hearing loss. *Cell Stress and Chaperones* 2000;5:373.
39. Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Evidence linking the 68 kDa antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:181-8.
40. Novaes LFP, Maahs GS, Bonorino C, von Mühlen CA, Staub HL. Autoimmune ear disease and antibodies to HSP70. *Rev Bras Reumatol* 2002;42:273-5 (Letter to the Editor).
41. Gottschlich S, Billings PB, Keithley EK, et al. Assessment of serum antibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss and Meniere's disease. *Laryngoscope* 1995;105:1347-52.
42. Rauch SD, San Martin JE, Moscicki RA, Bloch KJ. Serum antibodies against heat shock protein 70 in Meniere's disease. *Am J Otol* 1995;16:648-52.
43. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
44. Wick G, Xu Q. Atherosclerosis: an autoimmune disease. *Exp Gerontol* 1999;34:559-66.
45. Wick G, Kleindienst R, Schett G, et al. Role of heat shock protein 65/60 in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:130-1.
46. Mayr M, Metzler B, Kiechl S, et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation* 1999;30:1560-6.
47. Xu Q, Dietrich H, Steiner HJ, et al. Induction of arteriosclerosis in normocholesterolemic rabbits by immunization with heat shock protein 65. *Arterioscl Thromb* 1992;12:789-99.
48. Metzler B, Mayr M, Dietrich H, et al. Inhibition of arteriosclerosis by T-cell depletion in normocholesterolemic rabbits immunized with heat shock protein 65. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1905-11.
49. Schett G, Xu Q, Amerger A, et al. Autoantibodies against Hsp 60 mediate endothelial cytotoxicity. *J Clin Invest* 1995;96:2569-77.
50. Amberger A, Hala M, Saurwein-Teissl M, et al. Different effects of anti-inflammatory agents on suppression of endothelial activation and induction of heat-shock proteins in human endothelial cells in vitro. *Mol Med* 1999;5:117-28.
51. Eberhardt F, Mehlhorn U, Larose K, et al. Structural myocardial changes after coronary artery surgery. *Eur J Clin Invest* 2000; 30:938-46.
52. Mizushima Y, Wang P, Jarrar D, et al. Preinduction of heat shock proteins protects cardiac and hepatic functions following trauma and hemorrhage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:352-9.
53. Hoppichler F, Koch T, Dzien A, et al. Prognostic value of antibody titre to heat shock protein 65 on cardiovascular events. *Cardiology* 2000;94:220-3.
54. Hoppichler F, Lechleitner M, Traweger C, et al. Changes of serum antibodies to heat shock protein 65 in coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1996;126:333-8.
55. Birnie DH, Holme ER, McKay IC, et al. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* 1998;19:387-94.
56. Zhu J, Quyyumi AA, Rott D, et al. Antibodies to human heat shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary artery disease: evidence for an autoimmune component of atherogenesis. *Circulation* 2001;103:1071-5.
57. Prohaszka Z, Duba J, Horvath L, et al. Comparative study on antibodies to human and bacterial 60 kDa heat shock proteins in a large cohort of patients with coronary heart disease and healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 2001;31:285-92.
58. Mukherjee M, De Benedictis C, Jewitt D, et al. Associations of antibodies to heat-shock protein-65 with percutaneous transluminal coronary angioplasty and subsequent reestenosis. *Thromb Haemost* 1996;75:258-60.
59. Huittinen T, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Autoimmunity to human heat shock protein 60, *Chlamydia pneumoniae* infection, and inflammation in predicting coronary risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:431-7.
60. Burian K, Kis Z, Virok D, et al. Independent and joint effects of antibodies to human heat-shock 60 and *chlamydia pneumoniae* infection in the development of coronary atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1503-8.
61. Macario AJ. Heat-shock proteins and molecular chaperones: implications for pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Clin Lab Res* 1995;25:59-70.
62. Izaki K, Kinouchi H, Watanabe K, et al. Induction of mitochondrial heat shock protein 60 and 10 mRNAs following transient focal cerebral ischemia in the rat. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;88:14-25.
63. Xu Q, Willeit J, Marosi M, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* 1993;341:255-9.
64. Xu Q, Kiechl S, Mayr M, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis: clinical significance in a follow-up study. *Circulation* 1999;100:1169-74.
65. Staub HL, Norman GL, Crowther TM, et al. Antibodies to the atherosclerotic plaque components beta2-glycoprotein and heat-shock proteins as risk factors for acute cerebral ischemia. *Arq Neuropsiquiatr*. Submitted.
66. Gromadzka G, Zielinska J, Ryglewicz D, et al. Elevated levels of anti-heat shock protein antibodies in patients with cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:235-9.
67. Mantle R, Singh B, Hachinski V. Do serum antibodies to heat-shock protein 65 relate to age or stroke? [letter] *Lancet* 1995;346:1715.
68. Kramer J, Harcos P, Prohaszka Z, et al. Frequencies of certain complement protein alleles and serum levels of anti-heat shock protein antibodies in cerebrovascular diseases. *Stroke* 2000;31:2648-52.