As proteínas de choque térmico e sua importância clínica

Heat shock proteins and their clinical significance

Recebimento dos originais: 31/01/2022
Aceitação para publicação: 28/02/2022

Anne Caroline Soares Martins Lancini
Instituição: UNICEPLAC
E-mail: anne.lancini@medicina.uniceplac.edu.br

Amanda Lorraine Pereira Silva
Instituição: UNICEPLAC
E-mail: amanda.pereira@medicina.uniceplac.edu.br

Ana Mayane de Freitas Dias
Instituição: UNICEPLAC
E-mail: ana.freitas@medicina.uniceplac.edu.br

Cintia Graziely Miranda Azevedo
Instituição: UNICEPLAC
E-mail: cintiagma@gmail.com

Danielle Oliveira Silva
Instituição: UNICEPLAC
E-mail: d.oliveira_@hotmail.com

Henrique Stival dos Santos Lemes
Instituição: UNICEPLAC
E-mail: henrique.lemes@medicina.uniceplac.edu.br

Maria Carolina Bezerra Di Medeiros Leal
Instituição: UNICEPLAC
E-mail: maria.leal@uniceplac.edu.br

Carlos de Almeida Baptista Sobrinho
Instituição: UNICEPLAC
E-mail: cabsobrinho@gmail.com

RESUMO
As proteínas de choque térmico (HSPs) fazem parte de uma família de chaperonas, e denominadas de acordo com seus pesos moleculares. São responsáveis em manter a homeostase proteica no enovelamento e sinalização, sendo sintetizadas em maior parte, após o estresse oxidativo, em uma tentativa de manter o equilíbrio. No entanto, na ocorrência de doenças, em especial as neurodegenerativas, as funções das HSPs tornam-se comprometidas, devido à grande agregação e precipitação de proteínas danificadas, que se acumulam e resultam em patologias, como doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e a carcinogênese.

Palavras-chave: proteínas de choque térmico (hsp), chaperonas, proteogênese.

ABSTRACT
Heat shock proteins (HSPs) are part of a family of chaperones, and named according to their molecular weights. They are responsible for maintaining protein homeostasis in protein folding and signaling, and are mostly synthesized after oxidative stress, in an attempt to maintain equilibrium. However, in the occurrence of diseases, especially neurodegenerative diseases, the functions of HSPs become compromised, due to the large aggregation and precipitation of damaged proteins, which accumulate and result in pathologies, such as neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases and carcinogenesis.

Keywords: heat shock proteins (hsp), chaperones, proteogenesis.

1 INTRODUÇÃO

As proteínas de choque térmico (HSPs) pertencem ao arsenal de sinalização e modulação celular da classe molecular das chaperonas, desempenhando o papel de controle estrutural proteômico, atuando na manutenção do equilíbrio celular frente às diversas condições de estresse a que uma célula pode ser exposta. Mantém ainda a harmonia celular, por atuarem no reparo de eventuais danos que possam acometer as estruturas proteicas, e assim evitar prejuízos ligados à sua função (YUN *et al*., 2019).

Diversas funções metabólicas são desempenhadas pelas proteínas ao longo do processo de desenvolvimento celular. A síntese proteica humana é governada pela decodificação de aproximadamente 20.000 genes, capazes de produzir uma diversidade de tipos de proteínas. Essa versatilidade corresponde a infinitas possibilidades de sequenciamento de aminoácidos e das infinitas conformações moleculares que esses biopolímeros podem assumir. A estrutura molecular das proteínas é modulada pelas forças termodinâmicas e orientação química executada pelas chaperonas, principalmente as proteínas de choque térmico.

As HSPs participam do fenômeno de enovelamento de proteínas, principalmente impedindo que resíduos hidrofóbicos fiquem expostos, implicando em fenômenos de agregação molecular e garantindo a correta estruturação terciária destas moléculas, fundamental para a manutenção de sua funcionalidade (CALDERWOOD, 2017).

Pela importância na manutenção fisiológica em inúmeros momentos de estresse é fundamental o entendimento da influência das HSPs, bem como o seu mecanismo, no estabelecimento de uma enfermidade. Assim, esta revisão bibliográfica teve por finalidade revisar a relação das HSPs com as diferentes condições patológicas e, assim, corroborar a sua importância clínica.

2 METODOLOGIA

O estudo foi realizado a partir de revisões bibliográficas, relato de experiência e estudos primários e secundários (revisão sistemática) disponíveis nas seguintes bases de dados: NCBI, Pubmed, Medline,

Lilacs e Scielo. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2001 e 2021, presentes nas bases de dados supracitadas, de acesso público e universal. Os idiomas utilizados para realização da pesquisa foram inglês e português. Excluíram-se estudos realizados antes do ano de 2001, estudos de outras fontes não incluídos nas bases de dados escolhidas, estudos individuais não publicados e estudos de baixa relevância científica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO E CÂNCER

Os mecanismos que envolvem a formação de células cancerígenas (tumorigênese), bem como a multiplicação, adesão, metástase e angiogênese, dentre outros processos neoplásicos, são governados por elevada taxa metabólica. Uma vez diferenciada, a célula cancerígena utiliza-se da maquinaria bioquímica para sobrevivência, invasão e migração, um mecanismo importante, passa pela super expressão gênica, responsável pela síntese e fosforilação das HSPs. (CHATTERJEE e BURNS, 2017). A HSP-27, HSP-60, HSP-90, HSP-40 e a HSP-70 são as mais citadas na literatura, no processo oncogênico (YUN et al., 2019), com destaque para as HSPs-27, HSPs-90 e HSPs-70, reguladas pelo fator de transcrição de choque térmico - HSF-1 (LANG *et al*., 2019).

Durante a oncogênese, as células aproveitam as funções das HSPs em seu favor, uma vez que a sua super expressão correlaciona-se positivamente com o aumento de fatores de estímulo do crescimento celular (TGF-β) e matrizes ativadoras de metaloproteinases, por exemplo (YUN, et al., 2019). Outro mecanismo comum e muito importante para o desenvolvimento tumoral, é o aumento da angiogênese e da migração celular, através do estímulo do fator de crescimento endotelial vascular, quando as HSPs se encontram em elevados níveis no sangue periférico. Assim, a alta expressão das HSPs são associadas ao mau prognóstico (CHATTERJEE e BURNS, 2017).

Todos esses achados sugerem que a rastreabilidade bioquímica e genética relacionada à expressão e padrão molecular dessas proteínas, representa a possibilidade de um mecanismo de biomarcação e portanto de diagnóstico precoce, além de propostas terapêuticas envolvendo a regulação da expressão das HSPs, como por exemplo o uso quimioterapêutico da genisteína, com potencial de inibir eficazmente a ativação de uma matriz metaloproteinase-2 (MMP2), bloqueando a ativação da HSP-27 e do MAPKAPK2 induzida pela TGF-β em células cancerosas da próstata, o que sugere que a HSP-27 pode ser um alvo terapêutico para a genisteína em terapias antineoplásicas (KOSTENKO e MOENS, 2009).

3.2 PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Segundo a literatura utilizada, a ativação da expressão das HSPs pode ser estimulada por vários fatores como idade, temperatura muscular, hipóxia, concentrações de cálcio, redução do pH, tumorigenicidade, proliferação celular, doenças autoimunes, intensidade do treinamento físico e condições ambientais (DRUMMOND *et al*., 2013).

Estudos anteriores demonstraram que a proteína de choque condiciona o bom funcionamento das características vasculares (BORGES et al., 2015), a exemplo da HSP-72, que possui uma relação benéfica ao miocárdio, evitando a isquemia-reperfusão. Além disso, garante a função coronariana e restabelece a função contrátil cardíaca (DRUMMOND et al., 2013), o que abre um rol de possibilidades na prevenção de danos aos cardiomiócitos. Assim, BORGES *et al*. (2015) buscaram avaliar essas proteínas como marcadores para o diagnóstico e o prognóstico de doenças cardíacas, como as cardiomiopatias.

CANTERO (2016) relatou não conseguir relacionar alta concentração de HSP-60 no diagnóstico de patologias cardíacas em pacientes com doença coronária, pois a manifestação é parecida com a dos pacientes não doentes, embora existissem estudos correlacionando o polimorfismo do gene HSP-60 em altas concentrações ao risco de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e outros fatores adversos. No entanto, o mesmo autor afirma a possibilidade em identificar a insuficiência cardíaca pela presença de outras HSPs, como HSP20 e HSP27, na insuficiência cardíaca congestiva, devido ao aumento da sua expressão fosforilada.

3.3 PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

A desregulação na homeostase das HSPs leva à agregação e precipitação das proteínas danificadas, que se acumulam no cérebro, resultando em perda sináptica e morte de neurônios, características encontradas nas doenças neurodegenerativas (LACKIE *et al*., 2017). A degradação progressiva de estruturas presentes no SNC, nessa situação, leva ao déficit cognitivo, motor e comprometimento da função autônoma (HUNT *et al*., 2020), como observado na doença de Alzheimer (DA), na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), na doença de Parkinson (DP), na doença de Huntington (DH) e na doença de Creutzfeldt-Jakob (CJ) (LACKIE *et al*., 2017).

A principal causa de danos aos neurônios na DA é decorrente do estresse induzido pelo dobramento incorreto de peptídeos Aβ (beta-amiloide) e Tau, que desencadeia a produção de oligômeros tóxicos e eventualmente placas e emaranhados neurofibrilares. Dentre as HSPs, a HSP-70 representa um alvo importante na fisiopatologia da DA, pelo seu papel citoprotetor significativo, tanto na estabilização de proteínas quanto na proteção das células contra a neurodegeneração, podendo determinar a resistência contra agentes indutores de apoptose **(**CAMPANELLA et al., 2018). Quando a expressão da HSP-70 é

potencializada, os neurônios são protegidos do acúmulo de Aβ na DA. Isso ocorre porque a HSP-70 reconhece os oligômeros de Aβ e reduz a automontagem desses peptídeos, ao suprimir a produção de Aβ tóxico. A HSP-70 medeia a expressão da enzima degradante da insulina (IDE) e do TGF-β1 (fator de crescimento transformador beta 1). A primeira é uma enzima de fragmentação de Aβ, assim, ela age na limpeza da região do acúmulo desses produtos. Já a citocina TGF-β1 permeia a resposta do cérebro a lesões e inflamações, o que suprime a progressão da DA **(**WANG *et al*., 2014).

Na DP observam-se os corpos proteicos de Lewy, agregados de neurofilamentos formados pelo excesso de proteína α-sinucleína (α-syn) no tecido neuronal da substância negra que, ao se espalharem de forma lenta e progressiva, causam danos e morte das células do tecido nervoso, acarretando o desaparecimento de neurônios dopaminérgicos, o que desencadeia alterações no movimento, como os tremores característicos em momento de repouso e a falta de estabilidade postural (HU, et al., 2021), pela hiperexpressão da HSP-90, proteína que impede a síntese de HSPs citoprotetoras, ao se ligar HSF-1. Em decorrência disso, a HSP-90 é considerada um potencial alvo terapêutico de fármacos, como a geldanamicina, que têm por finalidade inibir a sua ação, o que impediria a progressão da DP (EREKAT *et al*, 2014).

4 CONCLUSÕES

As HSPs estão sendo estudadas como uma possível abordagem no tratamento de doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e na carcinogênese. Porém, mesmo sendo uma opção terapêutica bastante promissora, a Academia Brasileira de Neurologia, em dezembro de 2021, reforçou, por meio da Associação Médica do Brasil, que a sua indicação terapêutica carece de maior fundamentação científica.

Sua importância clínica assume papel de destaque multidisciplinar. Trabalhos desenvolvidos em outras espécies, podem ajudar a estabelecer dados para o estabelecimento de novas abordagens na fisiopatologia e abertura de novas fronteiras terapêuticas.

REFERÊNCIAS

BORGES, J. P.; LESSA, M. A. Mechanisms Involved in Exercise-Induced Cardioprotection: A Systematic Review. **Jornal: Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro-RJ, v. 105, p. 71-81, mar. 2015.

CALDERWOOD, S. K. Heat shock proteins and cancer: intracellular chaperones or extracelular signalling ligands? **Royal Society,** v. 373, p. 8, Aug. 2017.

CAMPANELLA, C.; PACE, A.; BAVISOTTO, C. C.; MARZULLO, P.; GAMMAZZA, A. M.; BUSCEMI, S.; PICCIONELLO, A. P. Heat Shock Proteins In Alzheimer's Disease: Role and Targeting. **International Journal Of Molecular Sciences,** v.19, p. 2603, Sept. 2018.

CANTERO, M. A. **Expressão de proteínas de choque térmico e avaliação de marcadores de perfusão tecidual e escore de risco euroscore como preditores de morbimortalidade em pacientes com função ventricular normal submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea.** 2016. 52 folhas. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados- MS, 2016.

CHATTERJEE, S.; BURNS, T. F. Targeting Heat Shock Proteins in Cancer: A Promising Therapeutic Approach. **International Journal of Molecular Sciences,** Suíça, n.9, v. 18, p. 39, Sept. 2017.

DRUMMOND, L. R.; GOMES, L. H. L. S.; CARNEIRO JÚNIOR, M. A.; PRÍMOLA-GOMES, T. N.; NATALI, J. A. Expressão das proteínas de choque térmico (HSPs) no músculo cardíaco em resposta ao treinamento físico: uma revisão sistemática. **Revista da Educação Física / UEM,** Maringá- PR, n. 4, v.24, p. 637-647, dez. 2013.

EREKAT, N.; AL-KHATIB, A.; AL-JARRAH, M. Heat shock protein 90 is a potential therapeutic target for ameliorating skeletal muscle abnormalities in Parkinson's disease. **Neural regeneration research**, n. 6, v.9, p. 616 - 621, Mar. 2014.

HU, S.; TAN, J.; QIN, L.; LV, L.; YAN, W.; ZHANG, H.; TANG, B.; WANG, C. Molecular chaperones and Parkinson's disease. **Neurobiology of Disease**, China, v. 160, p.12, Dec. 2021.

HUNT, A. P.; MINETT, G. M.; GIBSON, O. R.; KERR, G. K.; STEWART, I. B. Could Heat Therapy Be an Effective Treatment for Alzheimer's and Parkinson's Diseases? A Narrative Review. **Front Physiol**, n.1556, v.10, p.14, Jan. 2020.

KOSTENKO, S., MOENS, U. Heat shock protein 27 phosphorylation: kinases, phosphatases, functions and pathology. **Cellular and Molecular Life Sciences**, Suíça, v. 66, p. 3289-3307, July 2009.

LACKIE, R. E.; MACIEJEWSKI, A.; OSTAPCHENKO, V. G.; MARQUES-LOPES, J., CHOY, W.; DUENNWALD, M. L.; PRADO, V. F.; PRADO, M. A. M. The Hsp70/Hsp90 Chaperone Machinery in Neurodegenerative Diseases. **Front Neurosci**, Canadá, n. 254, v.11, p. 23, May 2017.

LANG, B. J.; GUERRERO-GIMÉNEZ, M, E.; PRINCE, T. L.; ACKERMAN, A.; BONORINO, C.; CALDERWOOD, S. K. Heat Shock Proteins Are Essential Components in Transformation and Tumor Progression: Cancer Cell Intrinsic Pathways and Beyond. **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, n. 18, v.20, p. 26, Sept. 2019**.**

POWERS, S. K.; LOCKE, M.; DEMIREL, H. A. Exercise, heat shock proteins, and myocardial protection from I-R injury. **Journal of the American College of Sports Medicine.** University of Toronto, Toronto, Canadá, n. 3, v. 33, p. 386- 392, Mar. 2001.

WANG, H.; TAN, M.; LU, R.; YU, J.; TAN, L. Heat Shock Proteins At The Crossroads Between Cancer and Alzheimer's Disease. **Biomed Research International**, China, v. 2014, p. 9, July 2014.

YUN, C. W.; KIM, H. J.; LIM, J. H.; LEE, S. H. Heat Shock Proteins: Agents of Cancer Development and Therapeutic Targets in Anti-Cancer Therapy. **Cells**, Suíça, n.60, v.9, p. 30, Dec. 2019.