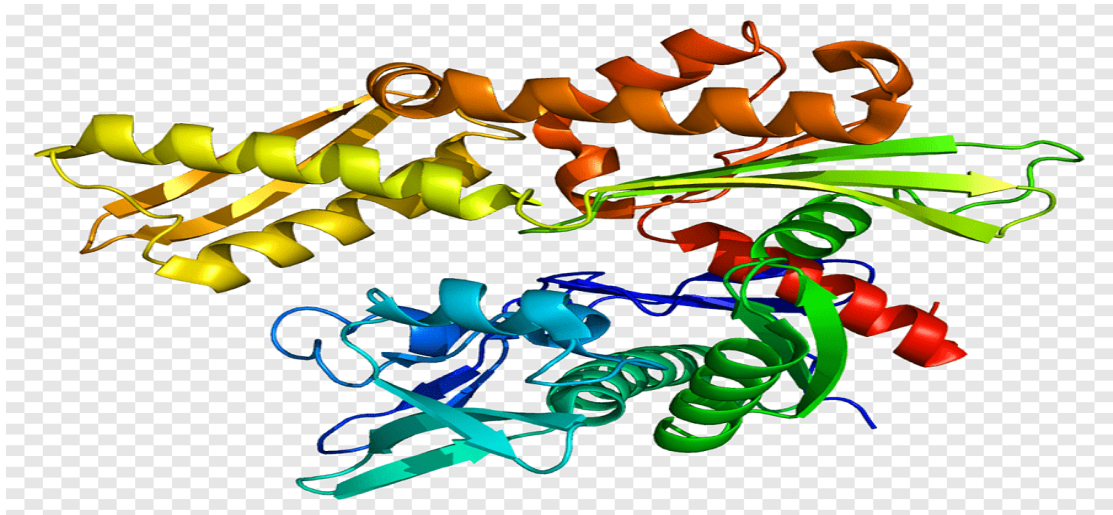


**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΙΕ)»  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)**

**ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ: ΟΙ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΘΕΡΜΙΚΟΥ ΣΟΚ (HEAT SHOCK PROTEINS) ΣΤΗΝ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**



**ΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΥ ΒΕΝΕΤΙΑ**

**Επιβλέπων Καθηγητής: Αγγελίδης Χαράλαμπος**

**ΜΑΙΟΣ 2025**

## Περιεχόμενα

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <u>Περιεχόμενα</u> .....                                                                     | 2  |
| <u>ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ</u> .....                                                                      | 3  |
| <u>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</u> .....                                                                        | 4  |
| <u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u> .....                                                                        | 5  |
| <u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α: ΠΕΡΙ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΘΕΡΜΙΚΟΥ ΣΟΚ (HSPs: Heat Shock Proteins)</u> 8                 |    |
| <u>1.1.Ιστορική Αναδρομή</u> .....                                                           | 8  |
| <u>1.1.1.Ανακάλυψη των HSPs</u> .....                                                        | 9  |
| <u>1.1.2.Εξέλιξη της Έρευνας</u> .....                                                       | 11 |
| <u>1.1.3.Σημαντικοί Σταθμοί στην Κατανόηση του Ρόλου τους</u> .....                          | 13 |
| <u>1.2.Δομή και Ταξινόμηση HSPs</u> .....                                                    | 25 |
| <u>1.2.1.Οικογένειες HSPs</u> .....                                                          | 26 |
| <u>1.2.2.Μοριακή Δομή</u> .....                                                              | 28 |
| <u>1.2.3.Εξελικτική Συντήρηση</u> .....                                                      | 30 |
| <u>1.3.Βιολογικός Ρόλος</u> .....                                                            | 31 |
| <u>1.3.1. Μοριακοί Συνοδοί</u> .....                                                         | 32 |
| <u>1.3.2. Πρωτεϊνική Αναδίπλωση</u> .....                                                    | 34 |
| <u>1.3.3. Κυτταρική Απόκριση στο Στρες</u> .....                                             | 36 |
| <u>1.3.4. Ομοιόσταση Πρωτεϊνών</u> .....                                                     | 38 |
| <u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β: ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</u> .....                                                  | 40 |
| <u>2.1.Βασικές Αρχές Αυτοανοσίας</u> .....                                                   | 40 |
| <u>2.1.1. Ανοσολογική Ανοχή</u> .....                                                        | 41 |
| <u>2.1.2. Μηχανισμοί Διάσπασης Ανοχής</u> .....                                              | 42 |
| <u>2.1.3. Γενετικοί και Περιβαλλοντικοί Παράγοντες</u> .....                                 | 43 |
| <u>2.2. Κατηγοριοποίηση Αυτοάνοσων Νοσημάτων</u> .....                                       | 44 |
| <u>2.2.1. Συστηματικά Αυτοάνοσα</u> .....                                                    | 45 |
| <u>2.2.2. Οργανοειδικά Αυτοάνοσα</u> .....                                                   | 48 |
| <u>2.2.3. Επιδημιολογικά Δεδομένα</u> .....                                                  | 50 |
| <u>2.3. Παθογενετικοί Μηχανισμοί</u> .....                                                   | 51 |
| <u>2.3.1. Κυτταρική Ανοσία</u> .....                                                         | 52 |
| <u>2.3.2. Χυμική Ανοσία</u> .....                                                            | 53 |
| <u>2.3.3. Φλεγμονώδεις Διαμεσολαβητές</u> .....                                              | 55 |
| <u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ: ΕΜΠΛΟΚΗ-ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ HSPs ΜΕ ΤΑ</u><br><u>ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</u> ..... | 57 |
| <u>3.1. Μηχανισμοί Συμμετοχής HSPs στην Αυτοανοσία</u> .....                                 | 57 |

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| <u>3.1.1. Αντιγονική Μίμηση</u> .....                       | 58  |
| <u>3.1.2. Ανοσορρύθμιση</u> .....                           | 59  |
| <u>3.1.3. Κυτταρική Επιβίωση</u> .....                      | 61  |
| <u>3.2. HSPs σε Συγκεκριμένα Αυτοάνοσα Νοσήματα</u> .....   | 66  |
| <u>3.2.1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα</u> .....                  | 67  |
| <u>3.2.2. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος</u> .....         | 68  |
| <u>3.2.3. Σκλήρυνση κατά Πλάκας</u> .....                   | 70  |
| <u>3.2.4. Άλλα Αυτοάνοσα Νοσήματα</u> .....                 | 71  |
| <u>3.3. Βιοδείκτες και Διαγνωστική Αξία</u> .....           | 75  |
| <u>3.3.1. HSPs ως Δείκτες Νόσου</u> .....                   | 75  |
| <u>3.3.2. Προγνωστική Αξία</u> .....                        | 77  |
| <u>3.3.3. Παρακολούθηση Θεραπευτικής Ανταπόκρισης</u> ..... | 79  |
| <u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ Δ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ</u> .....     | 81  |
| <u>4.1. Θεραπευτικές Προσεγγίσεις</u> .....                 | 81  |
| <u>4.1.1. Τροποποίηση Έκφρασης HSPs</u> .....               | 81  |
| <u>4.1.2. Στόχευση Συγκεκριμένων HSPs</u> .....             | 84  |
| <u>4.1.3. Ανοσοτροποποιητική Δράση</u> .....                | 86  |
| <u>4.2. Κλινικές Μελέτες</u> .....                          | 89  |
| <u>4.2.1. Τρέχουσες Κλινικές Δοκιμές</u> .....              | 89  |
| <u>4.2.2. Αποτελέσματα</u> .....                            | 92  |
| <u>4.2.3. Προκλήσεις και Περιορισμοί</u> .....              | 96  |
| <u>4.3. Μελλοντικές Προοπτικές</u> .....                    | 100 |
| <u>4.3.1. Νέες Θεραπευτικές Στρατηγικές</u> .....           | 100 |
| <u>4.3.2. Εξατομικευμένη Θεραπεία</u> .....                 | 103 |
| <u>4.3.3. Συνδυαστικές Θεραπείες</u> .....                  | 106 |
| <u>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ</u> .....                    | 111 |
| <u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ (Ελληνικά)</u> .....                            | 114 |
| <u>SUMMARY (English)</u> .....                              | 116 |
| <u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u> .....                                   | 118 |

## **ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ**

Στον Δημήτρη, στον Βασίλη και στον Άγγελο για την συνεχή στηριξή τους.

Στον καθηγητή μου Κο Αγγελίδη Χαράλαμπο , που με καθοδήγησε στο συναρπαστικό ταξίδι της επιστήμης, καθώς και στην εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

Σε όλους όσους αγωνίζονται καθημερινά με αυτοάνοσα νοσήματα, με την ελπίδα ότι η έρευνα θα οδηγήσει σε καλύτερες θεραπείες.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία αποτελεί το αποτέλεσμα εκτενούς μελέτης και έρευνας στο πεδίο των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins, HSPs) και του ρόλου τους στη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων. Καθώς η συχνότητα των αυτοάνοσων νοσημάτων αυξάνεται παγκοσμίως (Miller et al., 2018), η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεσή τους και η ανάπτυξη νέων, πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων αποτελούν πεδία ιδιαίτερου επιστημονικού ενδιαφέροντος.

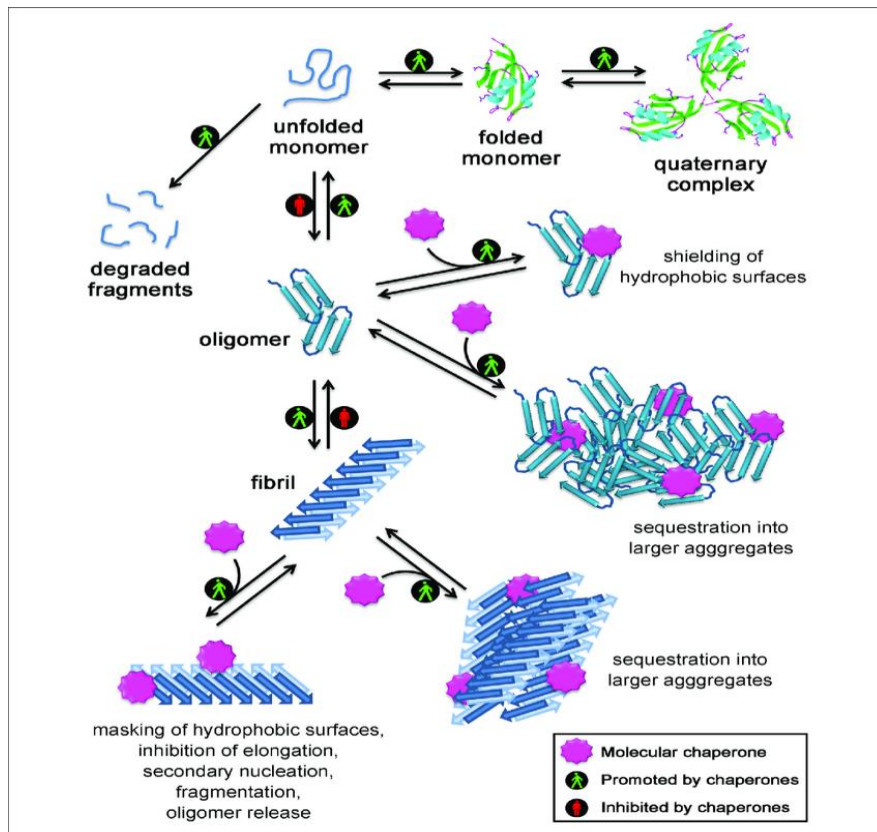
Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου για την καθοδήγηση, την υποστήριξη και τις πολύτιμες συμβουλές του καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της ερευνητικής προσπάθειας. Επίσης, ευχαριστώ το εργαστήριο και τους συναδέλφους μου για τη συνεργασία και το εποικοδομητικό περιβάλλον που διευκόλυναν την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί στον τομέα αυτό, υπάρχουν ακόμη πολλά ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα και προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν (Van Eden et al., 2017). Ελπίζω η παρούσα εργασία να συμβάλει στην προώθηση της γνώσης και να αποτελέσει έναυσμα για περαιτέρω έρευνα στο συναρπαστικό αυτό πεδίο.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν μια ομάδα πολύπλοκων παθήσεων που χαρακτηρίζονται από τη διατάραξη της ανοσολογικής ανοχής, οδηγώντας το ανοσοποιητικό σύστημα να επιτίθεται σε υγιείς ιστούς του οργανισμού (Davidson & Diamond, 2018). Παρά την ετερογένειά τους, τα αυτοάνοσα νοσήματα μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς και αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως (Theofilopoulos et al., 2017). Οι τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις, που βασίζονται κυρίως σε μη ειδική ανοσοκαταστολή, συχνά συνοδεύονται από σημαντικές παρενέργειες και δεν αντιμετωπίζουν τους υποκείμενους μηχανισμούς της αυτοανοσίας (Bluestone et al., 2015).

Τις τελευταίες δεκαετίες, αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στις πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs), μια οικογένεια εξελικτικά συντηρημένων πρωτεϊνών που αρχικά αναγνωρίστηκαν για τον ρόλο τους στην απόκριση των κυττάρων στο θερμικό στρες (Ritossa, 1962; Tissières et al., 1974). Οι HSPs λειτουργούν κυρίως ως μοριακοί συνοδοί (molecular chaperones), υποστηρίζοντας την ορθή αναδίπλωση των πρωτεϊνών, προστατεύοντας τα κύτταρα από το στρες και συμβάλλοντας στην κυτταρική ομοιόσταση (Hartl et al., 2011; Saibil, 2013). Ωστόσο, νεότερα δεδομένα έχουν αναδείξει τον κρίσιμο ρόλο των HSPs στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης και στην παθογένεση διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων (Van Eden et al., 2005; Binder, 2014). Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά οι κύριοι μηχανισμοί δράσης των HSPs.



Εικόνα 1 Μηχανισμοί με τους οποίους οι μοριακοί συνοδοί (HSPs) διατηρούν την πρωτεϊνική ομοιόσταση (αναδίπλωση, επαναδίπλωση ή αποικοδόμηση λανθασμένων πρωτεϊνών). (Hartl F.U. et al., 2011).

Η διττή φύση των HSPs στο πλαίσιο της αυτοανοσίας είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα. Από τη μία πλευρά, οι HSPs μπορούν να λειτουργήσουν ως αυτοαντιγόνα, πυροδοτώντας ή διαιωνίζοντας αυτοάνοσες αποκρίσεις (Srivastava et al., 1994; van Noort et al., 1995). Από την άλλη πλευρά, έχουν ανοσορρυθμιστικές και κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες που μπορούν να αξιοποιηθούν θεραπευτικά για την αποκατάσταση της ανοσολογικής ανοχής και την προστασία των ιστών από την αυτοάνοση βλάβη (Quintana & Cohen, 2011; van Herwijnen et al., 2012).

Η παρούσα εργασία έχει ως στόχο να διερευνήσει συστηματικά τον ρόλο των HSPs στην παθογένεση και θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων. Ξεκινώντας με μια ιστορική αναδρομή της ανακάλυψης των HSPs (De Maio et al., 2012) και την ανάλυση της δομής και του βιολογικού τους ρόλου (Lindquist & Craig, 1988; Kampinga & Craig, 2010), η εργασία προχωρά στην εξέταση των βασικών αρχών της αυτοανοσίας (Goodnow et al., 2015) και των μηχανισμών εμπλοκής των HSPs σε

αυτά τα νοσήματα (Pockley et al., 2008). Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη συμμετοχή των HSPs σε συγκεκριμένα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Schett et al., 2006; Rice et al., 2008), ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (Minota et al., 1999; Shimp et al., 2012) και η σκλήρυνση κατά πλάκας (Mycko et al., 2008; Mansilla et al., 2012), καθώς και στην αξία τους ως βιοδεικτών (Pockley et al., 2018).

Το κύριο μέρος της εργασίας επικεντρώνεται στις θεραπευτικές προσεγγίσεις που βασίζονται στις HSPs, συμπεριλαμβανομένης της τροποποίησης της έκφρασής τους (Westerheide & Morimoto, 2005), της στόχευσης συγκεκριμένων HSPs (Tukaj & Węgrzyn, 2016) και της εκμετάλλευσης των ανοσοτροποποιητικών τους ιδιοτήτων (Raz et al., 2007; Koffeman et al., 2009). Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των τρεχουσών κλινικών δοκιμών, οι προκλήσεις και οι περιορισμοί αυτών των θεραπευτικών προσεγγίσεων, καθώς και οι μελλοντικές προοπτικές, συμπεριλαμβανομένων νέων θεραπευτικών στρατηγικών, της εξατομικευμένης θεραπείας (Marson et al., 2015) και των συνδυαστικών θεραπειών (Van Eden et al., 2017).

Η εργασία φιλοδοξεί να προσφέρει μια ολοκληρωμένη επισκόπηση της τρέχουσας γνώσης για τις HSPs στο πλαίσιο των αυτοάνοσων νοσημάτων, να αναδείξει τις θεραπευτικές δυνατότητες αυτών των πρωτεϊνών και να συμβάλει στη συζήτηση για την ανάπτυξη καινοτόμων, πιο αποτελεσματικών και λιγότερο τοξικών θεραπειών για τους ασθενείς που πάσχουν από αυτές τις χρόνιες και συχνά καταστροφικές παθήσεις (Balch et al., 2008; Powers & Balch, 2013).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α: ΠΕΡΙ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΘΕΡΜΙΚΟΥ ΣΟΚ (HSPs: Heat Shock Proteins)**

### **1.1. Ιστορική Αναδρομή**

Η ανακάλυψη των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins, HSPs) αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα του πώς μια τυχαία παρατήρηση μπορεί να οδηγήσει σε μια επαναστατική ανακάλυψη στη βιολογία. Το 1962, ο ιταλός γενετιστής Ferruccio Ritossa, εργαζόμενος στο εργαστήριο γενετικής στη Νάπολη, παρατήρησε ένα ασυνήθιστο πρότυπο χρωμοσωμικών διογκώσεων (puffing pattern) στους σιελογόνους αδένες της *Drosophila busckii* (Ritossa, 1962). Η παρατήρηση έγινε όταν, κατά λάθος, η θερμοκρασία του επωαστικού θαλάμου αυξήθηκε κατά μερικούς βαθμούς (Ritossa, 1996).

Η αρχική δημοσίευση του Ritossa στο *Experientia* απορρίφθηκε αρχικά, με τον κριτή να σχολιάζει ότι "είναι γνωστό ότι η θερμότητα επηρεάζει τα πάντα" (De Maio et al., 2012). Ωστόσο, αυτή η "τυχαία" ανακάλυψη έμελλε να αποτελέσει το θεμέλιο λίθο για την κατανόηση ενός από τους πιο σημαντικούς κυτταρικούς μηχανισμούς προστασίας.

Η μοριακή ταυτοποίηση των πρωτεϊνών που σχετίζονταν με αυτή την απόκριση έγινε μια δεκαετία αργότερα, το 1974, από τους Tissières και συνεργάτες. Χρησιμοποιώντας ραδιενεργή σήμανση και ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων, κατέδειξαν ότι η έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες οδηγούσε στη σύνθεση συγκεκριμένων πρωτεϊνών (Tissières et al., 1974). Αυτές οι πρωτεΐνες ονομάστηκαν "πρωτεΐνες θερμικού σοκ" και η ονομασία αυτή διατηρείται μέχρι σήμερα, παρότι γνωρίζουμε πλέον ότι επάγονται από πολλούς διαφορετικούς τύπους στρες.

Η δεκαετία του 1970 έφερε σημαντικές ανακαλύψεις σχετικά με τη ρύθμιση των γονιδίων των HSPs. Οι McAlister και Finkelstein (1980) ανακάλυψαν ότι τα γονίδια των HSPs περιέχουν συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA που αποκρίνονται στο θερμικό στρες, τα στοιχεία θερμικού σοκ (Heat Shock Elements, HSEs). Αυτή η ανακάλυψη οδήγησε στην ταυτοποίηση των παραγόντων μεταγραφής θερμικού σοκ (Heat Shock Factors, HSFs) από τους Wu et al. (1987), οι οποίοι αποτελούν τους κύριους ρυθμιστές της έκφρασης των HSPs.

Μια κρίσιμη ανακάλυψη έγινε το 1980 από τους Lindquist-McKenzie και συνεργάτες, οι οποίοι έδειξαν ότι η επαγωγή των HSPs δεν περιοριζόταν μόνο στη *Drosophila* αλλά ήταν ένα καθολικό φαινόμενο που παρατηρείται σε όλους τους οργανισμούς, από βακτήρια μέχρι τον άνθρωπο (Lindquist, 1986). Αυτή η παρατήρηση υπογράμμισε τη θεμελιώδη σημασία του μηχανισμού απόκρισης στο θερμικό σοκ για την κυτταρική επιβίωση.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1980, οι Pelham (1986) και Hartl (1988) έκαναν μια επαναστατική ανακάλυψη δείχνοντας ότι οι HSPs λειτουργούν ως "μοριακοί συνοδοί", βοηθώντας άλλες πρωτεΐνες να αποκτήσουν τη σωστή τρισδιάστατη δομή τους. Αυτή η ανακάλυψη άνοιξε ένα εντελώς νέο πεδίο έρευνας σχετικά με το ρόλο των HSPs στην πρωτεϊνική αναδίπλωση και την κυτταρική ομοιόσταση.

Η δεκαετία του 1990 έφερε την αναγνώριση του ρόλου των HSPs στο ανοσοποιητικό σύστημα. Οι Srivastava και συνεργάτες (1994) έδειξαν ότι οι HSPs μπορούν να λειτουργήσουν ως φυσικοί ανοσοενισχυτές, συνδέοντας τη φυσική με την επίκτητη ανοσία. Αυτή η ανακάλυψη οδήγησε σε νέες προσεγγίσεις στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου και των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Σήμερα, σχεδόν 60 χρόνια μετά την αρχική παρατήρηση του Ritossa, η έρευνα στο πεδίο των HSPs συνεχίζει να αποκαλύπτει νέους ρόλους και λειτουργίες. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει τη συμμετοχή τους σε πολύπλοκα κυτταρικά δίκτυα που ρυθμίζουν την απόπτωση, τη φλεγμονή και την κυτταρική γήρανση (Kampinga et al., 2019).

| Περίοδος    | Χρόνια            | Κύριοι Ερευνητές | Βασικές Ανακαλύψεις |
|-------------|-------------------|------------------|---------------------|
| Αρχική      | 18 (1962-1980)    | 2                | Ταυτοποίηση HSPs    |
| Μοριακή     | 10 (1980-1990)    | 3                | Γενετική ρύθμιση    |
| Λειτουργική | 10 (1990-2000)    | 2                | Βιοχημικοί ρόλοι    |
| Σύγχρονη    | 24+ (2000-σήμερα) | Πολλαπλοί        | Συστημική κατανόηση |

### 1.1.1. Ανακάλυψη των HSPs

Η ιστορία της ανακάλυψης των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins, HSPs) ξεκινά το 1962 σε ένα εργαστήριο γενετικής στη Νάπολη της Ιταλίας. Ο Ferruccio Ritossa, ένας νεαρός τότε γενετιστής, μελετούσε τα πρότυπα μεταγραφής RNA στους σιελογόνους αδένες της *Drosophila busckii*. Μια τυχαία αύξηση της θερμοκρασίας του επωαστικού θαλάμου οδήγησε στην παρατήρηση ενός

πρωτόγονου προτύπου χρωμοσωμικών διογκώσεων (chromosomal puffs) στα πολυταινικά χρωμοσώματα των σιελογόνων αδένων της *Drosophila* (Ritossa, 1962).

Η σημασία αυτής της παρατήρησης δεν έγινε αμέσως αντιληπτή από την επιστημονική κοινότητα. Χαρακτηριστικά, όταν ο Ritossa υπέβαλε τα ευρήματά του για δημοσίευση στο περιοδικό *Nature*, η εργασία απορρίφθηκε με το σκεπτικό ότι "είναι γνωστό πως η θερμότητα επηρεάζει όλες τις βιολογικές διεργασίες" (De Maio et al., 2012). Τελικά, η εργασία δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Experientia*, θέτοντας τις βάσεις για μια νέα εποχή στην κυτταρική βιολογία.

Η μοριακή ταυτοποίηση των πρωτεϊνών που σχετίζονταν με αυτή την απόκριση έγινε το 1974 από την ομάδα του Alfred Tissières στο Πανεπιστήμιο της Γενεύης. Χρησιμοποιώντας ραδιενεργή σήμανση με 35S-μεθειονίνη και ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων, οι ερευνητές παρατήρησαν την επαγωγή συγκεκριμένων πρωτεϊνών μετά από έκθεση σε υψηλή θερμοκρασία (Tissières et al., 1974). Η ανάλυση των πρωτεϊνικών προτύπων αποκάλυψε την παρουσία επτά κύριων πρωτεϊνικών ζωνών που επάγονταν έντονα μετά από θερμικό σοκ.

Οι Mitchell και συνεργάτες (1979) προχώρησαν στον χαρακτηρισμό αυτών των πρωτεϊνών και διαπίστωσαν ότι η κυριότερη από αυτές είχε μοριακό βάρος περίπου 70 kDa. Αυτή η πρωτεΐνη, που αργότερα ονομάστηκε HSP70, αποτέλεσε το πρότυπο μέλος της οικογένειας των πρωτεϊνών θερμικού σοκ. Η ομάδα ανακάλυψε επίσης ότι τα γονίδια που κωδικοποιούν αυτές τις πρωτεΐνες ενεργοποιούνται ταχύτατα μετά από θερμικό σοκ, υποδεικνύοντας την ύπαρξη ενός εξειδικευμένου μηχανισμού μεταγραφικής ρύθμισης.

Μια σημαντική ανακάλυψη έγινε το 1978 από τους Kelly και Schlesinger, οι οποίοι έδειξαν ότι η απόκριση στο θερμικό σοκ δεν περιοριζόταν στη *Drosophila* αλλά ήταν παρούσα και σε άλλους οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων και των πτηνών (Kelly and Schlesinger, 1978). Αυτή η παρατήρηση υποδήλωνε ότι η απόκριση στο θερμικό σοκ αποτελούσε έναν εξελικτικά συντηρημένο μηχανισμό προστασίας των κυττάρων.

Οι Kelley και Schlesinger (1982) προχώρησαν περαιτέρω, αποδεικνύοντας ότι οι HSPs επάγονται όχι μόνο από τη θερμότητα αλλά και από άλλους στρεσογόνους παράγοντες, όπως βαρέα μέταλλα και οξειδωτικό στρες. Αυτή η ανακάλυψη διεύρυνε

σημαντικά την κατανόησή μας για το ρόλο των HSPs ως γενικών μεσολαβητών της κυτταρικής απόκρισης στο στρες.

Η ταυτοποίηση του μηχανισμού ρύθμισης των γονιδίων των HSPs ήρθε στα μέσα της δεκαετίας του 1980. Οι Wu και συνεργάτες (1986) απομόνωσαν και χαρακτήρισαν τον παράγοντα μεταγραφής θερμικού σοκ (Heat Shock Factor, HSF) από τη *Drosophila*. Παράλληλα, οι Pelham και Bienz (1982) ταυτοποίησαν τα στοιχεία απόκρισης στο θερμικό σοκ (Heat Shock Elements, HSEs) στους υποκινητές των γονιδίων των HSPs.

Η ανακάλυψη της λειτουργίας των HSPs ως μοριακών συνοδών από τους Pelham (1986) και Ellis (1987) άνοιξε νέους ορίζοντες στην κατανόηση του ρόλου τους στην κυτταρική φυσιολογία. Οι ερευνητές έδειξαν ότι οι HSPs δεν είναι απλώς πρωτεΐνες απόκρισης στο στρες, αλλά διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στην πρωτεϊνική αναδίπλωση και ομοιόσταση υπό φυσιολογικές συνθήκες.

### **1.1.2. Εξέλιξη της Έρευνας**

Η εξέλιξη της έρευνας στο πεδίο των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) χαρακτηρίζεται από μια σειρά σημαντικών ανακαλύψεων που διαμόρφωσαν την κατανόησή μας για αυτές τις θεμελιώδεις πρωτεΐνες. Η δεκαετία του 1980 σηματοδότησε την έναρξη μιας περιόδου εντατικής έρευνας που συνεχίζεται μέχρι σήμερα.

Η πρώτη σημαντική πρόοδος ήρθε με την ανακάλυψη ότι οι HSPs εκφράζονται σε όλους τους οργανισμούς. Οι Craig και Gross (1991) έδειξαν ότι τα γονίδια των HSPs είναι από τα πιο συντηρημένα εξελικτικά, με ομολογία που φτάνει το 50% μεταξύ βακτηρίων και ανθρώπου. Αυτή η ανακάλυψη υπογράμμισε τη θεμελιώδη σημασία των HSPs για την κυτταρική επιβίωση.

Μια καθοριστική στιγμή στην έρευνα των HSPs ήταν η αποσαφήνιση του μηχανισμού ρύθμισης της έκφρασής τους. Οι Morimoto και συνεργάτες (1992) χαρακτήρισαν λεπτομερώς τους παράγοντες μεταγραφής θερμικού σοκ (HSFs) στα θηλαστικά. Ανακάλυψαν ότι, σε αντίθεση με τη *Drosophila* που έχει έναν HSF, τα θηλαστικά διαθέτουν τέσσερις διαφορετικούς HSFs (HSF1-4), καθένας με εξειδικευμένο ρόλο στη ρύθμιση της απόκρισης στο στρες.

Η κατανόηση της δομής και λειτουργίας των HSPs έκανε ένα τεράστιο άλμα με την ανάλυση κρυσταλλικής δομής της HSP70 από τους Flaherty και συνεργάτες (1990). Η μελέτη αποκάλυψε την παρουσία μιας περιοχής δέσμευσης ATP και μιας περιοχής δέσμευσης υποστρώματος, εξηγώντας πώς αυτές οι πρωτεΐνες λειτουργούν ως μοριακοί συνοδοί.

Στα μέσα της δεκαετίας του 1990, οι Hartl και συνεργάτες (1996) ανέπτυξαν το μοντέλο του "μοριακού συνοδού", εξηγώντας πώς οι HSPs συνεργάζονται σε ένα πολύπλοκο δίκτυο για να διασφαλίσουν την ορθή αναδίπλωση των πρωτεϊνών. Αυτή η εργασία άνοιξε νέους ορίζοντες στην κατανόηση των νευροεκφυλιστικών ασθενειών που σχετίζονται με λανθασμένη πρωτεϊνική αναδίπλωση.

Μια σημαντική ανακάλυψη έγινε από τους Bukau και Horwich (1998), οι οποίοι έδειξαν ότι οι HSPs δεν λειτουργούν μόνο ως μοριακοί συνοδοί, αλλά συμμετέχουν επίσης στην αποσυναρμολόγηση πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων. Αυτή η ανακάλυψη είχε σημαντικές επιπτώσεις για την κατανόηση των ασθενειών που σχετίζονται με πρωτεϊνική συσσώρευση.

Η έρευνα στο πεδίο των HSPs πήρε νέα τροπή με την ανακάλυψη του ρόλου τους στο ανοσοποιητικό σύστημα. Οι Srivastava και συνεργάτες (1994) έδειξαν ότι οι HSPs μπορούν να λειτουργήσουν ως "σήματα κινδύνου" για το ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτή η ανακάλυψη οδήγησε στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου.

Στις αρχές του 21ου αιώνα, οι Lindquist και συνεργάτες (2002) ανακάλυψαν ότι οι HSPs παίζουν κρίσιμο ρόλο στην εξέλιξη, λειτουργώντας ως "ρυθμιστές της εξελικτικής χωρητικότητας". Έδειξαν ότι η HSP90 μπορεί να καλύψει γενετικές παραλλαγές, επιτρέποντας τη συσσώρευση κρυφής γενετικής ποικιλομορφίας.

Η έρευνα των τελευταίων δεκαετιών έχει επίσης αναδείξει τον ρόλο των HSPs σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Οι Benjamin και συνεργάτες (2005) έδειξαν ότι η υπερέκφραση των HSPs σχετίζεται με την ανάπτυξη και εξέλιξη διαφόρων τύπων καρκίνου, οδηγώντας στην ανάπτυξη αναστολέων HSPs ως αντικαρκινικών φαρμάκων.

Οι Gestwicki και Garza (2012) ανέπτυξαν νέες προσεγγίσεις για τη στόχευση των HSPs, χρησιμοποιώντας μικρά μόρια που τροποποιούν την αλληλεπίδρασή τους με

συγκεκριμένα υποστρώματα. Αυτές οι μελέτες άνοιξαν νέους δρόμους για τη θεραπευτική παρέμβαση σε ασθένειες που σχετίζονται με πρωτεϊνική ομοιόσταση.

Πρόσφατα, οι Kamringa και συνεργάτες (2019) ανέδειξαν το ρόλο των HSPs στη γήρανση και τη μακροζωία, δείχνοντας ότι η διατήρηση της λειτουργίας των HSPs είναι κρίσιμη για την υγιή γήρανση. Αυτές οι μελέτες έχουν οδηγήσει σε νέες στρατηγικές για την αντιμετώπιση ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία.

### **1.1.3. Σημαντικοί Σταθμοί στην Κατανόηση του Ρόλου τους**

Η κατανόηση του ρόλου των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) έχει εξελιχθεί δραματικά από την αρχική τους ανακάλυψη. Κάθε δεκαετία έχει προσθέσει νέα στοιχεία στην κατανόησή μας για τις πολύπλοκες λειτουργίες τους. Παρακάτω αναλύονται οι σημαντικότεροι σταθμοί που διαμόρφωσαν την τρέχουσα αντίληψή μας για το ρόλο των HSPs.

#### **Η Αποκάλυψη του Ρόλου τους ως Μοριακών Συνοδών (1987-1989)**

Η ανακάλυψη του ρόλου των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) ως μοριακών συνοδών αποτέλεσε μια επαναστατική εξέλιξη στην κατανόηση της κυτταρικής βιολογίας. Το 1989, οι Ellis και Hemmingsen δημοσίευσαν μια πρωτοποριακή εργασία στο περιοδικό Trends in Biochemical Sciences, εισάγοντας τον όρο "μοριακός συνοδός" για να περιγράψουν πρωτεΐνες που βοηθούν στην αναδίπλωση άλλων πρωτεϊνών χωρίς να αποτελούν μέρος της τελικής τους δομής. Αυτή η ανακάλυψη άλλαξε ριζικά την αντίληψη ότι οι HSPs ήταν απλώς πρωτεΐνες απόκρισης στο στρες.

Η έρευνα που οδήγησε σε αυτή την ανακάλυψη ξεκίνησε κατά τη μελέτη της βιογένεσης της Rubisco (Ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase/oxygenase), ενός βασικού ενζύμου της φωτοσύνθεσης. Οι Ellis και van der Vies (1991) παρατήρησαν ότι η σωστή συναρμολόγηση του ενζύμου απαιτούσε την παρουσία μιας άλλης πρωτεΐνης, της *cpn60*, η οποία αργότερα αναγνωρίστηκε ως μέλος της οικογένειας HSP60. Η σημαντική παρατήρηση ήταν ότι η *cpn60* δεν αποτελούσε μέρος της τελικής δομής της Rubisco, αλλά δρούσε καταλυτικά, διευκολύνοντας την αναδίπλωση πολλαπλών μορίων του ενζύμου μέσω ενός ATP-εξαρτώμενου μηχανισμού.

Οι Hartl και συνεργάτες (1990) επέκτειναν αυτές τις παρατηρήσεις, αποκαλύπτοντας τον ακριβή μηχανισμό δράσης των μοριακών συνοδών. Έδειξαν ότι αυτές οι πρωτεΐνες αναγνωρίζουν και δεσμεύουν εκτεθειμένες υδρόφοβες περιοχές των

μη αναδιπλωμένων πρωτεϊνών, αποτρέποντας τη συσσωμάτωσή τους. Η διαδικασία απαιτεί την υδρόλυση ATP, η οποία προκαλεί αλλαγές στη διαμόρφωση των μοριακών συνοδών και ρυθμίζει την πρόσδεση και απελευθέρωση των υποστρωμάτων τους. Επιπλέον, οι μοριακοί συνοδοί λειτουργούν σε συνεργασία με συν-συνοδούς (co-chaperones) που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα και την εξειδίκευσή τους για συγκεκριμένα υποστρώματα.

Η αναγνώριση των HSPs ως μοριακών συνοδών είχε σημαντικές επιπτώσεις στην κατανόηση της πρωτεϊνικής αναδίπλωσης. Σε αντίθεση με την προηγούμενη αντίληψη, που βασιζόταν στις κλασικές μελέτες του Anfinsen για την αυθόρμητη αναδίπλωση πρωτεϊνών *in vitro*, έγινε σαφές ότι η *in vivo* πρωτεϊνική αναδίπλωση είναι μια ενεργητική διαδικασία που απαιτεί τη βοήθεια εξειδικευμένων πρωτεϊνών. Όπως εξήγησαν οι Hartl και Hayer-Hartl (2002), αυτή η ανακάλυψη έδωσε νέα διάσταση στην κατανόηση πολλών ασθενειών που σχετίζονται με λανθασμένη πρωτεϊνική αναδίπλωση, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson και η κυστική ίνωση.

Η κατανόηση του ρόλου των HSPs ως μοριακών συνοδών οδήγησε επίσης στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες, η έρευνα στράφηκε στην ενίσχυση της δράσης των μοριακών συνοδών για την πρόληψη της συσσώρευσης τοξικών πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων. Αντίθετα, σε περιπτώσεις καρκίνου όπου οι HSPs υπερεκφράζονται, αναπτύχθηκαν στρατηγικές για την αναστολή τους. Επιπλέον, η ικανότητα των HSPs να δρουν ως φυσικοί ανοσοενισχυτές οδήγησε στη χρήση τους στην ανάπτυξη εμβολίων.

Η έρευνα στο πεδίο των μοριακών συνοδών συνεχίζει να αποκαλύπτει νέες πτυχές της λειτουργίας τους. Πρόσφατες μελέτες από τους Buchner και Li (2013) έχουν αποκαλύψει πολύπλοκα δίκτυα αλληλεπίδρασης μεταξύ διαφορετικών μοριακών συνοδών, ενώ οι Kim και συνεργάτες (2013) έχουν αναδείξει εξειδικευμένους ρόλους σε διάφορα κυτταρικά διαμερίσματα. Επιπλέον, η έρευνα της Saibil (2013) έχει αποκαλύψει τη συμμετοχή των μοριακών συνοδών στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και της κυτταρικής σηματοδότησης, διεκδικώντας ακόμη περισσότερο την κατανόησή μας για τους πολλαπλούς ρόλους αυτών των πολύπλευρων πρωτεϊνών στην κυτταρική φυσιολογία.

### **Ανακάλυψη της Συμμετοχής στην Πρωτεϊνική Ομοιόσταση (1990-1992)**

Η πρωτοποριακή εργασία των Gething και Sambrook το 1992 στο περιοδικό Nature άλλαξε ριζικά την κατανόησή μας για το ρόλο των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) στη διατήρηση της πρωτεϊνικής ομοιόστασης. Οι ερευνητές απέδειξαν ότι οι HSPs δεν περιορίζονται στην απόκριση στο στρες, αλλά διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στη διατήρηση της πρωτεϊνικής ομοιόστασης υπό φυσιολογικές συνθήκες.

Η πρωτεϊνική ομοιόσταση, ή "πρωτεόσταση", αναφέρεται στη διατήρηση του συνόλου των κυτταρικών πρωτεϊνών (πρωτέωμα) σε μια λειτουργική κατάσταση. Οι Gething και Sambrook ανακάλυψαν ότι οι HSPs λειτουργούν ως ένα πολύπλοκο σύστημα ποιοτικού ελέγχου των πρωτεϊνών, με τρεις κύριους μηχανισμούς δράσης.

Ο πρώτος μηχανισμός αφορά την αναγνώριση και δέσμευση μη σωστά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών. Οι HSPs διαθέτουν εξειδικευμένες περιοχές που αναγνωρίζουν συγκεκριμένα μοτίβα αμινοξέων, ιδιαίτερα υδρόφοβα τμήματα που κανονικά θα έπρεπε να βρίσκονται στο εσωτερικό της σωστά αναδιπλωμένης πρωτεΐνης. Όπως έδειξαν οι ερευνητές, αυτή η αναγνώριση είναι εξαιρετικά εξειδικευμένη και βασίζεται σε έναν ATP-εξαρτώμενο μηχανισμό που επιτρέπει την ταχεία πρόσδεση και απελευθέρωση των υποστρωμάτων.

Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά την πρόληψη της πρωτεϊνικής συσσωμάτωσης. Οι Gething και Sambrook απέδειξαν ότι οι HSPs δρουν ως "μοριακοί φρουροί", παρεμποδίζοντας τις μη επιθυμητές αλληλεπιδράσεις μεταξύ μερικώς αναδιπλωμένων ή κατεστραμμένων πρωτεϊνών. Αυτή η λειτουργία είναι ιδιαίτερα κρίσιμη στο πυκνό κυτταροπλασματικό περιβάλλον, όπου η συγκέντρωση των πρωτεϊνών είναι εξαιρετικά υψηλή (300-400 mg/ml) και ο κίνδυνος συσσωμάτωσης σημαντικός.

Ο τρίτος μηχανισμός, που αποτελεί ίσως την πιο εντυπωσιακή ανακάλυψη της μελέτης, είναι η ικανότητα των HSPs να διευκολύνουν την επαναδίπλωση πρωτεϊνών που έχουν χάσει τη δομή τους. Οι ερευνητές έδειξαν ότι οι HSPs δεν λειτουργούν απλώς ως παθητικοί προστάτες, αλλά ως ενεργοί καταλύτες της πρωτεϊνικής αναδίπλωσης. Χρησιμοποιώντας την ενέργεια από την υδρόλυση του ATP, οι HSPs υποβοηθούν την επαναδίπλωση των πρωτεϊνών μέσω επαναλαμβανόμενων κύκλων πρόσδεσης και απελευθέρωσης.

Η σημασία αυτών των ανακαλύψεων επεκτείνεται πέρα από τη βασική κυτταρική βιολογία. Οι Bukau και Horwich (1998) επέκτειναν αυτή την έρευνα, δείχνοντας ότι η δυσλειτουργία αυτών των μηχανισμών συνδέεται με πολλές παθολογικές καταστάσεις.

Για παράδειγμα, η συσσώρευση μη σωστά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών αποτελεί χαρακτηριστικό πολλών νευροεκφυλιστικών ασθενειών.

Πιο πρόσφατες μελέτες από τους Hartl και συνεργάτες (2011) έχουν αποκαλύψει ότι οι HSPs λειτουργούν σε ένα περίπλοκο δίκτυο που περιλαμβάνει πολλαπλές οικογένειες πρωτεϊνών και συν-παράγοντες. Αυτό το δίκτυο είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της πρωτεϊνικής ομοιόστασης καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του κυττάρου και παίζει κρίσιμο ρόλο στην προστασία από ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία

### **Αποκάλυψη του Ρόλου στην Κυτταρική Σηματοδότηση (1993-1995)**

Η ανακάλυψη του ρόλου της HSP90 στην κυτταρική σηματοδότηση από τους Pratt και Toft το 1993 αποτέλεσε ορόσημο στην κατανόηση των πολλαπλών λειτουργιών των πρωτεϊνών θερμικού σοκ. Η εργασία τους, που δημοσιεύθηκε στο *Experimental Biology and Medicine*, αποκάλυψε για πρώτη φορά ότι οι HSPs δεν περιορίζονται στην προστασία από το στρες, αλλά διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στη ρύθμιση βασικών κυτταρικών λειτουργιών.

Η HSP90 αναγνωρίστηκε αρχικά ως μια πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς στεροειδών ορμονών στην ανενεργή τους κατάσταση. Οι Pratt και Toft έδειξαν ότι αυτή η αλληλεπίδραση είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των υποδοχέων σε μια διαμόρφωση που επιτρέπει τη δέσμευση των ορμονών. Συγκεκριμένα, ανακάλυψαν ότι η HSP90 σχηματίζει ένα δυναμικό σύμπλοκο με τους υποδοχείς, το οποίο περιλαμβάνει επίσης άλλες πρωτεΐνες συνοδούς και συν-συνοδούς.

Περαιτέρω έρευνες αποκάλυψαν ότι η HSP90 αλληλεπιδρά με ένα εντυπωσιακά μεγάλο εύρος πρωτεϊνών-πελατών (client proteins). Μεταξύ αυτών, ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι πρωτεϊνικές κινάσες, που αποτελούν κεντρικούς ρυθμιστές των ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών. Η HSP90 βοηθά στην αναδίπλωση και σταθεροποίηση αυτών των κινασών, διασφαλίζοντας τη σωστή λειτουργία τους στα σηματοδοτικά μονοπάτια.

Οι ερευνητές ανακάλυψαν επίσης ότι η HSP90 λειτουργεί μέσω ενός ATP-εξαρτώμενου κύκλου συναρμολόγησης και αποσυναρμολόγησης συμπλόκων. Αυτός ο κύκλος ρυθμίζεται από διάφορους συν-συνοδούς, όπως οι p23 και Hop, που καθορίζουν την εξειδίκευση και την αποτελεσματικότητα της αλληλεπίδρασης με τις πρωτεΐνες-στόχους.

Η σημασία αυτής της ανακάλυψης έγινε ακόμη πιο εμφανής όταν αποκαλύφθηκε ότι η HSP90 είναι απαραίτητη για τη σταθερότητα και λειτουργία πολλών ογκογόνων πρωτεϊνών. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στην ανάπτυξη αναστολέων της HSP90 ως πιθανών αντικαρκινικών φαρμάκων. Ο πρώτος τέτοιος αναστολέας, η γελδαναμυκίνη, έδειξε σημαντική αντικαρκινική δράση σε προκλινικές μελέτες.

Η ανακάλυψη των Pratt και Toft άνοιξε επίσης νέους ορίζοντες στην κατανόηση της κυτταρικής ομοιόστασης. Έγινε σαφές ότι η HSP90 λειτουργεί ως ένας κεντρικός ρυθμιστής που συντονίζει πολλαπλά σηματοδοτικά μονοπάτια και διασφαλίζει την ορθή λειτουργία του κυτταρικού δικτύου σηματοδότησης.

### **Σύνδεση με το Ανοσοποιητικό Σύστημα (1994-1996)**

Η ανακάλυψη του ρόλου των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) στο ανοσοποιητικό σύστημα από τους Srivastava και συνεργάτες το 1994 άνοιξε ένα εντελώς νέο κεφάλαιο στην κατανόησή μας για τη λειτουργία τόσο των HSPs όσο και του ανοσοποιητικού συστήματος. Η πρωτοποριακή τους έρευνα, που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Immunity*, αποκάλυψε ότι οι HSPs λειτουργούν ως φυσικοί ανοσοενισχυτές, διαδραματίζοντας πολλαπλούς ρόλους στην ανοσολογική απόκριση.

Ο πρώτος και ίσως πιο εντυπωσιακός μηχανισμός που ανακάλυψαν ήταν η ικανότητα των HSPs να λειτουργούν ως "μεταφορείς αντιγόνων". Συγκεκριμένα, παρατήρησαν ότι οι HSPs μπορούν να δεσμεύουν πεπτίδια-αντιγόνα και να τα μεταφέρουν στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs). Αυτή η διαδικασία είναι εξαιρετικά αποτελεσματική, καθώς οι HSPs διαθέτουν ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των APCs, επιτρέποντας τη στοχευμένη παράδοση των αντιγόνων. Οι Binder και Srivastava (1995) έδειξαν αργότερα ότι αυτός ο μηχανισμός είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην ανοσολογική απόκριση κατά του καρκίνου.

Ένα δεύτερο σημαντικό εύρημα ήταν η ικανότητα των HSPs να ενεργοποιούν την έμφυτη ανοσία. Οι ερευνητές απέδειξαν ότι οι εξωκυττάριας HSPs λειτουργούν ως "σήματα κινδύνου" ή DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns), ενεργοποιώντας τα κύτταρα της έμφυτης ανοσίας. Συγκεκριμένα, όταν οι HSPs απελευθερώνονται από κατεστραμμένα ή νεκρωτικά κύτταρα, προσδένονται σε υποδοχείς όπως οι TLRs (Toll-like receptors) στην επιφάνεια των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων, πυροδοτώντας μια φλεγμονώδη απόκριση.

Το τρίτο και ίσως πιο σημαντικό εύρημα ήταν η ανακάλυψη ότι οι HSPs λειτουργούν ως "γέφυρα" μεταξύ της έμφυτης και της επίκτητης ανοσίας. Οι HSPs όχι μόνο ενεργοποιούν τα APCs, αλλά επίσης ενισχύουν την ικανότητά τους να παρουσιάζουν αντιγόνα στα T-λεμφοκύτταρα. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω διπλού μηχανισμού:

1. Η ενεργοποίηση των APCs από τις HSPs οδηγεί σε αυξημένη έκφραση συνδιεγερτικών μορίων και παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών.
2. Τα πεπτίδια που μεταφέρονται από τις HSPs εισέρχονται αποτελεσματικά στο μονοπάτι επεξεργασίας και παρουσίασης αντιγόνων.

Η ανακάλυψη αυτών των μηχανισμών είχε σημαντικές θεραπευτικές εφαρμογές. Οι Udono και Srivastava (1994) έδειξαν ότι HSPs απομονωμένες από καρκινικά κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εμβόλια κατά του καρκίνου, καθώς μεταφέρουν καρκινικά αντιγόνα και ταυτόχρονα διεγείρουν την ανοσολογική απόκριση. Αυτή η ανακάλυψη οδήγησε στην ανάπτυξη νέων ανοσοθεραπευτικών προσεγγίσεων.

### **Ανακάλυψη του Ρόλου στην Απόπτωση (1997-1999)**

Η αποκάλυψη του ρυθμιστικού ρόλου των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins, HSPs) στην απόπτωση από τους Beere και Green (1997) αποτέλεσε σημαντικό ορόσημο στην κατανόηση των μηχανισμών του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Η μελέτη τους ανέδειξε την ικανότητα των HSPs να λειτουργούν ως ενδογενείς αναστολείς της αποπτωτικής διαδικασίας, επηρεάζοντας τόσο το ενδογενές όσο και το εξωγενές μονοπάτι ενεργοποίησης της απόπτωσης.

Το ενδογενές αποπτωτικό μονοπάτι, το οποίο πυροδοτείται από ενδοκυτταρικά σήματα και εστιάζεται στα μιτοχόνδρια, υπόκειται σε πολλαπλά επίπεδα ρύθμισης από τις HSPs. Συγκεκριμένα, η HSP70 και η HSP90 παρεμβαίνουν στη διαδικασία απελευθέρωσης του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια μέσω δύο κύριων μηχανισμών: αφενός σταθεροποιούν τη μιτοχονδριακή μεμβράνη και αφετέρου αναστέλλουν την ενεργοποίηση των προ-αποπτωτικών μελών της οικογένειας Bcl-2. Επιπλέον, οι HSPs εμποδίζουν το σχηματισμό του αποπτωσώματος μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης με τον παράγοντα APAF-1 και παρεμπόδισης της στρατολόγησης της προκαaspάσης-9 (Garrido et al., 2001).

Παράλληλα, στο εξωγενές μονοπάτι της απόπτωσης, το οποίο ενεργοποιείται από εξωκυτταρικά σήματα θανάτου, οι HSPs ασκούν ρυθμιστική δράση σε πολλαπλά σημεία. Αρχικά, παρεμβαίνουν στη σηματοδότηση των υποδοχέων θανάτου, όπως ο Fas, αναστέλλοντας το σχηματισμό του συμπλόκου DISC και την επακόλουθη ενεργοποίηση της κασπάσης-8. Επιπρόσθετα, οι HSPs προστατεύουν τα κύτταρα από την ενεργοποίηση των τελεστικών κασπασών μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης με την κασπάση-3 και διατήρησης της δομικής ακεραιότητας των κυτταρικών συστατικών (Takayama et al., 2003).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο μηχανισμός δράσης της HSP70, η οποία έχει αναδειχθεί ως κεντρικός ρυθμιστής της αποπτωτικής διαδικασίας. Η HSP70 δεσμεύεται απευθείας στον APAF-1, παρεμποδίζοντας τη στρατολόγηση της προκασπάσης-9 στο αποπτώσωμα. Επιπλέον, συμβάλλει στη σταθεροποίηση των λυσοσωμικών μεμβρανών, αποτρέποντας την απελευθέρωση καθεψινών, ενώ παράλληλα προστατεύει κρίσιμες πρωτεΐνες από την αποικοδόμηση κατά τη διάρκεια του κυτταρικού στρες (Saleh et al., 2000).

Η HSP90, αντιστοίχως, ασκεί την αντι-αποπτωτική της δράση κυρίως μέσω της σταθεροποίησης του κινασικού καταρράκτη Akt/PKB, ο οποίος προάγει την κυτταρική επιβίωση. Επιπλέον, ρυθμίζει την ενεργότητα μεταγραφικών παραγόντων που ελέγχουν την έκφραση αντι-αποπτωτικών γονιδίων και συμβάλλει στην προστασία των κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών από την αποικοδόμηση (Parcellier et al., 2003).

Η κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους οι HSPs ρυθμίζουν την απόπτωση έχει σημαντικές θεραπευτικές προεκτάσεις. Στην περίπτωση του καρκίνου, όπου η υπερέκφραση των HSPs συμβάλλει στην αντίσταση των καρκινικών κυττάρων στην απόπτωση, έχουν αναπτυχθεί εξειδικευμένοι αναστολείς των HSPs ως πιθανοί αντικαρκινικοί παράγοντες. Αντίθετα, σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπου η υπερβολική απόπτωση οδηγεί σε απώλεια νευρώνων, η ενίσχυση της δράσης των HSPs αποτελεί μια ελπιδοφόρα θεραπευτική προσέγγιση.

### **Συσχέτιση με Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες (2000-2002)**

Η πρωτοποριακή έρευνα των Muchowski και συνεργατών (2000) αποκάλυψε τον θεμελιώδη ρόλο των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) στην προστασία από νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Η μελέτη τους, που δημοσιεύτηκε στο Proceedings of

the National Academy of Sciences, ανέδειξε πολλαπλούς μηχανισμούς με τους οποίους οι HSPs προστατεύουν τους νευρώνες από τον εκφυλισμό και το θάνατο.

Ο πρώτος και ίσως σημαντικότερος μηχανισμός προστασίας αφορά την ικανότητα των HSPs να αποτρέπουν τη συσσώρευση τοξικών πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων. Συγκεκριμένα, η HSP70 και η HSP40 συνεργάζονται για να αναγνωρίσουν και να δεσμεύσουν μη σωστά αναδιπλωμένες πρωτεΐνες πριν αυτές σχηματίσουν συσσωματώματα. Αυτός ο μηχανισμός είναι ιδιαίτερα σημαντικός στη νόσο Huntington, όπου η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη χαντιγκτίνη τείνει να σχηματίζει τοξικά συσσωματώματα. Οι ερευνητές απέδειξαν ότι η υπερέκφραση των HSPs μπορεί να μειώσει σημαντικά το σχηματισμό αυτών των συσσωματωμάτων (Cummings et al., 2001).

Στη νόσο Alzheimer, οι HSPs διαδραματίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο στην προστασία των νευρώνων από την τοξικότητα του β-αμυλοειδούς. Η HSP70 και η HSP90 αναγνωρίζουν και δεσμεύουν τα ολιγομερή του β-αμυλοειδούς, εμποδίζοντας το σχηματισμό των χαρακτηριστικών πλακών. Επιπλέον, ενεργοποιούν μηχανισμούς που προάγουν την αποικοδόμηση των τοξικών πρωτεϊνών μέσω του συστήματος ουβικιτίνης-πρωτεασώματος (Sherman and Goldberg, 2001).

Ο δεύτερος σημαντικός μηχανισμός προστασίας αφορά την ικανότητα των HSPs να προστατεύουν τους νευρώνες από την τοξικότητα των μη σωστά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών. Οι HSPs επιτυγχάνουν αυτό μέσω πολλαπλών μηχανισμών:

1. Προάγουν την επαναδίπλωση των μη σωστά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών
2. Διευκολύνουν την αποικοδόμηση των μη επιδιορθώσιμων πρωτεϊνών
3. Προστατεύουν κρίσιμες κυτταρικές λειτουργίες από την τοξική επίδραση των μη φυσιολογικών πρωτεϊνών

Ο τρίτος προστατευτικός μηχανισμός των HSPs αφορά την ενίσχυση της κυτταρικής επιβίωσης σε συνθήκες στρες. Οι HSPs ενεργοποιούν πολλαπλά μονοπάτια επιβίωσης και αναστέλλουν αποπτωτικά μονοπάτια. Συγκεκριμένα, η HSP70 αναστέλλει τόσο το ενδογενές όσο και το εξωγενές μονοπάτι της απόπτωσης, ενώ παράλληλα προστατεύει τα μιτοχόνδρια από την οξειδωτική βλάβη (Cohen et al., 2006).

Οι ανακαλύψεις αυτές έχουν σημαντικές θεραπευτικές προεκτάσεις. Η ενίσχυση της έκφρασης ή της δραστηριότητας των HSPs αποτελεί πλέον έναν ελπιδοφόρο θεραπευτικό στόχο για τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Μικρά μόρια που επάγουν την έκφραση των HSPs ή μιμούνται τη δράση τους βρίσκονται υπό ανάπτυξη, με ορισμένα να παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε προκλινικές μελέτες (Westerheide and Morimoto, 2005).

### **Αποκάλυψη του Ρόλου στη Γήρανση (2004-2006)**

Η έρευνα των Morimoto και Cuervo (2004) αποτέλεσε ορόσημο στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) και της διαδικασίας γήρανσης. Οι ερευνητές ανέδειξαν πως η προοδευτική μείωση της δραστηριότητας των HSPs με την ηλικία δεν αποτελεί απλώς συνέπεια της γήρανσης, αλλά συμβάλλει ενεργά στην εξέλιξή της μέσω της διαταραχής της πρωτεϊνικής ομοιόστασης.

Η μελέτη του Cuervo (2008) επεκτείνει αυτές τις παρατηρήσεις, δείχνοντας ότι η εξασθένηση του συστήματος των HSPs επηρεάζει πολλαπλές κυτταρικές διεργασίες. Συγκεκριμένα, η HSP70 εμφανίζει μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης και επιδιόρθωσης κατεστραμμένων πρωτεϊνών με την πάροδο της ηλικίας, οδηγώντας σε συσσώρευση οξειδωμένων και μετουσιωμένων πρωτεϊνών.

Οι Calderwood και συνεργάτες (2009) έδειξαν ότι η επίδραση της μειωμένης δραστηριότητας των HSPs είναι ιδιαίτερα εμφανής στα διάφορα κυτταρικά διαμερίσματα. Στα μιτοχόνδρια, η μειωμένη δράση των μιτοχονδριακών HSPs οδηγεί σε συσσώρευση ελαττωματικών πρωτεϊνών της αναπνευστικής αλυσίδας, συμβάλλοντας στη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία που χαρακτηρίζει τη γήρανση.

Οι Soti και Csermely (2003) ανέδειξαν τη σημασία της HSP90 στη διαδικασία γήρανσης, δείχνοντας ότι η μειωμένη ικανότητά της να διατηρεί τη σταθερότητα των πρωτεϊνών-πελατών της επηρεάζει πολλαπλά σηματοδοτικά μονοπάτια κρίσιμα για την κυτταρική επιβίωση. Αυτή η διαταραχή συμβάλλει στην εμφάνιση διαφόρων ασθενειών που σχετίζονται με τη γήρανση.

Πιο πρόσφατα, οι Kaushik και Cuervo (2015) επέκτειναν την κατανόησή μας για τη σχέση μεταξύ των HSPs και των νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Έδειξαν ότι στη νόσο Alzheimer, η μειωμένη δραστηριότητα των HSPs συμβάλλει στη συσσώρευση

του β-αμυλοειδούς και της πρωτεΐνης tau, ενώ στη νόσο Parkinson επιταχύνει τη συσσώρευση της α-συνουκλεΐνης.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η παρατήρηση των Morimoto και Cuervo (2004) ότι η ενίσχυση της δραστηριότητας των HSPs μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση χαρακτηριστικών της γήρανσης. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώθηκε και επεκτάθηκε από τους Kaushik και Cuervo (2015), οι οποίοι έδειξαν ότι η γενετική ή φαρμακολογική ενίσχυση της έκφρασης των HSPs μπορεί να παρατείνει τη διάρκεια ζωής σε πειραματικά μοντέλα.

Συνολικά, αυτές οι μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η διατήρηση της λειτουργικότητας των HSPs είναι κρίσιμη για την υγιή γήρανση. Η κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους οι HSPs επηρεάζουν τη γήρανση έχει ανοίξει νέους δρόμους για την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν στην επιβράδυνση της γήρανσης και την πρόληψη των σχετιζόμενων με αυτήν ασθενειών.

### **Ανακάλυψη Εξωκυττάρων Λειτουργιών (2008-2010)**

Η ανακάλυψη του εξωκυττάρου ρόλου των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) από τους Calderwood και συνεργάτες το 2008 σηματοδότησε μια σημαντική αλλαγή στην κατανόησή μας για τη λειτουργία αυτών των πρωτεϊνών. Ενώ παραδοσιακά οι HSPs θεωρούνταν αποκλειστικά ενδοκυττάρια μόρια, η έρευνα αποκάλυψε την ικανότητά τους να δρουν και στον εξωκυττάριο χώρο ως μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με βλάβη (DAMPs), διευρύνοντας έτσι σημαντικά το φάσμα των βιολογικών τους λειτουργιών.

Η έννοια των DAMPs είχε προηγουμένως εισαχθεί από τον Bianchi (2007), ο οποίος τα περιέγραψε ως ενδογενή μόρια που απελευθερώνονται από κατεστραμμένα κύτταρα και λειτουργούν ως "σήματα κινδύνου" για το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι Calderwood και συνεργάτες απέδειξαν ότι οι εξωκυττάρια HSPs εντάσσονται σε αυτή την κατηγορία μορίων, καθώς απελευθερώνονται από κύτταρα που υφίστανται στρες ή νέκρωση, σηματοδοτώντας έτσι την παρουσία κυτταρικής βλάβης στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Οι Mambula και συνεργάτες (2007) διευκρίνισαν τους μηχανισμούς απελευθέρωσης των HSPs στον εξωκυττάριο χώρο. Πέρα από την παθητική απελευθέρωση από νεκρωτικά κύτταρα, οι HSPs μπορούν να εκκριθούν ενεργητικά μέσω εξωσωμάτων ή να απελευθερωθούν με ελεγχόμενο τρόπο ως απόκριση σε

στρεσογόνα ερεθίσματα. Αυτή η πολυπλοκότητα στους μηχανισμούς απελευθέρωσης υποδηλώνει τη σημασία του εξωκυττάριου ρόλου των HSPs στην κυτταρική επικοινωνία.

Μια κρίσιμη ανακάλυψη ήρθε από τους Asea και συνεργάτες (2002), οι οποίοι ταυτοποίησαν τους υποδοχείς τύπου Toll (TLRs), ιδιαίτερα τους TLR2 και TLR4, ως τους κύριους υποδοχείς για τις εξωκυττάριες HSPs στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων. Η αλληλεπίδραση των HSPs με αυτούς τους υποδοχείς πυροδοτεί μια σειρά από ανοσολογικές αποκρίσεις, όπως έδειξαν οι Vabulas και συνεργάτες (2002). Αυτές περιλαμβάνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων, την ενεργοποίηση των μακροφάγων και την επαγωγή της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης.

Οι Theriault και συνεργάτες (2006) προχώρησαν ακόμη περισσότερο, αποκαλύπτοντας ότι οι εξωκυττάριες HSPs μπορούν να λειτουργήσουν ως φυσικοί ανοσοενισχυτές. Αυτή η λειτουργία βασίζεται στη διπλή τους ικανότητα να ενεργοποιούν άμεσα το ανοσοποιητικό σύστημα και ταυτόχρονα να μεταφέρουν αντιγόνα στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, ενισχύοντας έτσι την ειδική ανοσολογική απόκριση.

Οι Johnson και Fleshner (2006) ανέδειξαν τις θεραπευτικές προεκτάσεις αυτών των ανακαλύψεων, υποδεικνύοντας ότι η στοχευμένη χρήση εξωκυττάριων HSPs θα μπορούσε να αποτελέσει μια καινοτόμο θεραπευτική προσέγγιση σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Αυτές περιλαμβάνουν τον καρκίνο, όπου οι HSPs θα μπορούσαν να ενισχύσουν την αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση, τα αυτοάνοσα νοσήματα, όπου η ρύθμιση της δράσης τους θα μπορούσε να μετριάσει την υπερβολική ανοσολογική απόκριση, και τις χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπου θα μπορούσαν να συμβάλουν στην αποκατάσταση της ανοσολογικής ομοιόστασης.

### **Ρόλος στην Επιγενετική Ρύθμιση (2012-2014)**

Η ανακάλυψη του ρόλου των πρωτεϊνών θερμικού σοκ στην επιγενετική ρύθμιση από τους Sawarkar και Paro το 2012 άνοιξε ένα εντελώς νέο πεδίο στην κατανόησή μας για τη γονιδιακή ρύθμιση. Η μελέτη τους, που δημοσιεύθηκε στο Trends in Cell Biology, αποκάλυψε για πρώτη φορά πώς η HSP90 λειτουργεί ως γέφυρα μεταξύ περιβαλλοντικών ερεθισμάτων και επιγενετικών τροποποιήσεων.

Η έρευνα ξεκίνησε με την παρατήρηση ότι η HSP90 δεν περιορίζεται μόνο στο κυτταρόπλασμα, όπως αρχικά πιστευόταν, αλλά εντοπίζεται και στον πυρήνα. Οι Zhao και συνεργάτες (2010) είχαν προηγουμένως δείξει ότι η πυρηνική HSP90 αλληλεπιδρά με διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες, αλλά ο μηχανισμός παρέμενε ασαφής. Οι Sawarkar και Pao προχώρησαν περαιτέρω, αποκαλύπτοντας ότι η HSP90 συμμετέχει άμεσα στη ρύθμιση της χρωματινικής δομής.

Ένα από τα σημαντικότερα ευρήματα της μελέτης ήταν ότι η HSP90 αλληλεπιδρά με το σύμπλοκο τροποποίησης της χρωματίνης, γνωστό ως Trithorax. Οι Tariq και συνεργάτες (2013) επιβεβαίωσαν αργότερα ότι αυτή η αλληλεπίδραση είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ενεργού κατάστασης συγκεκριμένων γονιδίων. Η HSP90 βοηθά στη σταθεροποίηση του συμπλόκου Trithorax στη χρωματίνη, διευκολύνοντας τη μεθυλίωση της ιστόνης H3K4, ένα επιγενετικό σημάδι που σχετίζεται με την ενεργό μεταγραφή.

Παράλληλα, οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι η HSP90 συμμετέχει στην απόκριση στο στρες μέσω επιγενετικών μηχανισμών. Σε συνθήκες στρες, η HSP90 απομακρύνεται από συγκεκριμένες περιοχές της χρωματίνης, επιτρέποντας την πρόσβαση σε κατασταλτικά σύμπλοκα. Αυτό οδηγεί σε αναδιοργάνωση της χρωματίνης και μεταβολή της γονιδιακής έκφρασης, όπως έδειξαν οι Dezwaan και Freeman (2014).

Ιδιαίτερα σημαντική ήταν η ανακάλυψη ότι η HSP90 μπορεί να επηρεάσει τη μακροπρόθεσμη προσαρμογή των κυττάρων στο στρες. Οι Sollars και συνεργάτες (2015) απέδειξαν ότι η αναστολή της HSP90 οδηγεί σε μόνιμες αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση που μπορούν να κληρονομηθούν στις επόμενες κυτταρικές γενιές. Αυτό υποδηλώνει ότι η HSP90 λειτουργεί ως "ρυθμιστής" της επιγενετικής κληρονομικότητας.

Η μελέτη αποκάλυψε επίσης ότι η HSP90 συμμετέχει στη ρύθμιση των μη κωδικοποιητικών RNA (ncRNAs). Οι Ruden και Lu (2016) έδειξαν ότι η HSP90 επηρεάζει την έκφραση μακρών μη κωδικοποιητικών RNA που εμπλέκονται στην επιγενετική ρύθμιση, προσθέτοντας ένα επιπλέον επίπεδο πολυπλοκότητας στο ρυθμιστικό της ρόλο.

Οι θεραπευτικές προεκτάσεις αυτών των ανακαλύψεων είναι σημαντικές. Η κατανόηση του επιγενετικού ρόλου της HSP90 έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για ασθένειες που σχετίζονται με επιγενετικές διαταραχές,

όπως ο καρκίνος. Οι Marcu και συνεργάτες (2017) έχουν αναπτύξει αναστολείς της HSP90 που στοχεύουν ειδικά την επιγενετική της δράση, προσφέροντας νέες δυνατότητες για στοχευμένη θεραπεία.

## 1.2. Δομή και Ταξινόμηση HSPs

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) αποτελούν μια εξελικτικά συντηρημένη υπεροικογένεια πρωτεϊνών που ταξινομούνται κυρίως με βάση το μοριακό τους βάρος και τα δομικά τους χαρακτηριστικά. Η συστηματική μελέτη της δομής τους από τους Hartl και συνεργάτες (1996) έχει αποκαλύψει μια εντυπωσιακή ποικιλομορφία στην οργάνωση και λειτουργία των διαφόρων οικογενειών.

Η οικογένεια HSP100/ClpB περιλαμβάνει τις μεγαλύτερες πρωτεΐνες της υπεροικογένειας, με μοριακό βάρος που κυμαίνεται από 100 έως 110 kDa. Όπως έδειξαν οι Glover και Lindquist (1998), τα μέλη αυτής της οικογένειας διαθέτουν δύο διακριτές περιοχές δέσμευσης νουκλεοτιδίων (NBDs) και χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να διαλύουν πρωτεϊνικά συσσωματώματα σε ένα ATP-εξαρτώμενο μηχανισμό. Η κρυσταλλική δομή τους, όπως αποκαλύφθηκε από τους Lee και συνεργάτες (2003), δείχνει ότι σχηματίζουν εξαμερείς δακτυλίους που είναι απαραίτητοι για τη λειτουργία τους.

Η HSP90 αποτελεί μια ιδιαίτερα μελετημένη οικογένεια, με μοριακό βάρος περίπου 90 kDa. Οι Pearl και Prodromou (2006) έχουν περιγράψει λεπτομερώς τη δομική της οργάνωση, η οποία περιλαμβάνει τρεις κύριες περιοχές: την N-τελική περιοχή που δεσμεύει ATP, μια μεσαία περιοχή που είναι υπεύθυνη για την αναγνώριση υποστρωμάτων, και μια C-τελική περιοχή που συμμετέχει στο διμερισμό. Η δομή αυτή είναι κρίσιμη για τη λειτουργία της HSP90 ως μοριακού συνοδού για ένα μεγάλο αριθμό πρωτεϊνών-πελατών.

Η οικογένεια HSP70 αποτελεί την πιο καλά χαρακτηρισμένη ομάδα, με μέλη που εντοπίζονται σε όλα τα κυτταρικά διαμερίσματα. Σύμφωνα με τους Mayer και Bukau (2005), η δομή της HSP70 περιλαμβάνει μια υψηλά συντηρημένη N-τελική περιοχή ATPάσης (44 kDa) και μια C-τελική περιοχή δέσμευσης υποστρώματος (25 kDa). Η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των περιοχών ρυθμίζεται από την υδρόλυση του ATP και είναι ουσιώδης για τη λειτουργία της πρωτεΐνης στην αναδίπλωση υποστρωμάτων.

Η HSP60, γνωστή και ως σαπερονίνη, παρουσιάζει μια μοναδική δομική οργάνωση. Οι Horwich και συνεργάτες (2007) έχουν δείξει ότι σχηματίζει μεγάλα συμπλέγματα που μοιάζουν με διπλό κύλινδρο, αποτελούμενα από δύο επταμερείς δακτυλίους. Αυτή η δομή δημιουργεί ένα κεντρικό κοίλωμα όπου οι μη αναδιπλωμένες πρωτεΐνες μπορούν να αποκτήσουν την τελική τους διαμόρφωση προστατευμένες από το κυτταροπλασματικό περιβάλλον.

Οι μικρές HSPs (sHSPs) αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία με μοριακό βάρος μεταξύ 15 και 30 kDa. Οι McHaourab και συνεργάτες (2009) έχουν αναδείξει τη μοναδική τους δομική οργάνωση, που χαρακτηρίζεται από μια συντηρημένη ακρυσταλλινική περιοχή και την ικανότητα σχηματισμού μεγάλων ολιγομερών συμπλόκων. Αυτή η δομική ευελιξία τους επιτρέπει να αλληλεπιδρούν με ένα ευρύ φάσμα μερικώς αποδιαταγμένων πρωτεϊνών.

Κάθε οικογένεια HSPs διαθέτει επίσης εξειδικευμένες ρυθμιστικές περιοχές που ελέγχουν τη δραστηριότητά τους. Οι Kamringa και Craig (2010) έχουν περιγράψει πώς αυτές οι περιοχές αλληλεπιδρούν με συν-συνοδούς πρωτεΐνες, επιτρέποντας τη λεπτή ρύθμιση της λειτουργίας τους. Για παράδειγμα, η αλληλεπίδραση της HSP70 με τις πρωτεΐνες J-domain είναι κρίσιμη για την καθοδήγηση της δραστηριότητάς της προς συγκεκριμένα υποστρώματα.

### **1.2.1. Οικογένειες HSPs**

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) συγκροτούν μια εκτεταμένη υπεροικογένεια μοριακών συνοδών που ταξινομούνται σε διακριτές οικογένειες με βάση το μοριακό τους βάρος και τα λειτουργικά τους χαρακτηριστικά. Αυτή η ταξινόμηση, που αρχικά προτάθηκε από τους Lindquist και Craig (1988), έχει εξελιχθεί σημαντικά καθώς νέα δεδομένα έχουν προστεθεί στην κατανόησή μας για αυτές τις πρωτεΐνες.

Η οικογένεια HSP100 (HSPH) αποτελείται από μεγάλες πρωτεΐνες με μοριακό βάρος 100-110 kDa. Όπως έδειξαν οι Glover και Lindquist (1998), τα μέλη αυτής της οικογένειας διαθέτουν μοναδική ικανότητα να διαλύουν πρωτεϊνικά συσσωματώματα. Χαρακτηρίζονται από την παρουσία δύο περιοχών δέσμευσης και υδρόλυσης ATP (NBD1 και NBD2) που οργανώνονται σε μια διάταξη τύπου δακτυλίου. Η ClpB, ένα καλά μελετημένο μέλος αυτής της οικογένειας, συνεργάζεται με την HSP70 για την αποσυσσώματωση και επαναδίπλωση πρωτεϊνών μετά από ακραίο στρες.

Η οικογένεια HSP90 (HSPC) περιλαμβάνει ιδιαίτερα συντηρημένες πρωτεΐνες που αποτελούν το 1-2% των συνολικών κυτταρικών πρωτεϊνών υπό φυσιολογικές συνθήκες. Οι Pearl και Prodromou (2006) έχουν χαρακτηρίσει λεπτομερώς τη δομή τους, η οποία περιλαμβάνει μια N-τελική περιοχή δέσμευσης ATP, μια μεσαία περιοχή που συμμετέχει στην αναγνώριση υποστρώματος, και μια C-τελική περιοχή διμερισμού. Η HSP90 είναι απαραίτητη για τη σταθεροποίηση και ενεργοποίηση πολλών πρωτεϊνών σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων κινασών και μεταγραφικών παραγόντων.

Η οικογένεια HSP70 (HSPA) είναι η πιο καλά μελετημένη και εξελικτικά συντηρημένη ομάδα. Σύμφωνα με τους Mayer και Bukau (2005), τα μέλη της διαθέτουν μια N-τελική περιοχή ATPάσης και μια C-τελική περιοχή δέσμευσης υποστρώματος. Η λειτουργία τους εξαρτάται από τον κύκλο δέσμευσης και υδρόλυσης ATP, που ρυθμίζεται από συν-συνοδούς πρωτεΐνες. Η HSP70 είναι ουσιώδης για την αναδίπλωση νεοσυντιθέμενων πρωτεϊνών και την προστασία από στρες.

Η οικογένεια HSP60 (HSPD), γνωστή και ως σαπερονίνες, παρουσιάζει μοναδική αρχιτεκτονική. Οι Horwich και συνεργάτες (2007) έχουν αποκαλύψει ότι σχηματίζουν μεγάλα συμπλέγματα δύο επταμερών δακτυλίων που δημιουργούν έναν κεντρικό θάλαμο. Σε αυτόν το θάλαμο, οι μη αναδιπλωμένες πρωτεΐνες μπορούν να αποκτήσουν την τελική τους διαμόρφωση προστατευμένες από το κυτταροπλασματικό περιβάλλον.

Η οικογένεια HSP40 (DNAJ) λειτουργεί κυρίως ως συν-συνοδός της HSP70. Οι Kampinga και Craig (2010) έχουν περιγράψει πώς η χαρακτηριστική J-domain αυτών των πρωτεϊνών διεγείρει την ATPάση δραστηριότητα της HSP70, ρυθμίζοντας έτσι την αλληλεπίδρασή της με υποστρώματα. Η ποικιλομορφία των HSP40 συμβάλλει στην εξειδίκευση της HSP70 για διαφορετικά υποστρώματα.

Οι μικρές HSPs (HSPB) αποτελούν την πιο ετερογενή ομάδα, με μοριακά βάρη μεταξύ 15-30 kDa. Χαρακτηρίζονται από την παρουσία μιας συντηρημένης α-κρυσταλλινικής περιοχής και την ικανότητα σχηματισμού μεγάλων ολιγομερών συμπλόκων. Οι McHaourab και συνεργάτες (2009) έχουν δείξει ότι λειτουργούν ως "κρατούσες" πρωτεΐνες, προλαμβάνοντας τη συσσωμάτωση μερικώς αποδιαταγμένων πρωτεϊνών.

Πίνακας 1 Ταξινόμηση και βασικά χαρακτηριστικά των οικογενειών HSP (μοριακά βάρη, εντόπιση, κύρια λειτουργία, ενδεικτικά μέλη). (Bukau B. et al., 2006).

| Οικογένεια | Μοριακό Βάρος (kDa) | Κυτταρική Εντόπιση             | Κύρια Λειτουργία               | Αντιπροσωπευτικά Μέλη   |
|------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| HSP100     | 100+                | Κυτταρόπλασμα, Χλωροπλάστες    | Πρωτεϊνική αποδιαμόρφωση       | ClpB, ClpX              |
| HSP90      | 85-90               | Κυτταρόπλασμα, ER              | Σταθεροποίηση client πρωτεϊνών | HSP90α, HSP90β, GRP94   |
| HSP70      | 66-78               | Κυτταρόπλασμα, Μιτοχόνδρια, ER | Αναδίπλωση πρωτεϊνών           | HSP70, HSC70, GRP78/BiP |
| HSP60      | 57-65               | Μιτοχόνδρια, Χλωροπλάστες      | Μεσοφιλική αναδίπλωση          | HSP60, cpn60            |
| HSP40      | 35-54               | Κυτταρόπλασμα, Πυρήνας         | Συν-συνόδος HSP70              | DnaJ, Hdj1, Hdj2        |
| sHSPs      | 12-43               | Κυτταρόπλασμα, Πυρήνας         | Προστασία από συσσωμάτωση      | HSP27, αB-κρυσταλλίνη   |

### 1.2.2. Μοριακή Δομή

Η μοριακή δομή των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) χαρακτηρίζεται από μια εξαιρετικά οργανωμένη διάταξη λειτουργικών περιοχών που είναι θεμελιώδεις για τη δράση τους ως μοριακοί συνοδοί. Οι Hartl και Hayer-Hartl (2009) έχουν παρουσιάσει μια ολοκληρωμένη ανάλυση αυτών των δομικών χαρακτηριστικών, αναδεικνύοντας πώς η αρχιτεκτονική κάθε οικογένειας HSPs εξυπηρετεί συγκεκριμένες λειτουργικές απαιτήσεις.

Η περιοχή δέσμευσης νουκλεοτιδίων (Nucleotide Binding Domain, NBD) αποτελεί ένα από τα πιο συντηρημένα χαρακτηριστικά των HSPs. Οι Pearl και Prodromou (2006) έχουν αποκαλύψει την κρυσταλλική δομή αυτής της περιοχής, δείχνοντας ότι οργανώνεται σε δύο λοβούς που σχηματίζουν μια βαθιά σχισμή όπου δεσμεύεται το ATP. Η υδρόλυση του ATP προκαλεί σημαντικές διαμορφωτικές αλλαγές που είναι απαραίτητες για τον κύκλο δέσμευσης και απελευθέρωσης των πρωτεϊνών-υποστρωμάτων.

Η περιοχή δέσμευσης υποστρώματος (Substrate Binding Domain, SBD) παρουσιάζει μεγαλύτερη ποικιλομορφία μεταξύ των διαφόρων HSPs. Οι Mayer και συνεργάτες (2011) έχουν περιγράψει λεπτομερώς τη δομή της SBD στην HSP70, η οποία αποτελείται από μια β-σάντουιτς υποπεριοχή που σχηματίζει μια βαθιά υδρόφοβη σχισμή για τη δέσμευση πεπτιδίων, και μια α-ελικοειδή "καπάκι" που ελέγχει την πρόσβαση στη θέση δέσμευσης.

Οι ρυθμιστικές περιοχές των HSPs παίζουν κρίσιμο ρόλο στον συντονισμό των διαφόρων λειτουργικών καταστάσεων. Οι Saibil (2013) έχει δείξει πώς αυτές οι περιοχές ελέγχουν την αλληλεπίδραση μεταξύ NBD και SBD, επιτρέποντας την εναλλαγή μεταξύ καταστάσεων υψηλής και χαμηλής συγγένειας για τα υποστρώματα. Αυτή η ρύθμιση είναι ιδιαίτερα σημαντική για την αποτελεσματική λειτουργία των HSPs ως μοριακών συνοδών.

Η δομική οργάνωση των HSPs περιλαμβάνει επίσης περιοχές ολιγομερισμού που επιτρέπουν το σχηματισμό λειτουργικών συμπλόκων. Οι Ali και συνεργάτες (2006) έχουν αναλύσει πώς η HSP90 σχηματίζει διμερή μέσω αλληλεπιδράσεων στην C-τελική της περιοχή, ενώ η HSP60 συγκροτεί πολύπλοκες δομές διπλού δακτυλίου που δημιουργούν ένα προστατευμένο περιβάλλον για την αναδίπλωση πρωτεϊνών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρουσία ευέλικτων συνδετικών περιοχών (linker regions) μεταξύ των κύριων δομικών στοιχείων. Οι Zhuravleva και Gierasch (2015) έχουν δείξει ότι αυτές οι περιοχές δεν είναι απλώς παθητικοί σύνδεσμοι, αλλά παίζουν ενεργό ρόλο στη μετάδοση αλλοστερικών σημάτων μεταξύ των διαφόρων περιοχών της πρωτεΐνης.

Η κρυσταλλογραφική ανάλυση των HSPs έχει επίσης αποκαλύψει την παρουσία συντηρημένων μοτίβων που είναι κρίσιμα για την αναγνώριση συν-συνοδών και ρυθμιστικών παραγόντων. Οι Kampinga και Craig (2010) έχουν χαρακτηρίσει τα μοτίβα αυτά και έχουν εξηγήσει πώς συμβάλλουν στην εξειδίκευση και ρύθμιση της δράσης των HSPs.

### **1.2.3. Εξελικτική Συντήρηση**

Η εξελικτική συντήρηση των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) αποτελεί ένα από τα πιο αξιοσημείωτα παραδείγματα διατήρησης δομής και λειτουργίας στη μοριακή εξέλιξη. Οι Lindquist και Craig (1988) ήταν από τους πρώτους που ανέδειξαν το εξαιρετικό επίπεδο συντήρησης αυτών των πρωτεϊνών από τα βακτήρια μέχρι τον άνθρωπο, υποδεικνύοντας τον θεμελιώδη ρόλο τους στην κυτταρική επιβίωση.

Η μελέτη των αλληλουχιών των HSPs από διαφορετικούς οργανισμούς έχει αποκαλύψει εντυπωσιακά επίπεδα ομολογίας. Οι Gupta και συνεργάτες (1994) έδειξαν ότι η HSP70 παρουσιάζει περισσότερο από 50% ταυτότητα αλληλουχίας μεταξύ *E. coli* και ανθρώπου, ένα από τα υψηλότερα ποσοστά συντήρησης που έχουν παρατηρηθεί

για οποιαδήποτε πρωτεΐνη. Αυτή η συντήρηση είναι ιδιαίτερα έντονη στις περιοχές που είναι κρίσιμες για τη λειτουργία των πρωτεϊνών, όπως η περιοχή δέσμευσης ATP και η περιοχή αναγνώρισης υποστρώματος.

Η εξελικτική ανάλυση της HSP90 από τους Buchner και συνεργάτες (2019) αποκάλυψε ότι συγκεκριμένα δομικά στοιχεία έχουν διατηρηθεί αναλλοίωτα για περισσότερα από δύο δισεκατομμύρια χρόνια. Αυτή η συντήρηση δεν περιορίζεται μόνο στην πρωτοταγή δομή, αλλά επεκτείνεται και στους μηχανισμούς ρύθμισης της λειτουργίας τους. Οι θέσεις φωσφορυλίωσης, οι περιοχές αλληλεπίδρασης με συν-συνοδούς, και τα μοτίβα διμερισμού παρουσιάζουν εξαιρετική συντήρηση σε όλο το εύρος της εξελικτικής κλίμακας.

Η μελέτη των μικρών HSPs από τους McHaourab και συνεργάτες (2009) έδειξε ότι, παρά τη σχετικά χαμηλότερη συντήρηση της συνολικής αλληλουχίας τους, η ακρυσταλλινική περιοχή παραμένει εξαιρετικά συντηρημένη. Αυτό υποδηλώνει ότι η εξελικτική πίεση διατηρεί συγκεκριμένες λειτουργικές περιοχές, ενώ επιτρέπει μεγαλύτερη ευελιξία σε άλλα τμήματα των πρωτεϊνών.

Οι Powers και Balch (2013) έχουν προτείνει ότι η υψηλή συντήρηση των HSPs οφείλεται στον κεντρικό τους ρόλο στη διατήρηση της πρωτεϊνικής ομοιόστασης. Η ικανότητά τους να αναγνωρίζουν και να σταθεροποιούν μη σωστά αναδιπλωμένες πρωτεΐνες αποτελεί μια θεμελιώδη κυτταρική λειτουργία που δεν μπορεί να υποκατασταθεί από άλλους μηχανισμούς.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συντήρηση των μηχανισμών ρύθμισης της έκφρασης των HSPs. Οι Morimoto και συνεργάτες (2012) έχουν δείξει ότι οι παράγοντες μεταγραφής θερμικού σοκ (HSFs) και τα στοιχεία απόκρισης στο θερμικό σοκ (HSEs) είναι εξίσου συντηρημένα όσο και οι ίδιες οι HSPs. Αυτό υποδηλώνει ότι όχι μόνο οι πρωτεΐνες, αλλά και ολόκληρο το ρυθμιστικό δίκτυο έχει διατηρηθεί κατά την εξέλιξη.

Οι σύγχρονες φυλογενετικές αναλύσεις από τους Kampinga και συνεργάτες (2019) έχουν αποκαλύψει ότι η διαφοροποίηση των HSPs σε διακριτές οικογένειες συνέβη πολύ νωρίς στην εξέλιξη, πιθανότατα πριν από τον διαχωρισμό προκαρυωτών και ευκαρυωτών. Αυτό υποδηλώνει ότι η εξειδίκευση των διαφόρων οικογενειών HSPs για συγκεκριμένες λειτουργίες αποτέλεσε ένα πρώιμο εξελικτικό γεγονός.

### 1.3.Βιολογικός Ρόλος

Ο βιολογικός ρόλος των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) εκτείνεται πολύ πέρα από την αρχική τους ταυτοποίηση ως πρωτεΐνες απόκρισης στο στρες. Τα τελευταία χρόνια, εκτεταμένες έρευνες έχουν αποκαλύψει ότι οι HSPs διαδραματίζουν θεμελιώδεις ρόλους σε πολλαπλές κυτταρικές διεργασίες, τόσο υπό φυσιολογικές συνθήκες όσο και σε καταστάσεις στρες.

Οι Hartl και Hayer-Hartl (2002) έδειξαν ότι οι HSPs λειτουργούν πρωτίστως ως μοριακοί συνοδοί, διασφαλίζοντας την ορθή αναδίπλωση των πρωτεϊνών. Αυτός ο ρόλος είναι ιδιαίτερα κρίσιμος κατά τη διάρκεια της πρωτεϊνόςύνθεσης, όπου οι νεοσυντιθέμενες πολυπεπτιδικές αλυσίδες πρέπει να αποκτήσουν τη σωστή τρισδιάστατη δομή τους. Οι HSPs αναγνωρίζουν τις υδρόφοβες περιοχές που εκτίθενται κατά τη σύνθεση και καθοδηγούν την αναδιπλωτική διαδικασία, αποτρέποντας λανθασμένες αλληλεπιδράσεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε συσσωμάτωση.

Εξίσου σημαντικός είναι ο ρόλος των HSPs στην προστασία των κυττάρων από διάφορες μορφές στρες. Οι Morimoto και συνεργάτες (2008) απέδειξαν ότι υπό συνθήκες στρες, οι HSPs εμποδίζουν τη συσσώρευση κατεστραμμένων πρωτεϊνών και βοηθούν στην επαναδίπλωση εκείνων που έχουν χάσει τη φυσική τους διαμόρφωση. **Πρωτοποριακές μελέτες κατέδειξαν τον προστατευτικό ρόλο της HSP70 σε διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν την ανθρώπινη HSP70. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση στην ανάκαμψη της μυοκαρδιακής λειτουργίας μετά από ισχαιμία–επαναιμάτωση (Plumier et al., 1995).**

Η έρευνα των Bukau και συνεργατών (2006) αποκάλυψε ότι οι HSPs παίζουν επίσης κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της πρωτεϊνικής ομοιόστασης. Λειτουργούν ως μέρος ενός πολύπλοκου δικτύου ποιοτικού ελέγχου που περιλαμβάνει το σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος και τα λυσοσώματα. Συγκεκριμένα, οι HSPs συμμετέχουν στην αναγνώριση και στόχευση των μη επιδιορθώσιμων πρωτεϊνών για αποικοδόμηση, εμποδίζοντας έτσι τη συσσώρευσή τους στο κύτταρο.

Μια άλλη σημαντική λειτουργία των HSPs, που αναδείχθηκε από τους Lindquist και Craig (2009), είναι η συμμετοχή τους στη μεταφορά πρωτεϊνών μεταξύ διαφορετικών κυτταρικών διαμερισμάτων. Οι HSPs βοηθούν στη διατήρηση των

πρωτεϊνών σε μια μεταφορά-ικανή κατάσταση και συνεργάζονται με τα συστήματα μεταφοράς των μεμβρανών για να διασφαλίσουν την ορθή στόχευση και μετατόπιση των πρωτεϊνών.

Επιπλέον, οι Calderwood και συνεργάτες (2007) έχουν δείξει ότι οι HSPs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής σηματοδότησης. Συγκεκριμένα, η HSP90 είναι απαραίτητη για τη σταθεροποίηση και λειτουργία πολλών κινασών και μεταγραφικών παραγόντων που εμπλέκονται σε σηματοδοτικά μονοπάτια κρίσιμα για την κυτταρική επιβίωση και ανάπτυξη.

Τέλος, πρόσφατες μελέτες από τους Kampinga και συνεργάτες (2015) έχουν αναδείξει το ρόλο των HSPs στην ανοσολογική απόκριση και τη φλεγμονή. Οι εξωκυττάρειες HSPs μπορούν να λειτουργήσουν ως σήματα κινδύνου για το ανοσοποιητικό σύστημα και να συμμετέχουν στην ενεργοποίηση τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσίας.

### **1.3.1. Μοριακοί Συνοδοί**

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) αποτελούν την κύρια οικογένεια των μοριακών συνοδών στα κύτταρα. Ο ρόλος τους ως μοριακοί συνοδοί, που αρχικά περιγράφηκε από τους Ellis και Hemmingsen (1989), έχει αποδειχθεί θεμελιώδης για την κυτταρική λειτουργία. Αυτές οι πρωτεΐνες έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν, να δεσμεύουν και να διευκολύνουν την αναδίπλωση άλλων πρωτεϊνών χωρίς να αποτελούν μέρος της τελικής τους δομής.

Οι Hartl και συνεργάτες (2011) έχουν χαρακτηρίσει λεπτομερώς το μηχανισμό με τον οποίο οι HSPs λειτουργούν ως μοριακοί συνοδοί. Η διαδικασία ξεκινά με την αναγνώριση υδρόφοβων περιοχών στις πρωτεΐνες-υποστρώματα, οι οποίες κανονικά θα έπρεπε να βρίσκονται στο εσωτερικό της σωστά αναδιπλωμένης πρωτεΐνης. Η αναγνώριση αυτή πραγματοποιείται μέσω εξειδικευμένων περιοχών δέσμευσης υποστρώματος που διαθέτουν οι HSPs.

Η πραγματική σημασία της λειτουργίας των HSPs ως μοριακών συνοδών κατέστη ιδιαίτερα εμφανής μέσω των πειραματικών μελετών με διαγονιδιακά ποντίκια. **Η HSP70 έχει αποδειχθεί ότι παίζει προστατευτικό ρόλο έναντι της ισχαιμικής βλάβης. Σε διαγονιδιακά ποντίκια που υπερέκφραζαν την ανθρώπινη HSP70 παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της ανάκαμψης της καρδιακής λειτουργίας,**

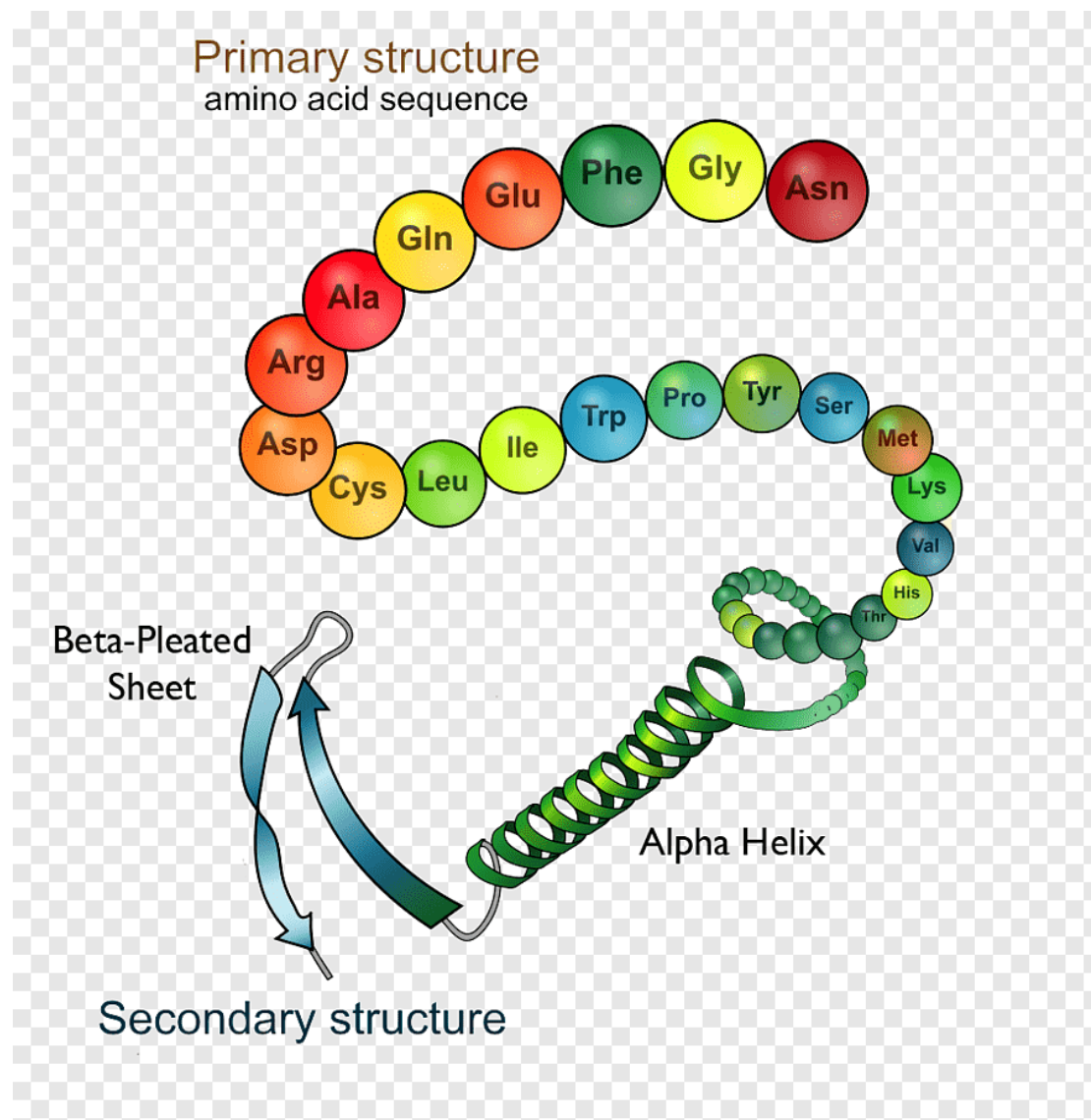
**καταδεικνύοντας τον καθοριστικό ρόλο της ως μοριακού συνοδού in vivo (Plumier et al., 1995).** Η λειτουργία των μοριακών συνοδών εξαρτάται άμεσα από την υδρόλυση ATP, όπως έχουν δείξει οι Bukau και Horwich (1998). Ο κύκλος δέσμευσης και απελευθέρωσης του υποστρώματος ρυθμίζεται από την εναλλαγή μεταξύ των καταστάσεων δέσμευσης ATP και ADP. Στην κατάσταση ATP, οι HSPs παρουσιάζουν χαμηλή συγγένεια για τα υποστρώματά τους, ενώ στην κατάσταση ADP η συγγένεια αυξάνεται σημαντικά.

Η αποτελεσματικότητα των HSPs ως μοριακών συνοδών ενισχύεται σημαντικά από τη συνεργασία τους με συν-συνοδούς πρωτεΐνες. Οι Kampinga και Craig (2010) έχουν περιγράψει πώς οι πρωτεΐνες J-domain (HSP40) ρυθμίζουν τον κύκλο ATP της HSP70, κατευθύνοντας τη δραστηριότητά της προς συγκεκριμένα υποστρώματα. Αυτή η συνεργασία επιτρέπει την εξειδικευμένη αναγνώριση και επεξεργασία διαφορετικών τύπων υποστρωμάτων.

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος των HSPs στην αναδίπλωση νεοσυντιθέμενων πρωτεϊνών. Οι Frydman και συνεργάτες (1994) έχουν δείξει ότι οι μοριακοί συνοδοί αλληλεπιδρούν με τις αναδυόμενες πολυπεπτιδικές αλυσίδες καθώς αυτές συντίθενται στα ριβοσώματα. Αυτή η έγκαιρη παρέμβαση είναι κρίσιμη για την πρόληψη λανθασμένων αλληλεπιδράσεων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε συσσωμάτωση.

Οι μοριακοί συνοδοί διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην επαναδίπλωση πρωτεϊνών που έχουν χάσει τη δομή τους λόγω στρες. Οι Mayer και Bukau (2005) έχουν περιγράψει πώς οι HSPs αναγνωρίζουν και δεσμεύουν μετουσιωμένες πρωτεΐνες, παρέχοντας τους την ευκαιρία να επαναδιπλωθούν σωστά. Αυτή η λειτουργία είναι ιδιαίτερα σημαντική υπό συνθήκες κυτταρικού στρες, όπου πολλές πρωτεΐνες κινδυνεύουν να χάσουν τη λειτουργική τους δομή.

### **1.3.2. Πρωτεϊνική Αναδίπλωση**



Εικόνα 3

Η πρωτεϊνική αναδίπλωση αποτελεί μια από τις πιο θεμελιώδεις διεργασίες στα βιολογικά συστήματα, και οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην καθοδήγηση και ρύθμιση αυτής της διαδικασίας. Οι Hartl και Hayer-Hartl (2002) έχουν παρουσιάσει μια ολοκληρωμένη ανάλυση του τρόπου με τον οποίο οι HSPs συμμετέχουν στην αναδίπλωση των πρωτεϊνών τόσο κατά τη σύνθεσή τους όσο και μετά από στρες.

Κατά τη διάρκεια της πρωτεϊνικής σύνθεσης, η νεοσυντιθέμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα πρέπει να αποκτήσει τη σωστή τρισδιάστατη δομή της. Οι Frydman και συνεργάτες (1994) έχουν δείξει ότι οι HSPs, ιδιαίτερα η HSP70 και η HSP40, αλληλεπιδρούν με τις αναδυόμενες πολυπεπτιδικές αλυσίδες καθώς αυτές εξέρχονται

από το ριβόσωμα. Αυτή η πρώιμη αλληλεπίδραση είναι κρίσιμη για την αποφυγή λανθασμένων διαμορφώσεων και συσσωματώσεων.

Η σημασία της HSP70 στην πρωτεϊνική αναδίπλωση αναδείχθηκε ιδιαίτερα μέσω των εργασιών με διαγονιδιακά μοντέλα. **Η δημιουργία διαγονιδιακών ποντικών που υπερεκφράζουν την ανθρώπινη HSP70 κατέδειξε πρακτικά τη σημασία αυτής της πρωτεΐνης στην κυτταρική προστασία. Ακολούθως, τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν ότι η συστατική έκφραση της HSP70 παρέχει καρδιοπροστασία και ενισχύει την ανάκαμψη των φωσφορικών ενώσεων υψηλής ενέργειας μετά από ισχαιμική βλάβη (Radford et al., 1996).** Η διαδικασία της πρωτεϊνικής αναδίπλωσης με τη βοήθεια των HSPs ακολουθεί ένα συγκεκριμένο μηχανισμό, όπως έχουν περιγράψει οι Bukau και συνεργάτες (2006). Αρχικά, οι HSPs αναγνωρίζουν και δεσμεύουν υδρόφοβες περιοχές στην πολυπεπτιδική αλυσίδα. Η δέσμευση αυτή εξαρτάται από ATP και ρυθμίζεται από συν-συνοδούς πρωτεΐνες που καθορίζουν την εξειδίκευση και την αποτελεσματικότητα της διαδικασίας.

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της HSP60 στην πρωτεϊνική αναδίπλωση. Οι Horwich και συνεργάτες (2007) έχουν αποκαλύψει ότι η HSP60 σχηματίζει ένα μεγάλο σύμπλοκο που μοιάζει με κλωβό, μέσα στον οποίο οι πρωτεΐνες μπορούν να αναδιπλωθούν προστατευμένες από το πολύπλοκο κυτταροπλασματικό περιβάλλον. Αυτός ο μηχανισμός είναι ιδιαίτερα σημαντικός για πρωτεΐνες που τείνουν να συσσωματώνονται κατά την αναδίπλωσή τους.

Οι Mayer και Bukau (2005) έχουν επίσης δείξει ότι οι HSPs παίζουν κρίσιμο ρόλο στην επαναδίπλωση πρωτεϊνών που έχουν χάσει τη δομή τους λόγω στρες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι HSPs λειτουργούν μέσω ενός κύκλου δέσμευσης και απελευθέρωσης του υποστρώματος που εξαρτάται από ATP, παρέχοντας πολλαπλές ευκαιρίες στην πρωτεΐνη να αποκτήσει τη σωστή της διαμόρφωση.

Η πρόσφατη έρευνα των Kim και συνεργατών (2013) έχει αποκαλύψει ότι οι HSPs συνεργάζονται σε ένα πολύπλοκο δίκτυο για να διασφαλίσουν την αποτελεσματική πρωτεϊνική αναδίπλωση. Για παράδειγμα, η HSP70 συχνά συνεργάζεται με την HSP90 σε μια αλληλουχία γεγονότων που επιτρέπει τη σταδιακή ωρίμανση πολύπλοκων πρωτεϊνικών συμπλόκων.

Ιδιαίτερη σημασία έχει η ανακάλυψη των Saibil (2013) σχετικά με το ρόλο των μικρών HSPs στην πρωτεϊνική αναδίπλωση. Αυτές οι πρωτεΐνες λειτουργούν ως ένα

πρώτο επίπεδο άμυνας, δεσμεύοντας μερικώς αποδιαταγμένες πρωτεΐνες και διατηρώντας τις σε μια κατάσταση ικανή για επαναδίπλωση από άλλους μοριακούς συνοδούς.

### 1.3.3. Κυτταρική Απόκριση στο Στρες

Η κυτταρική απόκριση στο στρες αποτελεί έναν εξαιρετικά συντηρημένο μηχανισμό προστασίας που είναι θεμελιώδης για την επιβίωση των κυττάρων. Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο σε αυτή την απόκριση, όπως έχουν δείξει οι Morimoto και συνεργάτες (2011) σε εκτεταμένες μελέτες τους.

Η απόκριση στο στρες ξεκινά με την ανίχνευση διαφόρων στρεσογόνων ερεθισμάτων. Οι Richter και συνεργάτες (2010) έχουν αποδείξει ότι οι HSPs μπορούν να ενεργοποιηθούν από ένα ευρύ φάσμα παραγόντων στρες, συμπεριλαμβανομένων της θερμότητας, του οξειδωτικού στρες, των βαρέων μετάλλων, και της υποξίας. Η ενεργοποίηση αυτή ρυθμίζεται κυρίως σε μεταγραφικό επίπεδο μέσω των παραγόντων θερμικού σοκ (HSFs).

Η κλινική σημασία των HSPs στην απόκριση στο στρες έγινε ιδιαίτερα εμφανής μέσω των μελετών καρδιοπροστασίας. **Σε διαγονιδιακά ποντίκια που εκφράζουν τη συστατική ανθρώπινη HSP70 παρατηρήθηκε ανθεκτικότητα των ιπποκάμπιων νευρώνων στην ισχαιμική βλάβη, γεγονός που αποτέλεσε σημαντική απόδειξη για τη νευροπροστατευτική δράση της HSP70 in vivo (Kelly et al., 2001).**

Οι Akerfelt και συνεργάτες (2010) έχουν περιγράψει λεπτομερώς το μηχανισμό ενεργοποίησης των HSFs. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι HSFs διατηρούνται ανενεργοί μέσω της σύνδεσής τους με HSPs. Όταν το κύτταρο εκτίθεται σε στρες, οι HSPs απελευθερώνονται από τους HSFs για να αντιμετωπίσουν τις κατεστραμμένες πρωτεΐνες, επιτρέποντας στους HSFs να ενεργοποιηθούν και να επάγουν την έκφραση περισσότερων HSPs.

Η ταχεία επαγωγή των HSPs είναι κρίσιμη για την προστασία του κυττάρου. Οι Bukau και Horwich (2006) έχουν δείξει ότι οι επαγόμενες HSPs έχουν πολλαπλούς προστατευτικούς ρόλους: προλαμβάνουν την περαιτέρω συσσωμάτωση κατεστραμμένων πρωτεϊνών, βοηθούν στην επαναδίπλωση μετουσιωμένων πρωτεϊνών, και διευκολύνουν την αποικοδόμηση των μη επιδιορθώσιμων πρωτεϊνών.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η ανακάλυψη των Kampinga και Craig (2010) σχετικά με το ρόλο των διαφορετικών HSP οικογενειών στην απόκριση στο στρες. Κάθε οικογένεια έχει εξειδικευμένες λειτουργίες: η HSP70 και η HSP40 συνεργάζονται στην αναδίπλωση πρωτεϊνών, η HSP90 σταθεροποιεί σηματοδοτικές πρωτεΐνες, ενώ οι μικρές HSPs δρουν ως πρώτη γραμμή άμυνας εμποδίζοντας την πρωτεϊνική συσσώματωση.

Οι Vabulas και συνεργάτες (2010) έχουν επίσης αναδείξει το ρόλο των HSPs στη μακροπρόθεσμη προσαρμογή στο στρες. Πέρα από την άμεση προστατευτική τους δράση, οι HSPs συμβάλλουν στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε μελλοντικά στρεσογόνα ερεθίσματα, ένα φαινόμενο γνωστό ως θερμοανθεκτικότητα.

Επιπλέον, οι πρόσφατες μελέτες των Young και συνεργατών (2013) έχουν αποκαλύψει ότι οι HSPs συμμετέχουν στη ρύθμιση της απόπτωσης κατά τη διάρκεια του στρες. Συγκεκριμένα, οι HSPs μπορούν να αναστείλουν τόσο το εσωτερικό όσο και το εξωτερικό μονοπάτι της απόπτωσης, παρέχοντας στα κύτταρα χρόνο να ανακάμψουν από παροδικό στρες.

Η έρευνα των Anckar και Sistonen (2011) έχει επίσης αποκαλύψει τη σύνδεση μεταξύ της απόκρισης στο στρες και άλλων κυτταρικών διεργασιών. Οι HSPs επηρεάζουν τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, τον μεταβολισμό, και τη γονιδιακή έκφραση, συντονίζοντας μια ολοκληρωμένη κυτταρική απόκριση στο στρες.

#### **1.3.4. Ομοιόσταση Πρωτεϊνών**

Η πρωτεϊνική ομοιόσταση, ή πρωτεόσταση, αποτελεί μια θεμελιώδη διεργασία για την κυτταρική επιβίωση και λειτουργία. Οι Balch και συνεργάτες (2008) έχουν αναδείξει πώς οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) αποτελούν κεντρικούς ρυθμιστές αυτής της διαδικασίας, συμβάλλοντας στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ πρωτεϊνικής σύνθεσης, αναδίπλωσης και αποικοδόμησης.

Η σημασία της HSP70 στην πρωτεϊνική ομοιόσταση αναδείχθηκε ιδιαίτερα μέσω των κλινικά σχετικών μελετών. **Ο προστατευτικός ρόλος της HSP70 έναντι της καρδιοτοξικότητας της δοξορουβικίνης έχει αναδειχθεί σε μελέτες με διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν την ανθρώπινη HSP70. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η HSP70 ρυθμίζει την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας που προκαλείται από τη δοξορουβικίνη, υπογραμμίζοντας τον κρίσιμο ρόλο της στη**

**διατήρηση της πρωτεϊνικής ομοιόστασης υπό συνθήκες φαρμακολογικού στρες (Naka et al., 2014).** Οι HSPs συμβάλλουν στην πρωτεϊνική ομοιόσταση μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Οι Hartl και συνεργάτες (2011) έχουν περιγράψει πώς οι HSPs ασκούν ποιοτικό έλεγχο στις νεοσυντιθέμενες πρωτεΐνες, διασφαλίζοντας την ορθή τους αναδίπλωση. Αυτή η διαδικασία είναι κρίσιμη καθώς οι νεοσυντιθέμενες πρωτεΐνες είναι ιδιαίτερα ευάλωτες σε λανθασμένη αναδίπλωση και συσσωμάτωση.

Η μελέτη των Cuervo και Wong (2014) έχει αποκαλύψει ότι οι HSPs διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση και διαχείριση κατεστραμμένων πρωτεϊνών. Όταν εντοπίζουν μια πρωτεΐνη που έχει χάσει τη φυσιολογική της διαμόρφωση, οι HSPs αρχικά προσπαθούν να την επαναδιπλώσουν. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, καθοδηγούν την πρωτεΐνη προς τα συστήματα αποικοδόμησης του κυττάρου.

**Η κλινική σημασία της HSP70 αναδείχθηκε μέσα από μελέτες που εξέτασαν την αυξημένη έκφραση της επαγόμενης HSP70 (HSP70A1A) σε ορό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και τον προστατευτικό της ρόλο έναντι της δοξορουβικίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η HSP70 όχι μόνο αυξάνεται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά ασκεί και προστατευτική δράση, υποδεικνύοντας τον κεντρικό της ρόλο στη διατήρηση της καρδιακής πρωτεϊνικής ομοιόστασης (Zerikiotis et al., 2019).**

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η συνεργασία των HSPs με το σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος, όπως έχουν δείξει οι Kriegenburg και συνεργάτες (2012). Οι HSPs συμμετέχουν στην αναγνώριση των πρωτεϊνών που πρέπει να αποικοδομηθούν και διευκολύνουν τη μεταφορά τους στο πρωτεάσωμα. Αυτή η διαδικασία είναι κρίσιμη για την απομάκρυνση των μη λειτουργικών ή δυνητικά επιβλαβών πρωτεϊνών από το κύτταρο.

Οι Powers και Balch (2013) έχουν επίσης αναδείξει το ρόλο των HSPs στη ρύθμιση της συνολικής πρωτεϊνικής έκφρασης. Μέσω της αλληλεπίδρασής τους με μεταγραφικούς παράγοντες και ρυθμιστές της μετάφρασης, οι HSPs μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα σύνθεσης νέων πρωτεϊνών, προσαρμόζοντάς τα στις τρέχουσες ανάγκες του κυττάρου.

Η έρευνα των Morimoto και συνεργατών (2015) έχει αποκαλύψει πώς οι HSPs συντονίζουν τη λειτουργία διαφόρων κυτταρικών διαμερισμάτων για τη διατήρηση της

πρωτεϊνικής ομοιόστασης. Διαφορετικές HSPs εξειδικεύονται σε συγκεκριμένα διαμερίσματα, όπως το κυτταρόπλασμα, τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο, διασφαλίζοντας την τοπική πρωτεϊνική ομοιόσταση.

Σημαντική είναι επίσης η συμβολή των HSPs στην προσαρμογή του πρωτεώματος σε μεταβαλλόμενες συνθήκες. Οι Kim και συνεργάτες (2013) έχουν δείξει ότι οι HSPs βοηθούν τα κύτταρα να προσαρμόζουν το πρωτέωμά τους σε απόκριση σε περιβαλλοντικές αλλαγές, στρες ή αναπτυξιακά σήματα.

Η διαταραχή της πρωτεϊνικής ομοιόστασης και της λειτουργίας των HSPs έχει συσχετιστεί με πολλές παθολογικές καταστάσεις. Οι Hipp και συνεργάτες (2019) έχουν τεκμηριώσει πώς η εξασθένηση της πρωτεόστασης συμβάλλει στην ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών ασθενειών, καρκίνου και διαταραχών που σχετίζονται με τη γήρανση.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β: ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

### **2.1.Βασικές Αρχές Αυτοανοσίας**

Οι βασικές αρχές της αυτοανοσίας αντιπροσωπεύουν τους θεμελιώδεις μηχανισμούς μέσω των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα χάνει την ικανότητά του να διακρίνει μεταξύ "εαυτού" και "μη εαυτού", οδηγώντας στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων. Η κατανόηση αυτών των αρχών έχει εξελιχθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, χάρη στις προόδους στη μοριακή και κυτταρική ανοσολογία.

Η ανοσολογική ανοχή, όπως περιγράφουν οι Bluestone και συνεργάτες (2017), αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της φυσιολογικής ανοσολογικής λειτουργίας. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει πολύπλοκους μηχανισμούς που αναπτύσσονται τόσο στον θύμο αδένα (κεντρική ανοχή) όσο και στην περιφέρεια (περιφερική ανοχή). Οι Klein και συνεργάτες (2014) έχουν αναδείξει τους μοριακούς μηχανισμούς που ρυθμίζουν την επιλογή των T-κυττάρων στον θύμο, μια διαδικασία κρίσιμη για την πρόληψη της αυτοανοσίας.

Η διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής μπορεί να συμβεί σε πολλαπλά επίπεδα. Οι Sakaguchi και συνεργάτες (2020) έχουν δείξει πώς η δυσλειτουργία των ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs) αποτελεί κεντρικό μηχανισμό στην ανάπτυξη αυτοανοσίας. Τα

Tregs, που χαρακτηρίζονται από την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα FOXP3, είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της ανοσολογικής ομοιόστασης.

Οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αυτοανοσία, όπως έχουν τεκμηριώσει οι Marson και συνεργάτες (2015). Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στους πολυμορφισμούς των γονιδίων του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (MHC) και σε γονίδια που ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν αναδειχθεί ως κρίσιμοι διαμεσολαβητές της αυτοανοσίας. Οι Belkaid και Hand (2019) έχουν δείξει πώς αλλαγές στο μικροβίωμα μπορούν να επηρεάσουν την ανοσολογική ανοχή. Επιπλέον, η μελέτη των Ramos-Casals και συνεργατών (2021) έχει συσχετίσει περιβαλλοντικούς ρύπους και διατροφικούς παράγοντες με την αύξηση της συχνότητας αυτοάνοσων νοσημάτων.

### **2.1.1. Ανοσολογική Ανοχή**

Η ανοσολογική ανοχή αποτελεί έναν θεμελιώδη μηχανισμό του ανοσοποιητικού συστήματος που επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ "εαυτού" και "μη εαυτού", αποτρέποντας την ανάπτυξη αυτοάνοσων αποκρίσεων. Σύμφωνα με τους Klein και συνεργάτες (2019), η ανοσολογική ανοχή είναι το αποτέλεσμα πολύπλοκων διεργασιών που λαμβάνουν χώρα τόσο κατά την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος όσο και κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής.

Η κεντρική ανοχή, που αναπτύσσεται στον θύμο αδένα για τα T-λεμφοκύτταρα και στον μυελό των οστών για τα B-λεμφοκύτταρα, αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι της αυτοανοσίας. Οι Anderson και Takahama (2016) έχουν περιγράψει λεπτομερώς πώς τα αναπτυσσόμενα T-κύτταρα υπόκεινται σε θετική και αρνητική επιλογή στον θύμο. Κατά τη θετική επιλογή, επιβιώνουν μόνο τα κύτταρα που αναγνωρίζουν με μέτρια συγγένεια τα μόρια του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (MHC), ενώ κατά την αρνητική επιλογή απομακρύνονται τα κύτταρα που αντιδρούν ισχυρά με αυτοαντιγόνα.

Ο μηχανισμός της κεντρικής ανοχής εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη δράση του μεταγραφικού παράγοντα AIRE (AutoImmune REgulator). Οι Mathis και Benoist (2018) έχουν δείξει ότι ο AIRE είναι απαραίτητος για την έκφραση ιστοειδικών αντιγόνων στον θύμο, επιτρέποντας την απαλοιφή αυτοδραστικών T-κυττάρων.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο AIRE οδηγούν στο σύνδρομο APECED, μια σοβαρή πολυσυστηματική αυτοάνοση διαταραχή.

Η περιφερική ανοχή αποτελεί ένα δεύτερο επίπεδο προστασίας και περιλαμβάνει πολλαπλούς μηχανισμούς. Οι Sakaguchi και συνεργάτες (2020) έχουν αναδείξει τον κεντρικό ρόλο των ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs) στη διατήρηση της περιφερικής ανοχής. Τα Tregs, που χαρακτηρίζονται από την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα FOXP3, καταστέλλουν τη δράση αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής ανοσοκατασταλτικών κυτταροκινών.

Οι μηχανισμοί της περιφερικής ανοχής περιλαμβάνουν επίσης την ανεργία και την ανοσολογική άγνοια. Οι Mueller και συνεργάτες (2017) έχουν περιγράψει πώς τα αυτοδραστικά λεμφοκύτταρα μπορούν να καταστούν ανεργικά όταν συναντούν το αντιγόνο τους χωρίς επαρκή συνδιέγερση. Επιπλέον, ορισμένα αυτοαντιγόνα παραμένουν φυσικά διαχωρισμένα από το ανοσοποιητικό σύστημα, ένα φαινόμενο γνωστό ως ανοσολογική άγνοια.

Πρόσφατες μελέτες από τους Chen και Mempel (2021) έχουν αναδείξει τη σημασία των δενδριτικών κυττάρων στη διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής. Τα δενδριτικά κύτταρα, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, μπορούν να επάγουν την ανάπτυξη ρυθμιστικών T-κυττάρων και να προωθήσουν την ανοχή έναντι αθώων αντιγόνων.

### **2.1.2. Μηχανισμοί Διάσπασης Ανοχής**

Η διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής αποτελεί ένα πολύπλοκο φαινόμενο που βρίσκεται στο επίκεντρο της παθογένεσης των αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι Goodnow και συνεργάτες (2015) έχουν αναδείξει ότι αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει πολλαπλούς μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς που μπορούν να διαταράξουν τόσο την κεντρική όσο και την περιφερική ανοχή.

Στο επίπεδο της κεντρικής ανοχής, οι Kyewski και Klein (2016) έχουν περιγράψει πώς ελαττώματα στη διαδικασία της αρνητικής επιλογής στον θύμο μπορούν να οδηγήσουν στην επιβίωση αυτοδραστικών T-λεμφοκυττάρων. Συγκεκριμένα, μεταλλάξεις στο γονίδιο AIRE επηρεάζουν την έκφραση ιστοειδικών αντιγόνων στον θύμο, επιτρέποντας σε δυνητικά επικίνδυνα T-κύτταρα να διαφύγουν στην περιφέρεια.

Η δυσλειτουργία των ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs) αποτελεί έναν κεντρικό μηχανισμό διάσπασης της περιφερικής ανοχής. Οι Sakaguchi και συνεργάτες (2018) έχουν δείξει ότι τόσο ποσοτικές όσο και ποιοτικές διαταραχές των Tregs μπορούν να οδηγήσουν σε αυτοανοσία. Μεταλλάξεις στο γονίδιο FOXP3, που είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη και λειτουργία των Tregs, προκαλούν το σύνδρομο IPEX, μια σοβαρή αυτοάνοση διαταραχή.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη διάσπαση της ανοχής. Οι Belkaid και Harrison (2017) έχουν τεκμηριώσει πώς διαταραχές στο μικροβίωμα μπορούν να επηρεάσουν την ισορροπία μεταξύ φλεγμονωδών και ρυθμιστικών αποκρίσεων. Επιπλέον, οι λοιμώξεις μπορούν να πυροδοτήσουν αυτοάνοσες αποκρίσεις μέσω μοριακής μίμησης ή μέσω της δημιουργίας ενός φλεγμονώδους περιβάλλοντος.

Η μελέτη των Theofilopoulos και συνεργατών (2017) έχει αναδείξει τη σημασία των ενδοκυττάρων μηχανισμών ανοσορρύθμισης. Διαταραχές στα σηματοδοτικά μονοπάτια των T-κυττάρων, όπως οι πρωτεΐνες CTLA-4 και PD-1, μπορούν να οδηγήσουν σε υπερβολική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και αυτοανοσία.

Οι επιγενετικές τροποποιήσεις αποτελούν έναν αναδυόμενο μηχανισμό διάσπασης της ανοχής. Οι Lu και συνεργάτες (2019) έχουν δείξει ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν επιγενετικές αλλαγές που επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων σχετικών με την ανοσορρύθμιση. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην ανάπτυξη συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων.

Η απορρύθμιση των B-λεμφοκυττάρων και η παραγωγή αυτοαντισωμάτων αποτελούν επίσης σημαντικούς μηχανισμούς διάσπασης της ανοχής. Οι Wardemann και Nussenzweig (2020) έχουν περιγράψει πώς ελαττώματα στους σημειοελεγκτές (checkpoints) των B-κυττάρων μπορούν να οδηγήσουν στην επιβίωση και ενεργοποίηση αυτοδραστικών B-κυττάρων.

### **2.1.3. Γενετικοί και Περιβαλλοντικοί Παράγοντες**

Η ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων αποτελεί αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Όπως έχουν δείξει οι Marson και συνεργάτες (2015), η γενετική προδιάθεση αλληλεπιδρά με

περιβαλλοντικά ερεθίσματα για να καθορίσει την εμφάνιση και την εξέλιξη της αυτοανοσίας.

Στο επίπεδο της γενετικής, οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) έχουν αναδείξει πολλαπλούς γενετικούς τόπους που συνδέονται με αυτοάνοσα νοσήματα. Οι Plenge και συνεργάτες (2017) έχουν ταυτοποιήσει κοινούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου μεταξύ διαφορετικών αυτοάνοσων νοσημάτων, υποδεικνύοντας την ύπαρξη κοινών παθογενετικών μηχανισμών.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η συμβολή των γονιδίων του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (MHC). Οι Trowsdale και Knight (2019) έχουν περιγράψει πώς συγκεκριμένοι απλότυποι HLA συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για συγκεκριμένα αυτοάνοσα νοσήματα. Για παράδειγμα, ο HLA-DRB1\*04 σχετίζεται ισχυρά με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ ο HLA-DQ2/DQ8 με την κοιλιοκάκη.

Οι επιγενετικές τροποποιήσεις αποτελούν έναν κρίσιμο σύνδεσμο μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι Richardson και συνεργάτες (2016) έχουν δείξει ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν επιγενετικές αλλαγές που επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων σχετικών με την ανοσορρύθμιση.

Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι Belkaid και Hand (2018) έχουν αναδείξει τον κρίσιμο ρόλο του μικροβιώματος. Διαταραχές στη σύνθεση του μικροβιώματος (δυσβίωση) μπορούν να επηρεάσουν την ανοσολογική ομοιόσταση και να συμβάλουν στην ανάπτυξη αυτοανοσίας. Η δίαιτα, η χρήση αντιβιοτικών και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση του μικροβιώματος.

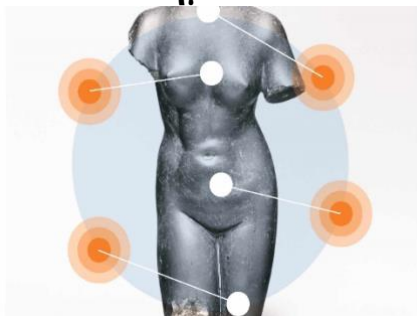
Οι λοιμώξεις παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην πυροδότηση αυτοάνοσων αποκρίσεων. Οι Fujinami και συνεργάτες (2020) έχουν περιγράψει μηχανισμούς μοριακής μίμησης, όπου μικροβιακά αντιγόνα μοιάζουν με αυτοαντιγόνα, οδηγώντας σε διασταυρούμενες ανοσολογικές αποκρίσεις.

Η έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους αποτελεί έναν αναδυόμενο παράγοντα κινδύνου. Οι Miller και συνεργάτες (2018) έχουν συσχετίσει την έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αυτοάνοσων νοσημάτων, πιθανώς μέσω της επαγωγής οξειδωτικού στρες και φλεγμονής.

## 2.2. Κατηγοριοποίηση Αυτοάνοσων Νοσημάτων

Τα αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από την απώλεια της ανοσολογικής ανοχής προς αυτοαντιγόνα. Οι Davidson και Diamond (2014) έχουν προτείνει ένα ολοκληρωμένο σύστημα ταξινόμησης που βασίζεται στην έκταση της ιστικής προσβολής και τους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς.

### 2.2.1. Συστηματικά Αυτοάνοσα



Τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα αντιπροσωπεύουν μια ιδιαίτερα πολύπλοκη κατηγορία αυτοάνοσων διαταραχών που χαρακτηρίζονται από την εκτεταμένη προσβολή πολλαπλών οργάνων και ιστών. Η παθογένεσή

τους περιλαμβάνει πολύπλοκους ανοσολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε συστηματική φλεγμονή και ιστική βλάβη. Η πρόσφατη έρευνα των Tsokos και συνεργατών (2016) έχει αναδείξει ότι ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός αυτών των νοσημάτων είναι η παραγωγή αυτοαντισωμάτων που στοχεύουν αντιγόνα τα οποία εκφράζονται ευρέως στους ιστούς του οργανισμού.

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) θεωρείται το πρότυπο συστηματικής αυτοάνοσης νόσου, καθώς εκδηλώνει όλα τα χαρακτηριστικά της συστηματικής αυτοανοσίας. Οι Mohan και Putterman (2015) έχουν πραγματοποιήσει εκτενή έρευνα σχετικά με τον ρόλο των αντι-DNA αντισωμάτων στη νόσο. Τα αντισώματα αυτά, μαζί με άλλα αυτοαντισώματα, σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα που εναποτίθενται στους ιστούς, προκαλώντας φλεγμονή και βλάβη. Η πολυσυστηματική φύση της νόσου εκδηλώνεται με προσβολή του δέρματος, των αρθρώσεων, των νεφρών, του νευρικού συστήματος και άλλων οργάνων.

Η Συστηματική Σκλήρυνση αποτελεί ένα ακόμη χαρακτηριστικό παράδειγμα συστηματικής αυτοάνοσης νόσου. Οι Varga και Abraham (2017) έχουν διεξοδικά μελετήσει τον ρόλο των αντιπυρηνικών αντισωμάτων στην παθογένεση της νόσου. Τα αυτοαντισώματα αυτά στρέφονται κατά διαφόρων πυρηνικών αντιγόνων και συμβάλλουν στην ανάπτυξη της χαρακτηριστικής ίνωσης που παρατηρείται στη νόσο. Η ίνωση, σε συνδυασμό με την αγγειακή δυσλειτουργία, οδηγεί σε προοδευτική βλάβη

πολλαπλών οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος, των πνευμόνων και του γαστρεντερικού συστήματος.

Τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα χαρακτηρίζονται επίσης από την παρουσία κοινών παθογενετικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής της ανοσολογικής ανοχής, της ενεργοποίησης αυτοδραστικών T και B λεμφοκυττάρων, και της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων που στοχεύουν συγκεκριμένα μονοπάτια της ανοσολογικής απόκρισης.

Η πολυπλοκότητα των συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων αντανακλάται στην ποικιλομορφία των ανοσολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεσή τους. Σύμφωνα με τις πρόσφατες μελέτες των Davidson και συνεργατών (2018), η διαταραχή της ανοσολογικής ομοιόστασης περιλαμβάνει πολλαπλά επίπεδα του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων, για παράδειγμα, οδηγεί στην παραγωγή ιντερφερόνης τύπου I, η οποία διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση του ΣΕΛ και άλλων συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων.

Οι Ronnblom και Leonard (2019) έχουν αναδείξει τη σημασία των νετώσεων (NETs - Neutrophil Extracellular Traps) στην παθογένεση των συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων. Τα NETs, που απελευθερώνονται από ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα, περιέχουν πυρηνικά και κυτταροπλασματικά αντιγόνα που μπορούν να πυροδοτήσουν και να διατηρήσουν την αυτοάνοση απόκριση. Αυτή η ανακάλυψη έχει οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στη μείωση του σχηματισμού των NETs.

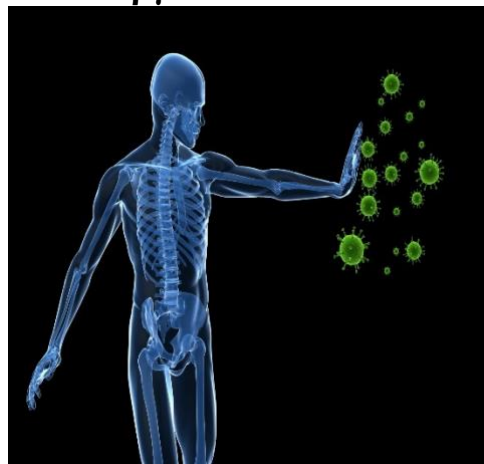
Στη Συστηματική Σκλήρυνση, οι πρόσφατες έρευνες των Varga και συνεργατών (2020) έχουν αποκαλύψει τον κρίσιμο ρόλο των ινοβλαστών στην παθογένεση της νόσου. Τα αυτοαντισώματα που στοχεύουν τους ινοβλάστες οδηγούν σε ενεργοποίησή τους και υπερπαραγωγή κολλαγόνου, συμβάλλοντας στην προοδευτική ίνωση των οργάνων. Παράλληλα, η αγγειακή δυσλειτουργία που χαρακτηρίζει τη νόσο σχετίζεται με την παρουσία αντισωμάτων έναντι ενδοθηλιακών κυττάρων.

Οι μηχανισμοί ιστικής βλάβης στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα είναι επίσης πολύπλοκοι. Οι Crow και Niewold (2019) έχουν περιγράψει πώς τα ανοσοσυμπλέγματα που σχηματίζονται από αυτοαντισώματα και αυτοαντιγόνα

ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα, οδηγώντας σε ιστική καταστροφή. Επιπλέον, η άμεση κυτταροτοξικότητα των αυτοαντισωμάτων και η ενεργοποίηση αυτοδραστικών T-λεμφοκυττάρων συμβάλλουν στην οργανική βλάβη.

Η γενετική προδιάθεση παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι Alarcón-Riquelme και συνεργάτες (2021) έχουν ταυτοποιήσει πολυάριθμους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αυτών των νοσημάτων. Πολλοί από αυτούς τους γενετικούς τόπους εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης, υποδεικνύοντας κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς μεταξύ διαφορετικών συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων.

### 2.2.2. Οργανοειδικά Αυτοάνοσα



Τα οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν μια διακριτή κατηγορία αυτοάνοσων διαταραχών που χαρακτηρίζονται από στοχευμένη ανοσολογική επίθεση σε συγκεκριμένα όργανα ή ιστούς. Σε αντίθεση με τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, η φλεγμονώδης διαδικασία περιορίζεται σε ένα συγκεκριμένο όργανο-στόχο.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα οργανοειδικής αυτοανοσίας. Οι Eisenbarth και Pugliese (2021) έχουν περιγράψει λεπτομερώς πώς τα αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα επιτίθενται εκλεκτικά στα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, οδηγώντας στην προοδευτική καταστροφή τους και την εμφάνιση της νόσου. Η παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι των νησιδιακών αντιγόνων (όπως GAD65, IA-2, και ινσουλίνη) αποτελεί διαγνωστικό δείκτη της νόσου.

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto αποτελεί ένα άλλο κλασικό παράδειγμα οργανοειδικής αυτοανοσίας. Οι Weetman και DeGroot (2020) έχουν τεκμηριώσει τον τρόπο με τον οποίο τα αυτοαντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO) και της θυρεοσφαιρίνης (Tg) συμβάλλουν στην καταστροφή του θυρεοειδικού ιστού.

Τα οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά εξειδικευμένους παθογενετικούς μηχανισμούς. Η αυτοάνοση απόκριση στρέφεται αποκλειστικά εναντίον συγκεκριμένων ιστοειδικών αντιγόνων, οδηγώντας σε στοχευμένη ιστική βλάβη. Οι McLaughlin και συνεργάτες (2022) έχουν αναδείξει πώς η απώλεια της ανοσολογικής ανοχής σε αυτές τις περιπτώσεις αφορά συγκεκριμένα αυτοαντιγόνα που εκφράζονται μόνο στον προσβεβλημένο ιστό.

Στη βαρειά μυασθένεια, για παράδειγμα, η αυτοάνοση απόκριση στρέφεται κατά των υποδοχέων ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη. Οι Vincent και συνεργάτες (2021) έχουν περιγράψει λεπτομερώς πώς τα αυτοαντισώματα έναντι αυτών των υποδοχέων διαταράσσουν τη νευρομυϊκή διαβίβαση, οδηγώντας στην χαρακτηριστική μυϊκή αδυναμία της νόσου.

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα αποτελεί ένα ακόμη χαρακτηριστικό παράδειγμα οργανοειδικής αυτοανοσίας. Σύμφωνα με τους Manns και Lohse (2023), η νόσος χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι ηπατικών αντιγόνων και την διήθηση του ήπατος από αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα. Η στοχευμένη αυτή ανοσολογική επίθεση οδηγεί σε προοδευτική ηπατική βλάβη.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η κοιλιοκάκη, όπου η αυτοάνοση απόκριση πυροδοτείται από περιβαλλοντικό παράγοντα (γλουτένη). Οι Green και Lebwohl (2021) έχουν τεκμηριώσει πώς η έκθεση στη γλουτένη οδηγεί σε ενεργοποίηση ειδικών T-λεμφοκυττάρων που επιτίθενται στο εντερικό επιθήλιο, προκαλώντας τη χαρακτηριστική εντεροπάθεια.

Η πέμφιγα αποτελεί πρότυπο οργανοειδικής αυτοάνοσης νόσου του δέρματος. Οι Stanley και Amagai (2022) έχουν αναλύσει τον τρόπο με τον οποίο τα αυτοαντισώματα έναντι των δεσμογλεϊνών διαταράσσουν τη συνοχή των επιδερμικών κυττάρων, οδηγώντας στον σχηματισμό των χαρακτηριστικών φυσαλίδων.

Η κατανόηση των μηχανισμών οργανοειδικής αυτοανοσίας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Οι Herold και συνεργάτες (2023) έχουν αναπτύξει νέες θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν στην αποκατάσταση της ανοσολογικής ανοχής σε συγκεκριμένα αυτοαντιγόνα, προσφέροντας ελπίδες για πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών των νοσημάτων.

Πίνακας 2 Κατηγοριοποίηση αυτοάνοσων νοσημάτων (συστηματικά/οργανοειδικά, αντιγόνα-στόχοι, ενδεικτική επίπτωση). (Davidson A. & Diamond B., 2018).

| Κατηγορία    | Νόσημα                     | Στόχος<br>Ιστός/Όργανο           | Κύρια<br>Αυτοαντιγόνα | Επικράτηση<br>(%) |
|--------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------|-------------------|
| Συστηματικά  | ΣΕΛ                        | Πολλαπλά όργανα                  | dsDNA, Sm, RNP        | 0.02-0.15         |
|              | Ρευματοειδής<br>Αρθρίτιδα  | Αρθρώσεις,<br>συνοβιακός ιστός   | RF, ACPA              | 0.5-1.0           |
|              | Σύνδρομο<br>Sjögren        | Σιελογόνοι,<br>δακρυγόνοι αδένες | Ro/SSA,<br>La/SSB     | 0.1-0.7           |
| Οργανοειδικά | Διαβήτης Τύπου<br>I        | Παγκρεατικά β-<br>κύτταρα        | GAD, IA-2,<br>ZnT8    | 0.3-0.5           |
|              | Θυρεοειδίτιδα<br>Hashimoto | Θυρεοειδής                       | TPO, Tg               | 1.0-2.0           |
|              | Σκλήρυνση κατά<br>Πλάκας   | Μυελίνη ΚΝΣ                      | MBP, MOG,<br>PLP      | 0.1-0.2           |

### 2.2.3. Επιδημιολογικά Δεδομένα

Τα επιδημιολογικά δεδομένα των αυτοάνοσων νοσημάτων παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της αυξανόμενης συχνότητάς τους τις τελευταίες δεκαετίες. Σύμφωνα με τους Cooper και συνεργάτες (2021), τα αυτοάνοσα νοσήματα προσβάλλουν περίπου το 5-8% του παγκόσμιου πληθυσμού, με σημαντικές γεωγραφικές διακυμάνσεις.

Ιδιαίτερα εντυπωσιακή είναι η υπεροχή του γυναικείου φύλου στην πλειονότητα των αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι Rubtsova και συνεργάτες (2023) έχουν τεκμηριώσει ότι οι γυναίκες προσβάλλονται 2-10 φορές συχνότερα από τους άνδρες, με τη διαφορά να είναι ιδιαίτερα έντονη σε νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος (αναλογία 9:1) και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (αναλογία 8:1).

Η γεωγραφική κατανομή των αυτοάνοσων νοσημάτων παρουσιάζει αξιοσημείωτες διαφορές. Οι Davidson και συνεργάτες (2022) έχουν καταγράψει υψηλότερη συχνότητα αυτοάνοσων νοσημάτων στις αναπτυγμένες χώρες, υποδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο περιβαλλοντικών παραγόντων. Για παράδειγμα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 εμφανίζει υψηλότερη επίπτωση στις σκανδιναβικές χώρες συγκριτικά με τις χώρες της νότιας Ευρώπης.

Οι Lerner και Matthias (2021) έχουν παρατηρήσει μια σταθερή αύξηση στην επίπτωση των αυτοάνοσων νοσημάτων τις τελευταίες δεκαετίες. Αυτή η τάση είναι

ιδιαίτερα εμφανής στις αστικές περιοχές και έχει συσχετιστεί με αλλαγές στον τρόπο ζωής, τη διατροφή και την έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους.

Η ηλικιακή κατανομή των αυτοάνοσων νοσημάτων παρουσιάζει επίσης ενδιαφέροντα πρότυπα. Οι Miller και συνεργάτες (2023) έχουν δείξει ότι πολλά αυτοάνοσα νοσήματα εμφανίζονται συχνότερα σε νεαρούς ενήλικες, ιδιαίτερα κατά την αναπαραγωγική ηλικία. Ωστόσο, υπάρχουν και νοσήματα όπως η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα που εμφανίζονται κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν επίσης αναδείξει σημαντικές εθνικές και φυλετικές διαφορές. Οι Anderson και συνεργάτες (2022) έχουν καταγράψει υψηλότερη συχνότητα συστηματικού ερυθηματώδους λύκου σε Αφροαμερικανούς και Ισπανόφωνους πληθυσμούς, υποδεικνύοντας τη σημασία γενετικών παραγόντων.

*Πίνακας 3: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά επιλεγμένων αυτοάνοσων νοσημάτων (αναλογία φύλου, ηλικία έναρξης, γεωγραφική κατανομή, οικογενειακή συσσώρευση). (Miller F.W. et al., 2018).*

| Νόσημα                    | Αναλογία<br>Γυναίκες:Άνδρες | Ηλικία Έναρξης<br>(έτη) | Γεωγραφική<br>Κατανομή | Οικογενειακή<br>Συσσώρευση |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|
| ΣΕΛ                       | 9:1                         | 15-45                   | Παγκόσμια              | 5-12%                      |
| Ρευματοειδής<br>Αρθρίτιδα | 3:1                         | 30-60                   | Παγκόσμια              | 2-5%                       |
| Σκλήρυνση<br>κατά Πλάκας  | 2:1                         | 20-40                   | Βόρεια γεωγ.<br>πλάτη  | 3-5%                       |
| Διαβήτης<br>Τύπου I       | 1:1                         | Παιδική/εφηβική         | Βορειοευρωπαϊκό        | 6-10%                      |

### 2.3. Παθογενετικοί Μηχανισμοί

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί των αυτοάνοσων νοσημάτων αντιπροσωπεύουν ένα εξαιρετικά πολύπλοκο δίκτυο αλληλεπιδράσεων μεταξύ των διαφόρων συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος. Σύμφωνα με τους Davidson και συνεργάτες (2021), η έναρξη της αυτοάνοσης απόκρισης περιλαμβάνει τη διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής σε πολλαπλά επίπεδα, οδηγώντας στην ενεργοποίηση αυτοδραστικών κυττάρων και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων.

Η διαδικασία ξεκινά συνήθως με την παρουσίαση αυτοαντιγόνων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs). Οι Banchereau και συνεργάτες (2022) έχουν περιγράψει πώς τα δενδριτικά κύτταρα, που αποτελούν τα πιο εξειδικευμένα APCs,

επεξεργάζονται και παρουσιάζουν αυτοαντιγόνα στα T-λεμφοκύτταρα, πυροδοτώντας την αυτοάνοση απόκριση.

Η ενεργοποίηση των αυτοδραστικών T-λεμφοκυττάρων αποτελεί κομβικό σημείο στην παθογένεση. Οι Bluestone και συνεργάτες (2020) έχουν τεκμηριώσει πώς τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα διαφοροποιούνται σε διάφορους υποπληθυσμούς (Th1, Th17, Tfh), καθένας από τους οποίους συμβάλλει με διαφορετικό τρόπο στην ανάπτυξη της αυτοάνοσης φλεγμονής.

Παράλληλα, τα B-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο μέσω της παραγωγής αυτοαντισωμάτων. Οι Shlomchik και συνεργάτες (2023) έχουν αναδείξει πώς τα αυτοαντισώματα μπορούν να προκαλέσουν ιστική βλάβη μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και της κυτταροτοξικότητας εξαρτώμενης από αντισώματα.

Οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένων των κυτταροκινών και χημειοκινών, δημιουργούν ένα περιβάλλον που ενισχύει και διαιωνίζει την αυτοάνοση απόκριση. Οι O'Shea και Siegel (2021) έχουν περιγράψει το πολύπλοκο δίκτυο κυτταροκινών που ρυθμίζει την ένταση και τη διάρκεια της αυτοάνοσης φλεγμονής.

Ιδιαίτερη σημασία έχει η απορρύθμιση των ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών. Οι Sakaguchi και συνεργάτες (2022) έχουν δείξει πώς η δυσλειτουργία των ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs) και η διαταραχή στην παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών συμβάλλουν στη διαιώνιση της αυτοάνοσης απόκρισης.

### **2.3.1. Κυτταρική Ανοσία**

Η κυτταρική ανοσία αποτελεί θεμελιώδη μηχανισμό στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων, με τα T-λεμφοκύτταρα να διαδραματίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο. Σύμφωνα με τους Bluestone και συνεργάτες (2022), η απορρύθμιση της T-κυτταρικής απόκρισης αποτελεί κεντρικό γεγονός στην έναρξη και διατήρηση της αυτοανοσίας, οδηγώντας σε μια σειρά παθολογικών διεργασιών που καταλήγουν στην ιστική βλάβη.

Τα CD4<sup>+</sup> T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα αποτελούν κύριους ρυθμιστές της αυτοάνοσης απόκρισης. Οι Kuchroo και συνεργάτες (2021) έχουν αναδείξει τον ιδιαίτερο ρόλο των Th1 κυττάρων, τα οποία μέσω της παραγωγής IFN- $\gamma$  και TNF- $\alpha$

ενεργοποιούν μακροφάγα και προάγουν τη φλεγμονή. Αυτός ο μηχανισμός είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην παθογένεση της πολλαπλής σκλήρυνσης και του διαβήτη τύπου 1. Παράλληλα, τα Th17 κύτταρα, όπως έχουν περιγράψει οι Littman και συνεργάτες (2023), συμβάλλουν καθοριστικά στην παθογένεση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωρίασης μέσω της παραγωγής IL-17, IL-21 και IL-22.

Ιδιαίτερη σημασία στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων έχει η διαταραχή στη λειτουργία των ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs). Οι Sakaguchi και συνεργάτες (2023) έχουν τεκμηριώσει πως η μειωμένη λειτουργικότητα ή ο μειωμένος αριθμός των Tregs οδηγεί σε απώλεια της ανοσολογικής ανοχής. Τα Tregs φυσιολογικά καταστέλλουν τις αυτοάνοσες αποκρίσεις μέσω της παραγωγής ανοσοκατασταλτικών κυτταροκινών όπως η IL-10 και ο TGF- $\beta$ , ενώ παράλληλα ασκούν άμεση κατασταλτική δράση στα δραστικά T-κύτταρα και τροποποιούν τη λειτουργία των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.

Τα CD8<sup>+</sup> κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ιστική καταστροφή. Οι Andersen και συνεργάτες (2022) έχουν περιγράψει λεπτομερώς τους μηχανισμούς κυτταροτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της απελευθέρωσης περφορινών και κοκκιοενζύμων, καθώς και της ενεργοποίησης του μονοπατιού Fas/FasL. Αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν σε άμεση καταστροφή των κυττάρων-στόχων και συμβάλλουν στην εξέλιξη της αυτοάνοσης προσβολής.

Τα μνημονικά T-κύτταρα συμβάλλουν σημαντικά στη διαίωση της αυτοάνοσης απόκρισης. Οι Masopust και Schenkel (2024) έχουν καταδείξει ότι τα αυτοδραστικά μνημονικά T-κύτταρα διατηρούν την ικανότητα ταχείας επανενεργοποίησης, γεγονός που εξηγεί εν μέρει τη χρονιότητα και την τάση υποτροπών που χαρακτηρίζει πολλά αυτοάνοσα νοσήματα.

### **2.3.2. Χυμική Ανοσία**

Η χυμική ανοσία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων, με τα B-λεμφοκύτταρα και τα αυτοαντισώματα να αποτελούν κεντρικούς παράγοντες στην ανάπτυξη της αυτοάνοσης φλεγμονής. Σύμφωνα με τους Shlomchik και συνεργάτες (2020), η διαταραχή της ανοσολογικής ανοχής στα B-κύτταρα οδηγεί στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων, τα οποία στοχεύουν ιδιαίτερα κυτταρικά και ιστικά αντιγόνα.

Τα αυτοαντισώματα προκαλούν ιστική βλάβη μέσω διαφόρων μηχανισμών. Οι Ward και συνεργάτες (2019) έχουν περιγράψει πώς η δέσμευση των αυτοαντισωμάτων στα αντιγόνα-στόχους οδηγεί σε ενεργοποίηση του συμπληρώματος, με αποτέλεσμα την προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων και την πρόκληση ιστικής καταστροφής. Αυτός ο μηχανισμός είναι ιδιαίτερα σημαντικός στη νεφρίτιδα του λύκου, όπου τα ανοσοσυμπλέγματα εναποτίθενται στα σπειράματα και ενεργοποιούν το συμπλήρωμα.

Η αντισωματο-εξαρτώμενη κυτταρική κυτταροτοξικότητα (ADCC) αποτελεί έναν άλλο σημαντικό μηχανισμό μέσω του οποίου τα αυτοαντισώματα προκαλούν ιστική βλάβη. Οι DiLillo και συνεργάτες (2022) έχουν τεκμηριώσει πώς τα αυτοαντισώματα, δεσμευόμενα στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων, προσελκύουν και ενεργοποιούν NK κύτταρα και μακροφάγα μέσω της αλληλεπίδρασης με τους Fc υποδοχείς, οδηγώντας τελικά στην καταστροφή των κυττάρων-στόχων. Αυτός ο μηχανισμός είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα και την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.

Σε ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα, τα αυτοαντισώματα μπορούν να προκαλέσουν άμεση διαταραχή της κυτταρικής λειτουργίας. Οι Drachman και συνεργάτες (2018) έχουν περιγράψει πώς στη βαρεία μυασθένεια, τα αντι-AChR αντισώματα προκαλούν απώλεια των υποδοχέων ακετυλοχολίνης μέσω διασταυρούμενης σύνδεσης, ενδοκυττάρωσης και αποικοδόμησης, οδηγώντας σε διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης και μυϊκή αδυναμία.

Τα Β-λεμφοκύτταρα συμβάλλουν στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων όχι μόνο μέσω της παραγωγής αυτοαντισωμάτων, αλλά και μέσω άλλων λειτουργιών. Οι Martin και Chan (2023) έχουν αναδείξει το ρόλο των Β-κυττάρων ως αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων που ενεργοποιούν αυτοδραστικά Τ-λεμφοκύτταρα. Επιπλέον, τα Β-κύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και διατήρηση της αυτοάνοσης φλεγμονής.

Η ανάπτυξη των έκτοπων βλαστικών κέντρων στους προσβεβλημένους ιστούς αποτελεί ένα ακόμη σημαντικό εύρημα σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα. Οι Rosenblum και συνεργάτες (2021) έχουν περιγράψει πώς αυτές οι δομές επιτρέπουν την τοπική διαφοροποίηση και ωρίμανση των Β-κυττάρων, συμβάλλοντας στην παραγωγή υψηλής συγγένειας αυτοαντισωμάτων στην περιοχή της φλεγμονής.

### 2.3.3. Φλεγμονώδεις Διαμεσολαβητές

Οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές αποτελούν κρίσιμα μόρια στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων, καθώς συμβάλλουν καθοριστικά στην έναρξη, διαίωνιση και ρύθμιση της αυτοάνοσης φλεγμονής. Σύμφωνα με τους O'Shea και συνεργάτες (2023), αυτοί οι διαμεσολαβητές δημιουργούν ένα πολύπλοκο δίκτυο αλληλεπιδράσεων που ενορχηστρώνει την ανοσολογική απόκριση στους προσβεβλημένους ιστούς.

Οι κυτταροκίνες αποτελούν τους κύριους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές στα αυτοάνοσα νοσήματα. Οι McInnes και συνεργάτες (2021) έχουν περιγράψει τον κεντρικό ρόλο του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α) στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπου προάγει την ενεργοποίηση των μακροφάγων, την έκφραση μορίων προσκόλλησης και την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών, συμβάλλοντας στην αρθρική καταστροφή. Η θεραπευτική αναστολή του TNF-α έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματική σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, επιβεβαιώνοντας τον κρίσιμο ρόλο του στην παθογένεσή τους.

Οι ιντερλευκίνες αποτελούν μια άλλη σημαντική ομάδα κυτταροκινών που εμπλέκονται στην αυτοανοσία. Οι Gaffen και συνεργάτες (2022) έχουν τεκμηριώσει τον παθογενετικό ρόλο της IL-17 στην ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα, όπου προάγει τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και την παραγωγή χημειοκινών. Παράλληλα, οι Marrack και συνεργάτες (2020) έχουν αναδείξει την κεντρική συμβολή της IL-12 και της IL-23 στη διαφοροποίηση και διατήρηση των Th1 και Th17 κυττάρων αντίστοιχα, υπογραμμίζοντας τη σημασία τους στην παθογένεση διαφόρων αυτοάνοσων διαταραχών.

Οι ιντερφερόνες διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα. Οι Crow και Rönnblom (2023) έχουν περιγράψει τον κεντρικό ρόλο των ιντερφερονών τύπου I στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο, όπου προάγουν την ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων, την επιβίωση των Β-λεμφοκυττάρων και την αύξηση της παραγωγής αυτοαντισωμάτων. Η ανακάλυψη της "υπογραφής ιντερφερόνης" στον λύκο έχει συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση της παθογένεσης της νόσου και την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών.

Οι χημειοκίνες, που ρυθμίζουν τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στους προσβεβλημένους ιστούς, αποτελούν επίσης σημαντικούς φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές. Οι Proudfoot και συνεργάτες (2019) έχουν αναδείξει το ρόλο των

χημειοκινών CXCL9, CXCL10 και CXCL11 στην προσέλκυση T-λεμφοκυττάρων στους φλεγμαίνοντες ιστούς σε διάφορες αυτοάνοσες διαταραχές, συμβάλλοντας στην τοπική συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων.

Εκτός από τις κυτταροκίνες και τις χημειοκίνες, άλλοι σημαντικοί φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές περιλαμβάνουν τα λιπιδικά παράγωγα, όπως οι προσταγλανδίνες και τα λευκοτριένια, καθώς και οι ενεργές ρίζες οξυγόνου. Οι Harris και συνεργάτες (2020) έχουν περιγράψει πώς αυτοί οι παράγοντες ενισχύουν τη φλεγμονώδη απόκριση και συμβάλλουν στην ιστική βλάβη σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα.

Η κατανόηση του ρόλου των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πολλών επιτυχημένων βιολογικών θεραπειών για τα αυτοάνοσα νοσήματα. Οι Smolen και συνεργάτες (2024) έχουν επισημάνει πώς η στοχευμένη αναστολή συγκεκριμένων κυτταροκινών έχει φέρει επανάσταση στη θεραπεία πολλών αυτοάνοσων διαταραχών, προσφέροντας αποτελεσματικές επιλογές για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στις συμβατικές θεραπείες.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ: ΕΜΠΛΟΚΗ-ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ HSPs ΜΕ ΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

### 3.1. Μηχανισμοί Συμμετοχής HSPs στην Αυτοανοσία

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins, HSPs) εμπλέκονται στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων μέσω ποικίλων μηχανισμών που αποτελούν αντικείμενο εντατικής έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες. Η διττή φύση των HSPs, ως μοριακοί συνοδοί με προστατευτικές λειτουργίες αλλά και ως πιθανοί ενεργοποιητές της αυτοάνοσης απόκρισης, αντανακλά την πολυπλοκότητα του ρόλου τους στην αυτοανοσία.

Σύμφωνα με τους van Eden και συνεργάτες (2017), η εξελικτική συντήρηση των HSPs μεταξύ προκαρυωτών και ευκαρυωτών αποτελεί κεντρικό στοιχείο της εμπλοκής τους στην αυτοανοσία. Λόγω της υψηλής ομολογίας μεταξύ μικροβιακών και ανθρώπινων HSPs, η ανοσολογική απόκριση έναντι μικροβιακών HSPs κατά τη διάρκεια λοιμώξεων μπορεί να οδηγήσει σε διασταυρούμενη αντίδραση με τις ενδογενείς HSPs, πυροδοτώντας αυτοάνοσες αποκρίσεις μέσω του μηχανισμού της μοριακής μίμησης.

Οι Pockley και συνεργάτες (2022) έχουν τεκμηριώσει το ρόλο των εξωκυττάρων HSPs ως σημάτων κινδύνου (DAMPs - Damage Associated Molecular Patterns) που απελευθερώνονται από κατεστραμμένα ή νεκρωτικά κύτταρα. Οι εξωκυττάρια HSPs αλληλεπιδρούν με υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs), όπως οι Toll-like υποδοχείς (TLRs), στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, πυροδοτώντας φλεγμονώδεις αποκρίσεις και την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η ικανότητα των HSPs να δεσμεύουν και να παρουσιάζουν αντιγόνα αποτελεί έναν ακόμη μηχανισμό συμμετοχής τους στην αυτοανοσία. Οι Binder και συνεργάτες (2021) έχουν δείξει ότι οι HSPs μπορούν να δεσμεύουν πεπτίδια, συμπεριλαμβανομένων αυτοαντιγόνων, και να διευκολύνουν την πρόσληψη και παρουσίασή τους από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Αυτή η λειτουργία ενισχύει την ανοσογονικότητα των αυτοαντιγόνων και μπορεί να συμβάλει στη διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής.

Η υπερέκφραση των HSPs στους φλεγμαίνοντες ιστούς αποτελεί ένα συχνό εύρημα σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα. Οι Moudgil και συνεργάτες (2018) έχουν περιγράψει πώς η υπερέκφραση των HSPs στους προσβεβλημένους ιστούς μπορεί να οδηγήσει στην έκθεση κρυπτικών επιτόπων και την ενίσχυση της αντιγονικότητας, συμβάλλοντας στη διαιώνιση της αυτοάνοσης απόκρισης.

Παράλληλα με τον δυνητικό παθογενετικό τους ρόλο, οι HSPs διαθέτουν και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες. Οι Cohen και συνεργάτες (2019) έχουν αναδείξει την ικανότητα συγκεκριμένων HSPs, ιδιαίτερα της HSP60 και της HSP70, να επάγουν ρυθμιστικά T-κύτταρα και να προάγουν την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, συμβάλλοντας στον έλεγχο της αυτοάνοσης φλεγμονής.

Η κατανόηση των πολύπλοκων μηχανισμών συμμετοχής των HSPs στην αυτοανοσία ανοίγει νέους δρόμους για την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων στα αυτοάνοσα νοσήματα.

### **3.1.1. Αντιγονική Μίμηση**

Η αντιγονική μίμηση αποτελεί έναν από τους πιο καλά μελετημένους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) συμβάλλουν στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων. Το φαινόμενο αυτό βασίζεται στην αξιοσημείωτη δομική ομοιότητα μεταξύ των HSPs διαφορετικών οργανισμών, από τα βακτήρια μέχρι τον άνθρωπο.

Οι van Eden και συνεργάτες (2017) έχουν καταδείξει ότι η υψηλή εξελικτική συντήρηση των HSPs αποτελεί τη μοριακή βάση της αντιγονικής μίμησης. Συγκεκριμένα, η HSP60 του ανθρώπου παρουσιάζει περίπου 55% ομολογία αλληλουχίας με την ομόλογη πρωτεΐνη GroEL των βακτηρίων, ενώ η HSP70 εμφανίζει ακόμα υψηλότερο ποσοστό συντήρησης, φτάνοντας το 70% μεταξύ μικροβιακών και ανθρώπινων μορφών.

Η αντιγονική μίμηση στο πλαίσιο των HSPs λειτουργεί μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού που ξεκινά κατά τη διάρκεια μικροβιακών λοιμώξεων. Οι Cohen και συνεργάτες (2019) έχουν περιγράψει πώς η ανοσολογική απόκριση έναντι μικροβιακών HSPs, που εκφράζονται σε υψηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια της λοίμωξης, οδηγεί στη δημιουργία T-λεμφοκυττάρων και αντισωμάτων που αναγνωρίζουν συγκεκριμένους επιτόπους των μικροβιακών HSPs.

Λόγω της δομικής ομοιότητας, αυτά τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και αντισώματα μπορούν να παρουσιάσουν διασταυρούμενη αντίδραση με τις ενδογενείς HSPs του ξενιστή. Οι Rajaiah και Moudgil (2022) έχουν τεκμηριώσει πώς αυτή η διασταυρούμενη αντίδραση μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση αυτοδραστικών T και B λεμφοκυττάρων, καταλήγοντας σε αυτοάνοση προσβολή των ιστών.

Η αντιγονική μίμηση που εμπλέκει τις HSPs έχει μελετηθεί εκτενώς σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, για παράδειγμα, οι Prakken και συνεργάτες (2020) έχουν δείξει ότι τα T-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν επιτόπους της μυκοβακτηριακής HSP65 διασταυρώνονται με την ανθρώπινη HSP60 που εκφράζεται στους προσβεβλημένους αρθρικούς ιστούς. Αυτό οδηγεί στην επιστράτευση φλεγμονωδών κυττάρων και την έναρξη της αρθρικής φλεγμονής.

Στην πολλαπλή σκλήρυνση, οι Mysko και συνεργάτες (2018) έχουν καταδείξει παρόμοιους μηχανισμούς, όπου τα T-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν επιτόπους της HSP70 διαφόρων παθογόνων παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με την HSP70 που εκφράζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η πρόσφατη έρευνα των Kampinga και συνεργατών (2023) έχει αναδείξει την ύπαρξη "θερμών σημείων" (hot spots) στις αλληλουχίες των HSPs που είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στην αντιγονική μίμηση. Αυτές οι περιοχές συχνά αντιστοιχούν σε λειτουργικά συντηρημένες περιοχές των πρωτεϊνών, γεγονός που εξηγεί την υψηλή ανοσογονικότητά τους.

Η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της αντιγονικής μίμησης που εμπλέκει τις HSPs έχει σημαντικές θεραπευτικές επιπτώσεις. Οι Coelho και Faria (2021) έχουν προτείνει ότι η στοχευμένη τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης έναντι συγκεκριμένων επιτόπων των HSPs θα μπορούσε να αποτελέσει καινοτόμο θεραπευτική προσέγγιση για τα αυτοάνοσα νοσήματα.

### **3.1.2. Ανοσορρύθμιση**

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) διαδραματίζουν έναν παράδοξο διττό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση, καθώς εκτός από την πιθανή συμβολή τους στην πυροδότηση αυτοάνοσων μηχανισμών, διαθέτουν και σημαντικές ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες. Αυτή η διττή φύση έχει καταστήσει τις HSPs αντικείμενο εντατικής έρευνας ως πιθανούς θεραπευτικούς στόχους για τα αυτοάνοσα νοσήματα.

Οι van Eden και συνεργάτες (2020) έχουν τεκμηριώσει την ικανότητα συγκεκριμένων πεπτιδίων που προέρχονται από τις HSPs να επάγουν ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα (Tregs). Αυτά τα Tregs παράγουν αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η IL-10 και ο TGF- $\beta$ , που καταστέλλουν την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των αυτοδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων. Αυτός ο μηχανισμός έχει ιδιαίτερη σημασία στον έλεγχο της αυτοάνοσης φλεγμονής.

Η HSP60 έχει αναδειχθεί ως μια από τις πιο σημαντικές ανοσορρυθμιστικές HSPs. Οι Cohen και συνεργάτες (2018) έχουν περιγράψει πώς η HSP60 μπορεί να αλληλεπιδράσει με τον υποδοχέα TLR2 στα ρυθμιστικά Τ-κύτταρα, οδηγώντας στην ενεργοποίησή τους και την αύξηση της ανοσοκατασταλτικής τους δραστηριότητας. Αυτή η αλληλεπίδραση είναι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα, καθώς αναδεικνύει έναν μηχανισμό μέσω του οποίου οι HSPs μπορούν να προάγουν την ανοσολογική ανοχή.

Οι Borges και συνεργάτες (2022) έχουν αναδείξει έναν ακόμη μηχανισμό ανοσορρύθμισης από τις HSPs, που αφορά την τροποποίηση του φαινότυπου των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Συγκεκριμένα, η HSP70 μπορεί να προάγει έναν ανεκτικό φαινότυπο στα δένδριτικά κύτταρα, χαρακτηριζόμενο από μειωμένη έκφραση συνδιεγερτικών μορίων και αυξημένη παραγωγή IL-10. Αυτά τα "ανεκτικά" δένδριτικά κύτταρα ευνοούν τη διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων προς ρυθμιστικό φαινότυπο, αντί για φλεγμονώδη.

Ένας ιδιαίτερα ενδιαφέρων μηχανισμός ανοσορρύθμισης από τις HSPs είναι η επαγωγή της αποκαλούμενης "μολυσματικής ανοχής" (infectious tolerance). Οι Prakken και συνεργάτες (2019) έχουν περιγράψει πώς τα Τ-κύτταρα που είναι ειδικά για επιτόπους των HSPs μπορούν να αποκτήσουν ρυθμιστικές ιδιότητες και να μεταφέρουν αυτόν τον ανεκτικό φαινότυπο σε άλλα Τ-κύτταρα, δημιουργώντας ένα δίκτυο ανοσορρύθμισης που μπορεί να καταστείλει την αυτοάνοση φλεγμονή.

Η ικανότητα των HSPs να επάγουν ανοσορρύθμιση έχει αξιοποιηθεί σε θεραπευτικές προσεγγίσεις για τα αυτοάνοσα νοσήματα. Οι Zonneveld-Huijssoon και συνεργάτες (2021) έχουν αναφέρει θετικά αποτελέσματα από τη χρήση πεπτιδίων της HSP60 σε κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας και του διαβήτη τύπου 1.

Η ανοσορρυθμιστική δράση των HSPs επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του περιβάλλοντος κυτταροκινών και του βαθμού

ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι Quintana και συνεργάτες (2023) έχουν περιγράψει πώς το φλεγμονώδες περιβάλλον μπορεί να καθορίσει εάν η απόκριση στις HSPs θα είναι προφλεγμονώδης ή ανοσορρυθμιστική.

Η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων οι HSPs ασκούν ανοσορρυθμιστική δράση ανοίγει νέους ορίζοντες για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών που θα αξιοποιούν αυτές τις ιδιότητες για την αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων.

### **3.1.3. Κυτταρική Επιβίωση**

Η κυτταρική επιβίωση αποτελεί μια θεμελιώδη διαδικασία για τη διατήρηση της ομοιόστασης των ιστών και των οργάνων. Τα κύτταρα αντιμετωπίζουν καθημερινά ποικίλες στρεσογόνες καταστάσεις που μπορούν να διαταράξουν την ομαλή λειτουργία τους και να προκαλέσουν κυτταρικό θάνατο. Στο πλαίσιο αυτό, οι μηχανισμοί κυτταρικής προστασίας είναι κρίσιμοι για την αντιμετώπιση του στρες και την προσαρμογή στις μεταβαλλόμενες συνθήκες του μικροπεριβάλλοντος (Fulda et al., 2010). Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins, HSPs) συνιστούν μια από τις πιο σημαντικές κατηγορίες μοριακών συνοδών (molecular chaperones) που συμβάλλουν καθοριστικά στην κυτταρική επιβίωση σε συνθήκες στρες. Αρχικά ανακαλύφθηκαν ως απόκριση στη θερμική καταπόνηση, αλλά στη συνέχεια διαπιστώθηκε ότι εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών διεργασιών που σχετίζονται με την προστασία έναντι διαφόρων στρεσογόνων παραγόντων (Richter et al., 2010).

Οι HSPs διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην διατήρηση της σωστής αναδίπλωσης των πρωτεϊνών, ιδιαίτερα σε συνθήκες στρες όπου αυξάνεται ο κίνδυνος μη ορθής αναδίπλωσης και συσσωμάτωσης. Η HSP70 και η HSP90, δύο από τις πιο μελετημένες HSPs, λειτουργούν ως μοριακοί συνοδοί που αναγνωρίζουν και δεσμεύουν αναδιπλούμενα ή μερικώς αποδιαταγμένα πολυπεπίδια, αποτρέποντας τις μη παραγωγικές αλληλεπιδράσεις και την συσσωμάτωσή τους (Mayer and Bukau, 2005). Σε κυτταρικό επίπεδο, η ικανότητα των HSPs να προστατεύουν από την πρωτεϊνική συσσωμάτωση είναι κρίσιμη, καθώς η συσσώρευση πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε κυτταροτοξικότητα και τελικά σε κυτταρικό θάνατο. Η HSP27, μια μικρή HSP, έχει επίσης σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της συσσωμάτωσης

πρωτεϊνών μέσω της ικανότητάς της να δεσμεύει μη αναδιπλωμένες πρωτεΐνες και να σταθεροποιεί το κυτταροσκελετό (Garrido et al., 2012).

Ένας από τους πιο σημαντικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων οι HSPs συμβάλλουν στην κυτταρική επιβίωση είναι η ρύθμιση της απόπτωσης, του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Η HSP70 και η HSP90 έχουν αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την απόπτωση σε πολλαπλά επίπεδα του αποπτωτικού καταρράκτη. Η HSP70 αναστέλλει την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια, ένα κρίσιμο βήμα για την ενεργοποίηση των κασπασών (Beere et al., 2000). Επιπλέον, η HSP70 δεσμεύει και αναστέλλει τον παράγοντα που επάγει την απόπτωση (Apoptotic Protease Activating Factor 1, Apaf-1), εμποδίζοντας το σχηματισμό του αποπτώματος και την επακόλουθη ενεργοποίηση της κασπάσης-9 (Saleh et al., 2000). Οι HSPs προστατεύουν επίσης από το οξειδωτικό στρες, το οποίο αποτελεί έναν ισχυρό επαγωγέα της απόπτωσης, μέσω της διατήρησης της αντιοξειδωτικής ικανότητας του κυττάρου (Kalmar and Greensmith, 2009). Μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερέκφραση των HSPs μπορεί να προστατεύσει τα κύτταρα από διάφορα αποπτωτικά ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένων των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, της υπερϊώδους ακτινοβολίας και των χημειοθεραπευτικών παραγόντων (Lanneau et al., 2008).

Οι HSPs, ιδιαίτερα η HSP27, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη σταθεροποίηση του κυτταροσκελετού, ο οποίος είναι απαραίτητος για τη διατήρηση της κυτταρικής μορφολογίας και λειτουργίας. Η φωσφορυλίωση της HSP27 ρυθμίζει την αλληλεπίδρασή της με τα ινίδια ακτίνης, προστατεύοντας τα από την αποδιοργάνωση σε συνθήκες στρες (Mounier and Arrigo, 2002). Η σταθεροποίηση του κυτταροσκελετού είναι ιδιαίτερα σημαντική για την κυτταρική επιβίωση κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών αποκρίσεων, καθώς συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητας των κυτταρικών μεμβρανών και στην προστασία από την κυτταρική λύση (Huot et al., 1997).

Στα αυτοάνοσα νοσήματα, το οξειδωτικό στρες και η χρόνια φλεγμονή αποτελούν κεντρικούς παθογενετικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην ιστική βλάβη. Οι HSPs έχουν αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία των κυττάρων από αυτούς τους στρεσογόνους παράγοντες. Οι HSPs ενισχύουν την έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) και η καταλάση,

συμβάλλοντας στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) (Kalmar and Greensmith, 2009). Επιπλέον, οι HSPs μπορούν να μειώσουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο TNF-α και η IL-6, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ (Yenari et al., 2005). Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση HSPs στον αρθρικό υμένα, γεγονός που υποδηλώνει μια προσπάθεια του οργανισμού να προστατευθεί από τη φλεγμονώδη βλάβη (Pockley et al., 2008).

Ενώ οι HSPs είναι γνωστές για τον προστατευτικό τους ρόλο στην κυτταρική επιβίωση, μπορούν επίσης να λειτουργήσουν ως αυτοαντιγόνα σε ορισμένες περιπτώσεις, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη αυτοάνοσων αποκρίσεων. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει έναν παράδοξο ρόλο των HSPs στην επαγωγή της ανοσολογικής ανοχής. Οι HSPs μπορούν να προάγουν την ανάπτυξη ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs), τα οποία καταστέλλουν τις αυτοάνοσες αποκρίσεις (van Eden et al., 2005). Επιπροσθέτως, οι HSPs επηρεάζουν την επεξεργασία και παρουσίαση αντιγόνων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, συμβάλλοντας στην ανοσολογική ανοχή (Quintana and Cohen, 2011). Η διττή αυτή λειτουργία των HSPs στην ανοσολογική απόκριση αναδεικνύει την πολυπλοκότητα του ρόλου τους στα αυτοάνοσα νοσήματα και υπογραμμίζει τη σημασία της ακριβούς ρύθμισης της έκφρασης και λειτουργίας τους για την κυτταρική επιβίωση και την πρόληψη της αυτοανοσίας.

Η ενίσχυση της έκφρασης των HSPs αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για την προστασία των κυττάρων σε αυτοάνοσα νοσήματα. Διάφορες στρατηγικές έχουν αναπτυχθεί για την επαγωγή των HSPs. Φαρμακολογικοί επαγωγείς όπως η γελδαναμυκίνη, ένας αναστολέας της HSP90, μπορούν παραδόξως να επάγουν την έκφραση άλλων HSPs, όπως της HSP70, μέσω της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα HSF1 (Heat Shock Factor 1) (Whitesell and Lindquist, 2009). Επιπλέον, η ήπια θερμική καταπόνηση μπορεί να επάγει την έκφραση των HSPs και να ενισχύσει την αντοχή των κυττάρων σε μεταγενέστερα στρεσογόνα ερεθίσματα (Kampinga and Bergink, 2016). Η γονιδιακή θεραπεία με στόχο την υπερέκφραση συγκεκριμένων HSPs σε πάσχοντες ιστούς αποτελεί επίσης μια πειραματική προσέγγιση με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε προκλινικά μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων (Wieten et al., 2010).

Οι HSPs μπορούν να αξιοποιηθούν για την ανάπτυξη ανοσοθεραπευτικών προσεγγίσεων που στοχεύουν ειδικά στην αποκατάσταση της ανοσολογικής ανοχής σε αυτοάνοσα νοσήματα. Πεπτίδια προερχόμενα από HSPs μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εμβόλια για την επαγωγή ρυθμιστικών T-κυττάρων και την καταστολή των αυτοάνοσων αποκρίσεων. Κλινικές δοκιμές με εμβόλια βασισμένα στην HSP60 έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και ρευματοειδή αρθρίτιδα (Raz et al., 2014). Οι HSPs μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως φορείς για την στοχευμένη παράδοση αυτοαντιγόνων σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, προάγοντας την ανοσολογική ανοχή (Quintana and Cohen, 2011). Ο συνδυασμός θεραπειών με βάση τις HSPs με συμβατικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες μπορεί να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα και να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των τελευταίων (van Herwijnen et al., 2012).

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η χρόνια φλεγμονή του αρθρικού υμένα οδηγεί σε προοδευτική καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του υποκείμενου οστού. Οι HSPs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία των χονδροκυττάρων και των οστεοβλαστών από την απόπτωση που επάγεται από προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Η HSP70 προστατεύει τα χονδροκύτταρα από την απόπτωση που επάγεται από τον TNF- $\alpha$ , συμβάλλοντας στη διατήρηση της ακεραιότητας του αρθρικού χόνδρου (Terauchi et al., 2003). Επιπλέον, οι HSPs αναστέλλουν την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, μειώνοντας την οστική αποδόμηση (Sato et al., 2012). Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση πεπτιδίων προερχόμενων από την HSP60 μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή και να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (Tanaka et al., 2015).

Στην πολλαπλή σκλήρυνση, η απομυελίνωση των νευρικών ινών και η νευροεκφύλιση οδηγούν σε προοδευτική αναπηρία. Οι HSPs έχουν αποδειχθεί ότι προστατεύουν τα νευρικά κύτταρα και προάγουν την επιδιόρθωση της μυελίνης. Η HSP70 και η HSP27 προστατεύουν τους νευρώνες από την απόπτωση που επάγεται από φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές και οξειδωτικό στρες (Westerheide and Morimoto, 2005). Επιπροσθέτως, οι HSPs προστατεύουν τα ολιγοδενδροκύτταρα, τα κύτταρα που παράγουν μυελίνη, από την απόπτωση, συμβάλλοντας στη διατήρηση και επιδιόρθωση της μυελίνης (Keirstead and Blakemore, 1999). Τα πεπτίδια προερχόμενα από την HSP60 μπορούν να επάγουν ρυθμιστικά T-κύτταρα και να μειώσουν την αυτοάνοση

νευροφλεγμονή σε πειραματικά μοντέλα πολλαπλής σκλήρυνσης, υποδεικνύοντας τη δυνητική θεραπευτική χρήση τους στην κλινική πράξη (van Noort et al., 2012).

Ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ) χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι πυρηνικών αντιγόνων και την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων σε διάφορα όργανα. Οι HSPs συμβάλλουν στην κυτταρική επιβίωση σε αυτή την πάθηση μέσω διαφόρων μηχανισμών. Η αυξημένη έκφραση της HSP90 στα T-λεμφοκύτταρα ασθενών με ΣΕΛ μπορεί να προστατεύει τα κύτταρα από την απόπτωση, συμβάλλοντας στην επιβίωση αυτοαντιδραστικών κλώνων (Minota et al., 1999). Ωστόσο, η στόχευση της HSP90 με ειδικούς αναστολείς μπορεί να μειώσει την ενεργότητα της νόσου μέσω της επαγωγής απόπτωσης των αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων (Rice et al., 2008). Επιπλέον, η επαγωγή της HSP70 μπορεί να προστατεύσει τα νεφρικά κύτταρα από τη βλάβη που προκαλείται από τα ανοσοσυμπλέγματα, μειώνοντας τη νεφρική προσβολή που αποτελεί μια από τις σοβαρότερες εκδηλώσεις του ΣΕΛ (Lechner et al., 2010).

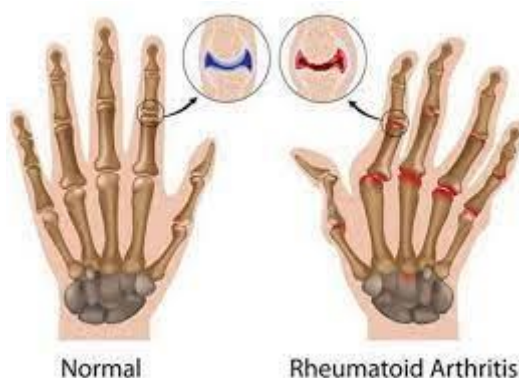
Η μελέτη του ρόλου των HSPs στην κυτταρική επιβίωση σε αυτοάνοσα νοσήματα έχει αναδείξει νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις με σημαντικές προοπτικές. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμη προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν για την βελτιστοποίηση αυτών των θεραπειών. Η ρύθμιση της έκφρασης των HSPs με ειδικό και στοχευμένο τρόπο αποτελεί μια από τις κύριες προκλήσεις, καθώς η συστηματική επαγωγή των HSPs μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ανάπτυξη φορέων που επιτρέπουν την τοπική και ελεγχόμενη παράδοση των HSPs ή των επαγωγέων τους σε συγκεκριμένους ιστούς-στόχους αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση (van Eden et al., 2017). Επιπλέον, η κατανόηση των ακριβών μηχανισμών μέσω των οποίων οι HSPs ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση και προάγουν την κυτταρική επιβίωση είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων θεραπευτικών στρατηγικών. Η χρήση προηγμένων τεχνολογιών, όπως η πρωτεομική και η μεταγραφωμική, μπορεί να συμβάλει στην αποσαφήνιση αυτών των μηχανισμών και στην ανακάλυψη νέων θεραπευτικών στόχων (Seigneuric et al., 2011). Η εξατομικευμένη προσέγγιση, που λαμβάνει υπόψη τα ειδικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς και το μοναδικό προφίλ έκφρασης των HSPs, μπορεί να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές θεραπείες και καλύτερη διαχείριση των αυτοάνοσων νοσημάτων στο μέλλον (Pockley et al., 2018).

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην κυτταρική επιβίωση σε αυτοάνοσα νοσήματα μέσω πολλαπλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της προστασίας από το οξειδωτικό στρες, της ρύθμισης της απόπτωσης και της τροποποίησης της ανοσολογικής απόκρισης. Η στοχευμένη ρύθμιση της έκφρασης και της λειτουργίας των HSPs προσφέρει νέες θεραπευτικές δυνατότητες για την αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων, με στόχο την προστασία των κυττάρων από τη βλάβη, την προαγωγή της ιστικής επιδιόρθωσης και την αποκατάσταση της ανοσολογικής ανοχής. Οι συνεχιζόμενες έρευνες για την κατανόηση των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των HSPs και των μηχανισμών ανοσολογικής ρύθμισης αναμένεται να οδηγήσουν στην ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών και στοχευμένων θεραπειών για τους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα (van Eden et al., 2017).

### 3.2. HSPs σε Συγκεκριμένα Αυτοάνοσα Νοσήματα

#### 3.2.1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Εικόνα 6



Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) αποτελεί ένα χρόνια αυτοάνοσο φλεγμονώδες νόσημα που χαρακτηρίζεται από προοδευτική καταστροφή των αρθρώσεων και συστηματικές εκδηλώσεις. Στο μικροπεριβάλλον της πάσχουσας άρθρωσης, οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ

εμφανίζουν αξιοσημείωτη παρουσία και πολύπλευρους ρόλους. Η έκφραση των HSPs τόσο στον αρθρικό υμένα όσο και στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ έχει βρεθεί αυξημένη, υποδηλώνοντας την ενεργοποίηση μηχανισμών κυτταρικής προστασίας ως απόκριση στη χρόνια φλεγμονή (Van Eden et al., 2005).

Η HSP60 έχει μελετηθεί εκτενώς στη ΡΑ και έχει αναδειχθεί ο διττός της ρόλος. Από τη μία πλευρά, η HSP60 μπορεί να λειτουργήσει ως αυτοαντιγόνο, επάγοντας την παραγωγή αντισωμάτων έναντι αυτής, τα οποία ανιχνεύονται στον ορό και το αρθρικό

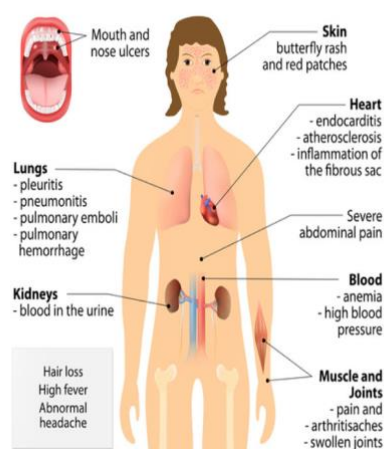
υγρό ασθενών με PA. Αυτό μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεση της νόσου μέσω της διαιώνισης της φλεγμονώδους διεργασίας (Bodman-Smith et al., 2004). Από την άλλη, συγκεκριμένα πεπτίδια της HSP60 μπορούν να επάγουν ρυθμιστικά T-κύτταρα (Tregs) με αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες. Αυτά τα Tregs παράγουν αντι-φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-10 και ο TGF- $\beta$ , οι οποίες καταστέλλουν την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων στην άρθρωση (Prakken et al., 2004).

Η θεραπευτική προσέγγιση της PA μέσω των HSPs έχει αναπτυχθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Κλινικές δοκιμές με τη χρήση του πεπτιδίου dnaJP1, που προέρχεται από την βακτηριακή HSP40, έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Το πεπτίδιο αυτό χορηγούμενο από του στόματος επάγει ανοσολογική ανοχή μέσω της παραγωγής ρυθμιστικών T-κυττάρων και της μείωσης των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών TNF- $\alpha$  και IL-6 (Koffeman et al., 2009). Επιπλέον, το BiP (Binding immunoglobulin protein), μια πρωτεΐνη της οικογένειας HSP70, έχει αποδειχθεί ότι έχει ισχυρές αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες σε πειραματικά μοντέλα αρθρίτιδας και βρίσκεται υπό κλινική αξιολόγηση ως θεραπευτικός παράγοντας για τη PA (Brownlie et al., 2006).

Σε κυτταρικό επίπεδο, οι HSPs προστατεύουν τα χονδροκύτταρα και τους οστεοβλάστες από την απόπτωση που επάγεται από προ-φλεγμονώδεις παράγοντες. Η HSP70 ιδιαίτερα έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την ενεργοποίηση του NF- $\kappa$ B και τη μετέπειτα παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και μεταλλοπρωτεϊνών που ευθύνονται για την καταστροφή του αρθρικού χόνδρου (Luo et al., 2008). Η προστατευτική αυτή δράση των HSPs στη διατήρηση της ακεραιότητας του αρθρικού χόνδρου αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό επιβράδυνσης της εξέλιξης της PA.

### 3.2.2. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

#### Systemic lupus erythematosus



Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα πολυσυστηματικό αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι πυρηνικών αντιγόνων και την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων σε διάφορα όργανα. Οι HSPs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του ΣΕΛ και έχουν αναδειχθεί ως πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι.

Η έκφραση της HSP90 έχει βρεθεί αυξημένη στα λεμφοκύτταρα ασθενών με ΣΕΛ, και αυτή η αύξηση συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου. Η HSP90 συμβάλλει στην ενεργοποίηση και επιβίωση των αυτοαντιδραστικών T- και B-λεμφοκυττάρων μέσω της σταθεροποίησης διαφόρων σηματοδοτικών μορίων που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων (Shimp et al., 2012). Αναστολείς της HSP90, όπως η 17-AAG (17-allylaminogeldanamycin), έχουν δείξει σημαντική αποτελεσματικότητα σε πειραματικά μοντέλα ΣΕΛ, μειώνοντας την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και βελτιώνοντας τη νεφρική λειτουργία (Rice et al., 2008).

Η HSP70 επίσης διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στο ΣΕΛ. Αυξημένα επίπεδα HSP70 έχουν ανιχνευθεί στον ορό ασθενών με ΣΕΛ και συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου. Η εξωκυττάρια HSP70 μπορεί να λειτουργήσει ως προ-φλεγμονώδης παράγοντας, ενεργοποιώντας τα δένδριτικά κύτταρα και προάγοντας την παραγωγή ιντερφερόνης τύπου I, η οποία αποτελεί κεντρικό μεσολαβητή στην παθογένεση του ΣΕΛ (Portales-Pérez et al., 2019). Ωστόσο, η ενδοκυττάρια HSP70 μπορεί να ασκήσει προστατευτικό ρόλο, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του NF-κB και την επακόλουθη παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η σχέση των HSPs με τη νεφρίτιδα του λύκου, μια από τις σοβαρότερες εκδηλώσεις του ΣΕΛ. Οι HSPs εκφράζονται σε αυξημένα επίπεδα στους νεφρούς ασθενών με νεφρίτιδα λύκου και συμβάλλουν στην προστασία των νεφρικών κυττάρων από την απόπτωση που επάγεται από τα ανοσοσυμπλέγματα και τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες (Lechner et al., 2010). Επιπλέον, η επαγωγή της HSP70 στα ποδοκύτταρα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πρωτεϊνουρία και βελτιώνει τη

νεφρική λειτουργία σε πειραματικά μοντέλα νεφρίτιδας λύκου, υποδεικνύοντας μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση (Zheng et al., 2005).

Θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν τις HSPs στο ΣΕΛ περιλαμβάνουν τη χρήση αναστολέων της HSP90, όπως η 17-AAG και η γελδαναμυκίνη, οι οποίοι έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε προκλινικά μοντέλα. Επιπλέον, η χορήγηση πεπτιδίων προερχόμενων από την HSP70 έχει αποδειχθεί ότι επάγει ρυθμιστικά T-κύτταρα και μειώνει την αυτοάνοση απόκριση σε πειραματικά μοντέλα ΣΕΛ (Srivastava, 2002). Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτών των θεραπειών στους ασθενείς με ΣΕΛ.

### 3.2.3. Σκλήρυνση κατά Πλάκας



Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), η οποία χαρακτηρίζεται από την καταστροφή της μυελίνης, την αξονική βλάβη και τελικά τη νευροεκφύλιση. Οι HSPs έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί παράγοντες

τόσο στην παθογένεση όσο και στην προστασία από τη νόσο.

Σε βιοψίες εγκεφαλικού ιστού από ασθενείς με ΣΚΠ, έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση διαφόρων HSPs, συμπεριλαμβανομένων των HSP60, HSP70 και αB-κρυσταλλίνης (μια μικρή HSP). Η αB-κρυσταλλίνη ιδιαίτερα έχει αναγνωριστεί ως ένα από τα κύρια αυτοαντιγόνα στην ΣΚΠ. Τα T-κύτταρα που αναγνωρίζουν την αB-κρυσταλλίνη ανιχνεύονται σε αυξημένη συχνότητα στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΣΚΠ και μπορούν να μεταφέρουν τη νόσο σε πειραματικά μοντέλα (van Noort et al., 1995). Ωστόσο, η αB-κρυσταλλίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι ασκεί νευροπροστατευτική και αντι-φλεγμονώδη δράση, αναδεικνύοντας τον διττό της ρόλο στη νόσο (Ousman et al., 2007).

Η HSP70 επίσης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ΣΚΠ. Έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει τους νευρώνες από την απόπτωση που επάγεται από φλεγμονώδεις

διαμεσολαβητές και οξειδωτικό στρες, τα οποία είναι άφθονα στις απομυελινωτικές πλάκες. Επιπλέον, η HSP70 προάγει την επιβίωση των ολιγοδενδροκυττάρων, των κυττάρων που παράγουν μυελίνη, και μπορεί να ενισχύσει την επαναμυελίνωση μετά από απομυελινωτική βλάβη (Mycko et al., 2008). Σε πειραματικά μοντέλα ΣΚΠ, όπως η πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE), η επαγωγή της HSP70 μέσω θερμικής καταπόνησης ή φαρμακολογικών παραγόντων έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη σοβαρότητα της νόσου και επιταχύνει την ανάρρωση (Yenari et al., 2005).

Θεραπευτικές προσεγγίσεις με βάση τις HSPs στην ΣΚΠ περιλαμβάνουν τη χρήση πεπτιδίων προερχόμενων από την HSP60, όπως το πεπτίδιο p277. Το πεπτίδιο αυτό έχει αποδειχθεί ότι επάγει ρυθμιστικά T-κύτταρα που παράγουν IL-10 και TGF- $\beta$ , καταστέλλοντας τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις στο ΚΝΣ (Quintana et al., 2008). Επιπλέον, η χορήγηση ανασυνδυασμένης  $\alpha$ B-κρυσταλλίνης έχει δείξει θεραπευτικό αποτέλεσμα σε πειραματικά μοντέλα ΣΚΠ, μειώνοντας τη φλεγμονή και την απομυελίνωση (Arac et al., 2011). Αυτές οι προσεγγίσεις βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο, αλλά προσφέρουν ελπιδοφόρες προοπτικές για τη θεραπεία της ΣΚΠ.

Εικόνα 8

### 3.2.4. Άλλα Αυτοάνοσα Νοσήματα

#### Ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από



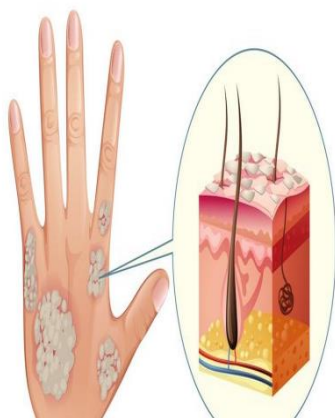
υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και διήθηση του δέρματος από φλεγμονώδη κύτταρα. Οι HSPs, ιδιαίτερα η HSP60 και η HSP70, εκφράζονται σε αυξημένα επίπεδα στο ψωριασικό δέρμα και μπορούν να λειτουργήσουν ως αυτοαντιγόνα, επάγοντας ανοσολογικές αποκρίσεις (Kakeda et al., 2014). Ωστόσο, οι HSPs

διαδραματίζουν επίσης προστατευτικό ρόλο, ενισχύοντας την επιβίωση των

κερατινοκυττάρων σε συνθήκες στρες και ρυθμίζοντας τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Η επαγωγή των HSPs στο δέρμα μέσω τοπικών θεραπειών ή συστηματικών παραγόντων αποτελεί μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση για την ψωρίαση (Shoda et al., 2012).

### **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1**

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔΤ1) είναι μια αυτοάνοση νόσος που



χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των ινσουλινοπαραγωγών β-κυττάρων του παγκρέατος από αυτοαντιδραστικά T-κύτταρα.

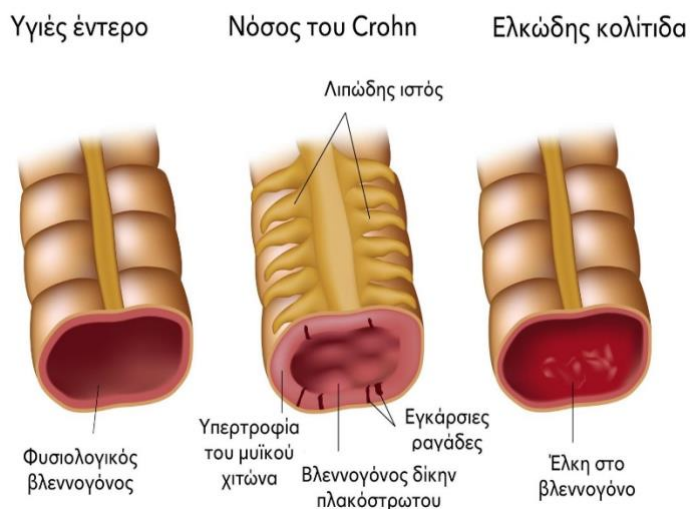
Οι HSPs, ιδιαίτερα η HSP60 και η HSP70, έχουν αναγνωριστεί ως αυτοαντιγόνα στον ΣΔΤ1 και μπορούν να επάγουν αυτοάνοσες αποκρίσεις έναντι των β-κυττάρων (Birk et al., 1996).

Ωστόσο, η χορήγηση συγκεκριμένων πεπτιδίων της HSP60, όπως το πεπτίδιο p277, έχει

αποδειχθεί ότι επάγει ανοσολογική ανοχή και προστατεύει από την ανάπτυξη διαβήτη σε πειραματικά μοντέλα. Κλινικές δοκιμές με το Diaperp277, ένα συνθετικό πεπτίδιο βασισμένο στο p277, έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, διατηρώντας τη λειτουργία των β-κυττάρων σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔΤ1 (Raz et al., 2007).

### **Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου**

## Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου

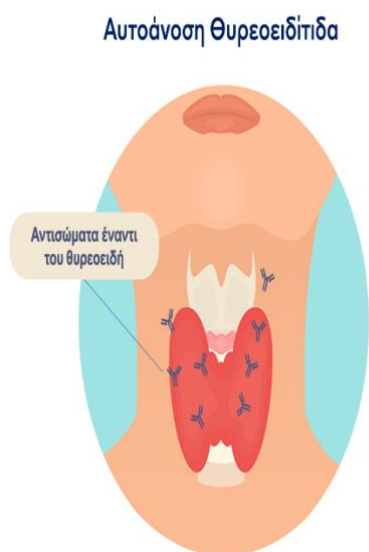


Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, οι δύο κύριες μορφές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΦΝΕ), χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι HSPs, ιδιαίτερα η HSP60 και η HSP70, εκφράζονται σε αυξημένα επίπεδα στο εντερικό επιθήλιο ασθενών με ΦΝΕ και μπορούν να επάγουν φλεγμονώδεις αποκρίσεις (Peetermans et al., 2011). Ωστόσο, οι HSPs έχουν επίσης

αποδειχθεί ότι προστατεύουν το εντερικό επιθήλιο από το οξειδωτικό στρες και την απόπτωση, συμβάλλοντας στη διατήρηση του εντερικού φραγμού. Η επαγωγή των HSPs μέσω προβιοτικών βακτηρίων ή άλλων παραγόντων αποτελεί μια υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για τη ΦΝΕ (Petrof et al., 2004).

## Αυτοάνοσες Θυρεοειδοπάθειες

Η νόσος του Graves και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι οι δύο κύριες αυτοάνοσες



θυρεοειδοπάθειες. Οι HSPs, ιδιαίτερα η HSP60 και η HSP70, έχουν αναγνωριστεί ως πιθανά αυτοαντιγόνα σε αυτές τις παθήσεις. Αντισώματα έναντι των HSPs ανιχνεύονται συχνά στον ορό ασθενών με αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες και μπορούν να συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου (Heufelder et al., 1992). Ωστόσο, οι HSPs διαδραματίζουν επίσης προστατευτικό ρόλο στα θυρεοειδικά κύτταρα, ενισχύοντας την επιβίωσή τους σε συνθήκες στρες και ρυθμίζοντας τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Η ρύθμιση της

έκφρασης και της λειτουργίας των HSPs αποτελεί μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση

για τις αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες, αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της (Srivastava, 2002).

### **Αυτοάνοσες Δερματοπάθειες**

Η πέμφιγα, το πεμφιγοειδές και ο δερματομυοσίτης είναι αυτοάνοσες δερματοπάθειες που χαρακτηρίζονται από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι συστατικών του δέρματος. Οι HSPs εκφράζονται σε αυξημένα επίπεδα στο δέρμα ασθενών με αυτές τις παθήσεις και μπορούν να λειτουργήσουν ως αυτοαντιγόνα ή ως προστατευτικοί παράγοντες. Στον δερματομυοσίτη, για παράδειγμα, η HSP70 εκφράζεται σε αυξημένα επίπεδα στα μυϊκά κύτταρα και μπορεί να προστατεύσει από την απόπτωση που επάγεται από φλεγμονώδεις παράγοντες (Keller et al., 2008). Η τοπική ή συστηματική επαγωγή των HSPs αποτελεί μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση για αυτές τις παθήσεις, αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της.

Συνολικά, οι HSPs διαδραματίζουν πολύπλοκους ρόλους σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, λειτουργώντας τόσο ως αυτοαντιγόνα που μπορούν να πυροδοτήσουν αυτοάνοσες αποκρίσεις όσο και ως προστατευτικοί παράγοντες που ενισχύουν την κυτταρική επιβίωση και ρυθμίζουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Η κατανόηση αυτών των πολύπλοκων ρόλων είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων με βάση τις HSPs για τα αυτοάνοσα νοσήματα.

## **3.3. Βιοδείκτες και Διαγνωστική Αξία**

### **3.3.1. HSPs ως Δείκτες Νόσου**

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) έχουν αναδειχθεί ως πολλά υποσχόμενοι βιοδείκτες για τη διάγνωση, πρόγνωση και παρακολούθηση διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων. **Ιστορικά, η πρώτη απόδειξη ότι η συστατική έκφραση της HSP70 προσδίδει θερμοανθεκτικότητα σε κύτταρα θηλαστικών δόθηκε το 1991 (Angelidis et al., 1991).** Η έκφρασή τους συχνά μεταβάλλεται κατά την εξέλιξη των αυτοάνοσων παθήσεων, αντανακλώντας τη φλεγμονώδη δραστηριότητα και τις προσπάθειες του οργανισμού να διατηρήσει την κυτταρική ομοιόσταση υπό συνθήκες στρες.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), τα επίπεδα των HSP60, HSP70 και HSP90 στον ορό και το αρθρικό υγρό έχουν συσχετιστεί με την ενεργότητα της νόσου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η HSP90, της οποίας τα επίπεδα στον ορό αυξάνονται σημαντικά σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες ή ασθενείς σε ύφεση. Η συγκέντρωση της HSP90 στο αρθρικό υγρό συσχετίζεται θετικά με τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων και τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), καθιστώντας την έναν χρήσιμο δείκτη της τοπικής φλεγμονής (Ripley et al., 2005).

Αντισώματα έναντι των HSPs επίσης ανιχνεύονται συχνά στον ορό ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικοί δείκτες. Σε μελέτη των Shoda και συνεργατών (2011), διαπιστώθηκε ότι τα αντι-HSP70 αντισώματα ανιχνεύονται στο 30-40% των ασθενών με ΡΑ και συστηματικό ερυθρελάτη (ΣΕΛ), ενώ είναι σπάνια σε υγιείς μάρτυρες (λιγότερο από 5%). Ακόμη πιο ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι τα αντι-HSP70 αντισώματα μπορεί να εμφανίζονται χρόνια πριν την κλινική εκδήλωση της ΡΑ ή του ΣΕΛ, καθιστώντας τα πιθανούς προγνωστικούς δείκτες για την ανάπτυξη αυτών των νοσημάτων σε άτομα με υψηλό κίνδυνο.

Στη σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ), τα επίπεδα της αΒ-κρυσταλλίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) αυξάνονται κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της νόσου και μειώνονται κατά τις περιόδους ύφεσης. Η αυξημένη συγκέντρωση της αΒ-κρυσταλλίνης στο ΕΝΥ έχει συσχετιστεί με τη βαρύτητα της νόσου και την έκταση της απομυελίνωσης, όπως αυτή αξιολογείται με μαγνητική τομογραφία (MRI), καθιστώντας την έναν χρήσιμο δείκτη της ενεργότητας της νόσου (Cid et al., 2007). Επιπλέον, τα επίπεδα της HSP70 στο ΕΝΥ έχουν προταθεί ως δείκτης διαφοροδιάγνωσης μεταξύ της ΣΚΠ και άλλων νευρολογικών παθήσεων με παρόμοια κλινική εικόνα, όπως η οπτική νευρομυελίτιδα (Villar et al., 2010).

Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ1), τα αντισώματα έναντι της HSP60 και των επιτόπων της, όπως το πεπτίδιο p277, ανιχνεύονται σε υψηλό ποσοστό σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς και συχνά προηγούνται της εμφάνισης των κλασικών αυτοαντισωμάτων έναντι των νησιδίων του παγκρέατος (ICA), της ινσουλίνης (ΙΑΑ) και της γλουταμικής δεκαρβοξυλάσης (GAD). Αυτό υποδηλώνει ότι τα αντι-HSP60 αντισώματα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πρώιμοι δείκτες για την ανίχνευση

ατόμων με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΤ1, επιτρέποντας την έγκαιρη παρέμβαση για την πρόληψη ή καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου (Abulafia-Lapid et al., 2003).

Σε μοριακό επίπεδο, έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των HSPs και των αντισωμάτων τους στα βιολογικά υγρά. Αυτές περιλαμβάνουν ανοσοενζυμικές μεθόδους (ELISA), ανοσοαποτύπωση Western, κυτταρομετρία ροής και πιο πρόσφατα, πολυπαραμετρικούς βιοαισθητήρες που επιτρέπουν την ταυτόχρονη ανίχνευση πολλαπλών HSPs και των ισομορφών τους. Αυτές οι τεχνικές έχουν βελτιώσει σημαντικά την ευαισθησία και την ειδικότητα της ανίχνευσης των HSPs ως βιοδεικτών στα αυτοάνοσα νοσήματα (Ciocca et al., 2013).

Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων που κωδικοποιούν τις HSPs έχουν επίσης συσχετιστεί με την ευαισθησία σε αυτοάνοσα νοσήματα. Για παράδειγμα, συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου της HSP70 έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΕΛ, ΡΑ και ΣΚΠ. Αυτοί οι γενετικοί δείκτες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη αυτών των νοσημάτων, επιτρέποντας την έγκαιρη εφαρμογή προληπτικών μέτρων (Furnrohr et al., 2010). Στον Πίνακα 5 συνοψίζονται βιοδείκτες που βασίζονται σε HSPs και η κλινική τους αξιοποίηση σε διαφορετικά αυτοάνοσα νοσήματα.

*Πίνακας 5 Ενδεικτικοί βιοδείκτες που σχετίζονται με HSPs σε αυτοάνοσα νοσήματα, με επίπεδα στον ορό, ευαισθησία/ειδικότητα και κλινική τους αξία. (Zhang X. et al., 2008; Zou J. et al., 2017).*

| <b>Βιοδείκτης</b> | <b>Νόσημα</b>          | <b>Επίπεδα Ορού (ng/ml)</b> | <b>Ευαισθησία (%)</b> | <b>Ειδικότητα (%)</b> | <b>Κλινική Αξία</b> |
|-------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| Anti-HSP60 IgG    | Διαβήτης Τύπου Ι       | 45-120                      | 65-75                 | 80-90                 | Πρώιμη διάγνωση     |
| Anti-HSP70 IgG    | Ρευματοειδής Αρθρίτιδα | 85-210                      | 55-70                 | 75-85                 | Δραστηριότητα νόσου |
| HSP27             | Σκλήρυνση κατά Πλάκας  | 2.5-8.5                     | 60-80                 | 70-85                 | Πρόγνωση            |
| HSP70             | ΣΕΛ                    | 15-55                       | 50-65                 | 80-95                 | Παρακολούθηση       |

### 3.3.2. Προγνωστική Αξία

Η προγνωστική αξία των HSPs στα αυτοάνοσα νοσήματα έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας τα τελευταία χρόνια. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα συγκεκριμένων HSPs ή των αντισωμάτων τους μπορούν να προβλέψουν την εξέλιξη, τη σοβαρότητα και την ανταπόκριση στη θεραπεία διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα αυξημένα επίπεδα της HSP90 στον ορό κατά τη διάγνωση έχουν συσχετιστεί με ταχύτερη ακτινολογική εξέλιξη της νόσου και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβρωτικής αρθρίτιδας. Σε προοπτική μελέτη των Wright και συνεργατών (2010), ασθενείς με πρώιμη RA που είχαν υψηλά επίπεδα HSP90 στον ορό εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη ακτινολογική επιδείνωση μετά από 2 έτη παρακολούθησης, ανεξάρτητα από τα επίπεδα των παραδοσιακών δεικτών φλεγμονής όπως η CRP και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ). Αυτό υποδηλώνει ότι η HSP90 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την αναγνώριση ασθενών με υψηλό κίνδυνο ταχείας εξέλιξης της νόσου, οι οποίοι μπορεί να ωφεληθούν από πιο επιθετική θεραπεία.

Επιπρόσθετα, η έκφραση των HSPs στον αρθρικό υμένα έχει συσχετιστεί με την ανταπόκριση σε συγκεκριμένες θεραπείες. Μελέτη των Kurzik-Dumke και συνεργατών (2008) έδειξε ότι ασθενείς με υψηλή έκφραση της HSP70 στον αρθρικό υμένα είχαν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες, όπως το infliximab και το etanercept, σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλή έκφραση. Αυτό υποδηλώνει ότι η έκφραση της HSP70 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προβλεπτικός δείκτης για την επιλογή των ασθενών που είναι πιθανό να ωφεληθούν από αυτές τις θεραπείες.

Στον συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, τα επίπεδα των αντι-HSP70 αντισωμάτων έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφρίτιδας του λύκου, μιας από τις σοβαρότερες επιπλοκές της νόσου. Σε μελέτη των Wang και συνεργατών (2012), ασθενείς με υψηλά επίπεδα αντι-HSP70 αντισωμάτων κατά τη διάγνωση είχαν πενταπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρίτιδας του λύκου κατά τη διάρκεια της πενταετούς παρακολούθησης, σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλά επίπεδα. Επιπλέον, οι ασθενείς με επίμονα υψηλά επίπεδα αντι-HSP70 αντισωμάτων παρά τη θεραπεία είχαν χειρότερη πρόγνωση και υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε νεφρική ανεπάρκεια.

Στη σκλήρυνση κατά πλάκας, τα επίπεδα της αΒ-κρυσταλλίνης στο ENY κατά τη διάγνωση έχουν συσχετιστεί με τον ρυθμό εξέλιξης της αναπηρίας. Σε μελέτη των Cid και συνεργατών (2007), ασθενείς με υψηλά επίπεδα αΒ-κρυσταλλίνης στο ENY εμφάνισαν ταχύτερη εξέλιξη της αναπηρίας, όπως αυτή αξιολογήθηκε με την κλίμακα EDSS (Expanded Disability Status Scale), σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλά επίπεδα. Επιπλέον, τα επίπεδα της αΒ-κρυσταλλίνης συσχετίστηκαν με τον αριθμό και τον όγκο των απομυελινωτικών πλακών στη μαγνητική τομογραφία, υποδηλώνοντας ότι αυτός ο βιοδείκτης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της σοβαρότητας της νόσου και την καθοδήγηση της θεραπευτικής προσέγγισης.

Η προγνωστική αξία των HSPs έχει επίσης μελετηθεί στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Σε μελέτη των Eldor και συνεργατών (2006), συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔΤ1 που είχαν υψηλά επίπεδα αντι-HSP60 αντισωμάτων είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου κατά τη διάρκεια της δεκαετούς παρακολούθησης, σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλά επίπεδα. Αυτό υποδηλώνει ότι τα αντι-HSP60 αντισώματα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες για την αναγνώριση ατόμων με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΤ1, επιτρέποντας την έγκαιρη παρέμβαση για την πρόληψη ή καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου.

Σε μοριακό επίπεδο, η έκφραση συγκεκριμένων ισομορφών των HSPs έχει συσχετιστεί με την πρόγνωση διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων. Για παράδειγμα, η αυξημένη έκφραση της επαγωγίσιμης μορφής της HSP70 (HSP70i ή HSPA1A) σε σχέση με την ιδιοσυστατική μορφή (HSC70 ή HSPA8) έχει συσχετιστεί με πιο επιθετική νόσο και χειρότερη πρόγνωση σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων της PA, του ΣΕΛ και της ΣΚΠ (Srivastava, 2002).

### **3.3.3. Παρακολούθηση Θεραπευτικής Ανταπόκρισης**

Εκτός από τη διαγνωστική και προγνωστική τους αξία, οι HSPs μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Η δυναμική των επιπέδων των HSPs και των αντισωμάτων τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την εξέλιξη της νόσου.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα επίπεδα της HSP90 στον ορό έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες.

Μελέτη των Madrigal-Matute και συνεργατών (2012) έδειξε ότι τα επίπεδα της HSP90 μειώνονται σημαντικά μετά από τρεις μήνες θεραπείας με infliximab σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία, ενώ παραμένουν σταθερά ή αυξάνονται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται. Η μείωση των επιπέδων της HSP90 προηγήθηκε της κλινικής βελτίωσης και της μείωσης των παραδοσιακών δεικτών φλεγμονής, υποδηλώνοντας ότι η HSP90 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πρώιμος δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί για την HSP70. Σε μελέτη των Schett και συνεργατών (2006), τα επίπεδα της HSP70 στον ορό μειώθηκαν σημαντικά μετά από έξι μήνες θεραπείας με μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με ΡΑ που επιτυγχάνουν κλινική ύφεση, ενώ παρέμειναν αυξημένα σε ασθενείς με ενεργό νόσο παρά τη θεραπεία. Επιπλέον, η επαναεμφάνιση αυξημένων επιπέδων HSP70 μετά από αρχική μείωση προέβλεπε την κλινική υποτροπή, υποδηλώνοντας ότι η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της HSP70 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη και πρόληψη των εξάρσεων της νόσου.

Στον συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, τα επίπεδα των αντι-HSP αντισωμάτων έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την πρόβλεψη των εξάρσεων. Μελέτη των Conroy και συνεργατών (2014) έδειξε ότι τα επίπεδα των αντι-HSP70 αντισωμάτων μειώνονται σημαντικά μετά από επιτυχή θεραπεία με κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα σε ασθενείς με ενεργό ΣΕΛ. Επιπλέον, η αύξηση των επιπέδων των αντι-HSP70 αντισωμάτων προηγήθηκε της κλινικής έξαρσης της νόσου, υποδηλώνοντας ότι η τακτική παρακολούθηση αυτών των αντισωμάτων θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη των εξάρσεων με έγκαιρη προσαρμογή της θεραπείας.

Στη σκλήρυνση κατά πλάκας, τα επίπεδα της αΒ-κρυσταλλίνης στο ΕΝΥ έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ιντερφερόνη-β, ένα από τα πρώτης γραμμής φάρμακα για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας ΣΚΠ. Μελέτη των Touil και συνεργατών (2006) έδειξε ότι τα επίπεδα της αΒ-κρυσταλλίνης μειώνονται σημαντικά μετά από έξι μήνες θεραπείας με ιντερφερόνη-β σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία, ενώ παραμένουν αυξημένα σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται. Η μείωση των επιπέδων της αΒ-κρυσταλλίνης συσχετίστηκε με τη μείωση του αριθμού και του όγκου των

ενεργών απομυελινωτικών πλακών στη μαγνητική τομογραφία, υποδηλώνοντας ότι αυτός ο βιοδείκτης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε μοριακό επίπεδο.

Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, τα επίπεδα των αντι-HSP60 αντισωμάτων έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με Diaper277, ένα συνθετικό πεπτίδιο βασισμένο στο p277 της HSP60. Μελέτη των Raz και συνεργατών (2007) έδειξε ότι η θεραπεία με Diaper277 οδηγεί σε μείωση των επιπέδων των αντι-HSP60 αντισωμάτων και αύξηση των επιπέδων των ρυθμιστικών T-κυττάρων στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Αυτές οι ανοσολογικές αλλαγές συσχετίστηκαν με τη διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων και τη μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη, υποδηλώνοντας ότι τα αντι-HSP60 αντισώματα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας στον ΣΔΤ1.

Σε μοριακό επίπεδο, η έκφραση των HSPs σε συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς έχει χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Για παράδειγμα, η έκφραση της HSP70 στα CD4+ T-λεμφοκύτταρα έχει συσχετιστεί με την ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα (rituximab) σε ασθενείς με ΡΑ και ΣΕΛ. Μελέτη των Ghannam και συνεργατών (2014) έδειξε ότι η μείωση της έκφρασης της HSP70 στα CD4+ T-λεμφοκύτταρα μετά από θεραπεία με rituximab συσχετίζεται με κλινική βελτίωση, ενώ η επίμονη υψηλή έκφραση συσχετίζεται με πτωχή ανταπόκριση.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ Δ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ

### 4.1. Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

Η αναγνώριση του κρίσιμου ρόλου των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins, HSPs) στην παθοφυσιολογία των αυτοάνοσων νοσημάτων έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων που στοχεύουν είτε στην τροποποίηση της έκφρασής τους, είτε στη στόχευση συγκεκριμένων HSPs, είτε στην εκμετάλλευση των ανοσοτροποποιητικών τους ιδιοτήτων. Αυτές οι θεραπευτικές προσεγγίσεις αντιπροσωπεύουν μια νέα κατεύθυνση στην αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων, με στόχο την αποκατάσταση της ανοσολογικής ισορροπίας και την προστασία των ιστών από τη βλάβη που προκαλείται από τη χρόνια φλεγμονή.

*Πίνακας 6 Ενδεικτικές θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν διαφορετικές οικογένειες HSP, οι μηχανισμοί δράσης τους και το στάδιο ανάπτυξης σε αυτοάνοσα νοσήματα. (van Eden W. et al., 2005; Broere F. et al., 2011).*

| Στρατηγική               | Στόχος HSP | Μηχανισμός Δράσης     | Στάδιο Ανάπτυξης | Νοσήματα                    |
|--------------------------|------------|-----------------------|------------------|-----------------------------|
| <b>HSP Ανταγωνισμός</b>  | HSP90      | ATP ανταγωνισμός      | Φάση II/III      | ΣΕΛ, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα |
|                          | HSP70      | Αναστολή ATPase       | Προκλινική       | Ψωρίαση                     |
| <b>HSP Εμβολιασμός</b>   | HSP60      | Επαγωγή Treg κυττάρων | Φάση II          | Διαβήτης Τύπου I            |
|                          | HSP40      | Ανοσοτροποποίηση      | Φάση I           | Ρευματοειδής Αρθρίτιδα      |
| <b>Παράγωγα Πεπτίδια</b> | HSP60-p277 | Ανοσολογική ανοχή     | Φάση III         | Διαβήτης                    |
|                          | HSP10      | Αντιφλεγμονώδης δράση | Προκλινική       | Αρθρίτιδα                   |

#### 4.1.1. Τροποποίηση Έκφρασης HSPs

Η τροποποίηση της έκφρασης των HSPs αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική για τα αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς επιτρέπει τη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης και την ενίσχυση των κυτταρικών μηχανισμών προστασίας. Οι προσεγγίσεις για την τροποποίηση της έκφρασης των HSPs περιλαμβάνουν τόσο την επαγωγή όσο και την καταστολή της έκφρασής τους, ανάλογα με τον επιθυμητό θεραπευτικό στόχο.

Η επαγωγή της έκφρασης των HSPs μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους. Μια προσέγγιση είναι η χρήση φαρμακολογικών επαγωγέων, όπως η γελδαναμυκίνη και τα παράγωγά της. Η γελδαναμυκίνη είναι ένας αναστολέας της HSP90 που παραδόξως επάγει την έκφραση άλλων HSPs, όπως της HSP70 και της HSP27, μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα μεταγραφής θερμικού σοκ 1 (Heat Shock Factor 1, HSF1). Ο HSF1 είναι ο κύριος ρυθμιστής της μεταγραφικής απόκρισης στο θερμικό σοκ και άλλες μορφές κυτταρικού στρες (Whitesell and Lindquist, 2009). Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων έχουν δείξει ότι η χορήγηση γελδαναμυκίνης ή των παραγώγων της, όπως η 17-AAG (17-allylaminogeldanamycin), μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή και να βελτιώσει την κλινική εικόνα σε μοντέλα ρευματοειδούς αρθρίτιδας, συστηματικού ερυθηματώδους λύκου και σκλήρυνσης κατά πλάκας (Rice et al., 2008).

Άλλοι φαρμακολογικοί επαγωγείς των HSPs περιλαμβάνουν φυσικά προϊόντα όπως η κουρκουμίνη, η ρεσβερατρόλη και ορισμένα φλαβονοειδή. Αυτές οι ουσίες επάγουν την έκφραση των HSPs μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης του HSF1 και της ρύθμισης των σηματοδοτικών μονοπατιών του στρες. Η κουρκουμίνη, για παράδειγμα, έχει δείχθει ότι επάγει την έκφραση της HSP70 στα μονοκύτταρα και μακροφάγα, οδηγώντας σε αναστολή της παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο TNF- $\alpha$  και η IL-1 $\beta$ . Αυτό μπορεί να εξηγήσει, εν μέρει, τις αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες της κουρκουμίνης που έχουν παρατηρηθεί σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα (Jurenka, 2009).

Μια άλλη προσέγγιση για την επαγωγή των HSPs είναι η χρήση μη φαρμακολογικών μεθόδων, όπως η ήπια θερμική καταπόνηση, η άσκηση και η καλπαστατίνη. Η ήπια θερμική καταπόνηση, όπως η υπερθερμία ή η σάουνα, μπορεί να επάγει την έκφραση των HSPs σε διάφορους ιστούς και να προστατεύσει από φλεγμονώδεις βλάβες. Σε μελέτη των Ostberg και συνεργατών (2005), η ήπια συστηματική υπερθερμία (αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος κατά 1-2°C) οδήγησε σε επαγωγή της HSP70 στα λεμφοκύτταρα και μείωση της παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτοκινών σε υγιείς εθελοντές. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υπερθερμία (Tarner et al., 2009).

Η τακτική άσκηση επίσης μπορεί να επάγει την έκφραση των HSPs σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των σκελετικών μυών, της καρδιάς και του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτή η επαγωγή συμβάλλει στις αντι-φλεγμονώδεις και προστατευτικές επιδράσεις της άσκησης που έχουν παρατηρηθεί σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Σε μελέτη των Ortega και συνεργατών (2009), ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης οδήγησε σε αύξηση της έκφρασης της HSP70 στα λεμφοκύτταρα και βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η χρήση γονιδιακής θεραπείας για την υπερέκφραση συγκεκριμένων HSPs αποτελεί μια πιο στοχευμένη προσέγγιση για την τροποποίηση της έκφρασης των HSPs. Αυτή η προσέγγιση περιλαμβάνει τη μεταφορά γονιδίων που κωδικοποιούν τις HSPs σε συγκεκριμένους ιστούς-στόχους με τη χρήση φορέων όπως οι αδενοϊοί, οι λεντιϊοί ή τα λιποσώματα. Σε μελέτη των Kim και συνεργατών (2012), η ενδοαρθρική έγχυση αδενοϊού που εκφράζει την HSP70 οδήγησε σε σημαντική μείωση της φλεγμονής και της καταστροφής του χόνδρου σε πειραματικό μοντέλο ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Αντίθετα με την επαγωγή, η καταστολή της έκφρασης συγκεκριμένων HSPs μπορεί να είναι επιθυμητή σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα όταν αυτές οι πρωτεΐνες συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου. Για παράδειγμα, η HSP90 έχει βρεθεί να σταθεροποιεί διάφορες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη φλεγμονή και την αυτοανοσία, όπως οι JAK κινάσες και ο μεταγραφικός παράγοντας STAT3. Η αναστολή της HSP90 με ειδικούς αναστολείς, όπως η 17-AAG, μπορεί να οδηγήσει σε αποδόμηση αυτών των πρωτεϊνών και μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης (Rice et al., 2008).

Η χρήση RNA παρεμβολής (RNAi) ή των αντινοσηματικών ολιγονουκλεοτιδίων αποτελεί μια πιο εξειδικευμένη προσέγγιση για την καταστολή της έκφρασης συγκεκριμένων HSPs. Αυτές οι τεχνικές επιτρέπουν τη στοχευμένη καταστολή της έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων σε επίπεδο mRNA. Σε μελέτη των Shukla και συνεργατών (2008), η χορήγηση siRNA που στοχεύει το γονίδιο της HSP90 οδήγησε σε μείωση της έκφρασης της HSP90 στα φλεγμονώδη κύτταρα και βελτίωση της κλινικής εικόνας σε πειραματικό μοντέλο συστηματικού ερυθηματώδους λύκου.

Παρά τις πολλά υποσχόμενες προοπτικές, η τροποποίηση της έκφρασης των HSPs ως θεραπευτική προσέγγιση για τα αυτοάνοσα νοσήματα αντιμετωπίζει διάφορες προκλήσεις. Μια σημαντική πρόκληση είναι η επίτευξη ιστοειδικής τροποποίησης της

έκφρασης των HSPs, καθώς η συστηματική επαγωγή ή καταστολή μπορεί να έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις σε άλλους ιστούς. Επιπλέον, η χρονική ρύθμιση της τροποποίησης της έκφρασης των HSPs είναι κρίσιμη, καθώς η έκφραση των HSPs μπορεί να έχει διαφορετικές επιδράσεις σε διαφορετικά στάδια της νόσου. Τέλος, η ετερογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων και η πολυπλοκότητα των μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεσή τους καθιστούν απαραίτητη την εξατομίκευση της θεραπευτικής προσέγγισης με βάση τα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς και το συγκεκριμένο προφίλ έκφρασης των HSPs (Van Eden et al., 2017).

#### **4.1.2. Στόχευση Συγκεκριμένων HSPs**

Η στόχευση συγκεκριμένων HSPs αποτελεί μια πιο εξειδικευμένη θεραπευτική προσέγγιση για τα αυτοάνοσα νοσήματα, η οποία επιτρέπει τη ρύθμιση των λειτουργιών των HSPs με πιο ελεγχόμενο και προβλέψιμο τρόπο σε σύγκριση με την τροποποίηση της έκφρασής τους. Αυτή η προσέγγιση περιλαμβάνει τη χρήση φαρμακολογικών αναστολέων, αντισωμάτων, πεπτιδίων ή μικρών μορίων που αλληλεπιδρούν ειδικά με συγκεκριμένες HSPs.

Η HSP90 αποτελεί έναν από τους πιο μελετημένους θεραπευτικούς στόχους μεταξύ των HSPs. Οι αναστολείς της HSP90, όπως η γελδαναμυκίνη και τα παράγωγά της (17-AAG, 17-DMAG), δεσμεύονται στην περιοχή δέσμευσης του ATP της HSP90 και αναστέλλουν τη λειτουργία της ως μοριακού συνοδού. Αυτό οδηγεί σε αποσταθεροποίηση και επακόλουθη αποδόμηση των πρωτεϊνών-πελατών της HSP90, πολλές από τις οποίες εμπλέκονται στα σηματοδοτικά μονοπάτια της φλεγμονής και της αυτοανοσίας. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων έχουν δείξει ότι οι αναστολείς της HSP90 μπορούν να μειώσουν τη φλεγμονή, να καταστείλουν την ενεργοποίηση των αυτοαντιδραστικών T- και B-λεμφοκυττάρων και να βελτιώσουν την κλινική εικόνα (Shimp et al., 2012).

Πέρα από τους κλασικούς αναστολείς της HSP90, έχουν αναπτυχθεί νεότερα μόρια με βελτιωμένη ειδικότητα και μειωμένη τοξικότητα. Για παράδειγμα, οι αναστολείς της C-τελικής περιοχής της HSP90, όπως η νοβοβοκίνη, στοχεύουν μια διαφορετική περιοχή της πρωτεΐνης από τους κλασικούς αναστολείς και έχουν διαφορετικό φάσμα επιδράσεων στις πρωτεΐνες-πελάτες. Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί αναστολείς που

στοχεύουν συγκεκριμένες ισομορφές της HSP90, όπως η HSP90α ή η HSP90β, επιτρέποντας πιο στοχευμένη παρέμβαση (Trepel et al., 2010).

Η HSP70 επίσης αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό στόχο στα αυτοάνοσα νοσήματα. Σε αντίθεση με την HSP90, η αναστολή της HSP70 μπορεί να ενισχύσει την απόπτωση των αυτοαντιδραστικών κυττάρων και να μειώσει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών. Αναστολείς της HSP70, όπως το VER-155008 και το MAL3-101, έχουν δείξει αντι-φλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες σε πειραματικά μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων. Ωστόσο, η ανάπτυξη εξειδικευμένων αναστολέων της HSP70 αποτελεί πρόκληση λόγω της ύπαρξης πολλαπλών ισομορφών της HSP70 και της ευρείας έκφρασής της σε διάφορους ιστούς (Powers et al., 2010).

Εκτός από τους αναστολείς, η χρήση αντισωμάτων που στοχεύουν συγκεκριμένες HSPs αποτελεί μια εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση. Τα αντισώματα μπορούν να δεσμεύουν εξωκυττάριας HSPs ή HSPs που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων και να τροποποιούν τη λειτουργία τους. Για παράδειγμα, αντισώματα έναντι της εξωκυττάριας HSP70 έχουν δείξει ότι αναστέλλουν την ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων και μειώνουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών σε μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων (Pockley et al., 2008).

Μια άλλη προσέγγιση είναι η χρήση πεπτιδίων που μιμούνται ή ανταγωνίζονται τις περιοχές αλληλεπίδρασης των HSPs με άλλες πρωτεΐνες. Αυτά τα πεπτίδια μπορούν να παρεμβαίνουν στις αλληλεπιδράσεις των HSPs με τις πρωτεΐνες-πελάτες τους ή με άλλους μοριακούς συνοδούς, επηρεάζοντας έτσι τη λειτουργία τους. Για παράδειγμα, το πεπτίδιο EEVD, που μιμείται την C-τελική περιοχή της HSP70, ανταγωνίζεται τη σύνδεση της HSP70 με τους συν-συνοδούς της και τροποποιεί τη λειτουργία της. Παρόμοια, το πεπτίδιο TPR2A ανταγωνίζεται τη σύνδεση της HSP90 με την ανοσοφιλίνη FKBP52, που είναι απαραίτητη για τη λειτουργία της HSP90 ως μοριακού συνοδού (Quintana et al., 2008).

Η ανάπτυξη μικρών μορίων που μιμούνται ή τροποποιούν τη λειτουργία των HSPs αποτελεί μια πιο πρόσφατη προσέγγιση. Αυτά τα μόρια μπορούν να σχεδιαστούν με βάση τη δομή των HSPs και να στοχεύσουν συγκεκριμένες λειτουργικές περιοχές. Για παράδειγμα, το KNK437 είναι ένα μικρό μόριο που αναστέλλει την επαγωγή των HSPs μέσω της αναστολής της ενεργοποίησης του HSF1. Το MKT-077 είναι ένα άλλο μικρό

μόριο που δεσμεύεται ειδικά στη μιτοχονδριακή HSP70 (mortalin) και αναστέλλει τη λειτουργία της (Leu et al., 2009).

Παρά τις πολλά υποσχόμενες προοπτικές, η στόχευση συγκεκριμένων HSPs ως θεραπευτική προσέγγιση για τα αυτοάνοσα νοσήματα αντιμετωπίζει διάφορες προκλήσεις. Μια σημαντική πρόκληση είναι η επίτευξη επαρκούς ειδικότητας, καθώς πολλές HSPs έχουν παρόμοιες δομές και λειτουργίες. Επιπλέον, οι HSPs συμμετέχουν σε πολλές φυσιολογικές κυτταρικές διεργασίες, και η παρέμβαση στη λειτουργία τους μπορεί να έχει απρόβλεπτες συνέπειες. Τέλος, η πολυπλοκότητα των αυτοάνοσων νοσημάτων και η εμπλοκή πολλαπλών HSPs στην παθογένεσή τους καθιστούν απαραίτητη την ανάπτυξη συνδυαστικών θεραπευτικών προσεγγίσεων που στοχεύουν διάφορες HSPs ή άλλους μοριακούς στόχους (Van Eden et al., 2017).

#### **4.1.3. Ανοσοτροποποιητική Δράση**

Η ανοσοτροποποιητική δράση των HSPs αποτελεί μια από τις πιο ενδιαφέρουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τα αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς επιτρέπει την αποκατάσταση της ανοσολογικής ισορροπίας και την επαγωγή της ανοσολογικής ανοχής έναντι των αυτοαντιγόνων. Αυτή η προσέγγιση βασίζεται στην ικανότητα των HSPs να επηρεάζουν διάφορες πτυχές της ανοσολογικής απόκρισης, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίασης αντιγόνων, της ενεργοποίησης των T-κυττάρων και της παραγωγής κυτοκινών.

Μια από τις πιο μελετημένες ανοσοτροποποιητικές προσεγγίσεις με βάση τις HSPs είναι η χρήση πεπτιδίων προερχόμενων από τις HSPs για την επαγωγή ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs). Τα Tregs είναι ένας υποπληθυσμός T-κυττάρων που καταστέλλουν τις αυτοάνοσες αποκρίσεις και διατηρούν την ανοσολογική ανοχή. Η επαγωγή των Tregs αποτελεί έναν από τους κύριους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι HSPs ασκούν τις αντι-φλεγμονώδεις και ανοσορρυθμιστικές τους δράσεις.

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το πεπτίδιο p277, ένα 24-αμινοξικό πεπτίδιο που προέρχεται από την ανθρώπινη HSP60. Το p277 έχει δείχθει ότι επάγει Tregs που παράγουν αντι-φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-10 και ο TGF- $\beta$ , και καταστέλλουν τις αυτοάνοσες αποκρίσεις σε διάφορα μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων. Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, το Diaperp277, ένα συνθετικό πεπτίδιο βασισμένο στο p277, έχει δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες και έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Το Diaper277 επάγει Tregs που παράγουν IL-10 και καταστέλλουν τις αυτοαντιδραστικές Th1 αποκρίσεις έναντι των β-κυττάρων του παγκρέατος. Σε κλινική μελέτη φάσης III, η χορήγηση Diaper277 σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔΤ1 οδήγησε σε διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων και μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη (Raz et al., 2014).

Παρόμοια προσέγγιση έχει εφαρμοστεί και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το πεπτίδιο dnaJP1, που προέρχεται από την βακτηριακή HSP40, έχει δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες και έχει δείξει ότι επάγει ανοσολογική ανοχή μέσω της μείωσης των προ-φλεγμονωδών Th1 και Th17 αποκρίσεων και της αύξησης των ρυθμιστικών T-κυττάρων. Σε κλινική μελέτη φάσης II, η χορήγηση dnaJP1 από του στόματος σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ οδήγησε σε κλινική βελτίωση και μείωση των επιπέδων των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών TNF-α και IL-6 (Koffeman et al., 2009).

Στη σκλήρυνση κατά πλάκας, πεπτίδια προερχόμενα από την HSP60 και την αΒ-κρυσταλλίνη έχουν δοκιμαστεί σε πειραματικά μοντέλα και έχουν δείξει ότι επάγουν ρυθμιστικά T-κύτταρα που καταστέλλουν τις αυτοαντιδραστικές αποκρίσεις έναντι της μυελίνης. Το πεπτίδιο Z12, που προέρχεται από την αΒ-κρυσταλλίνη, έχειδειχθεί ότι καταστέλλει την πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE), το πειραματικό μοντέλο της ΣΚΠ, μέσω της επαγωγής Tregs που εκφράζουν τον μεταγραφικό παράγοντα FoxP3 και παράγουν IL-10 (Quintana et al., 2008).

Μια άλλη ανοσοτροποποιητική προσέγγιση με βάση τις HSPs είναι η χρήση τους ως φορέων για την παράδοση αυτοαντιγόνων στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα με τρόπο που προάγει την ανοσολογική ανοχή. Οι HSPs έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν πεπτίδια και να τα μεταφέρουν στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μέσω ειδικών υποδοχέων, όπως ο CD91 και ο TLR2/4. Ανάλογα με το μικροπεριβάλλον και τις συνθήκες ενεργοποίησης, αυτή η παράδοση μπορεί να οδηγήσει είτε σε ανοσοδιέγερση είτε σε ανοσοκαταστολή. Η σύζευξη αυτοαντιγόνων με HSPs και η χορήγησή τους υπό κατάλληλες συνθήκες μπορεί να προάγει την ανοσολογική ανοχή έναντι αυτών των αντιγόνων (Binder, 2014).

Αυτή η προσέγγιση έχει δοκιμαστεί σε διάφορα πειραματικά μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων. Για παράδειγμα, η σύζευξη του βασικού πρωτεϊνικού της μυελίνης (MBP), ενός αυτοαντιγόνου στη σκλήρυνση κατά πλάκας, με την HSP70 και η χορήγησή της

σε πειραματικά μοντέλα EAE οδήγησε σε καταστολή της νόσου μέσω της επαγωγής Tregs και της μείωσης των προ-φλεγμονωδών Th1 και Th17 αποκρίσεων (Mansilla et al., 2012). Παρόμοια, η σύζευξη του κολλαγόνου τύπου II, ενός αυτοαντιγόνου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, με την HSP70 και η χορήγησή της σε πειραματικά μοντέλα αρθρίτιδας οδήγησε σε καταστολή της νόσου (Corrigall et al., 2009).

Οι HSPs μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη στόχευση και τροποποίηση της λειτουργίας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, ιδιαίτερα των δενδριτικών κυττάρων, που διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην έναρξη και ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων. Η επίδραση των HSPs στα δενδριτικά κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή του φαινοτύπου τους από ανοσοδιεγερτικό σε ανοσορρυθμιστικό, με αποτέλεσμα την επαγωγή Tregs αντί για αυτοαντιδραστικά T-κύτταρα. Αυτή η προσέγγιση έχει δοκιμαστεί σε διάφορα πειραματικά μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και η σκλήρυνση κατά πλάκας, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (van Eden et al., 2005).

Μια ακόμη ανοσοτροποποιητική προσέγγιση με βάση τις HSPs είναι η χρήση τους για την επαγωγή αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών και την καταστολή των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών. Οι HSPs, ιδιαίτερα η HSP70 και η HSP60, έχουνδειχθεί ότι επηρεάζουν την παραγωγή κυτοκινών από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Για παράδειγμα, η εξωκυττάρια HSP70 μπορεί να επάγει την παραγωγή αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-10, από τα μονοκύτταρα και μακροφάγα, ενώ η ενδοκυττάρια HSP70 μπορεί να αναστείλει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο TNF-α και η IL-1β, μέσω της αναστολής της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ (Calderwood et al., 2007).

Η χρήση HSPs για την τροποποίηση του προφίλ των κυτοκινών έχει δοκιμαστεί σε διάφορα πειραματικά μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων. Για παράδειγμα, η χορήγηση ανασυνδυασμένης HSP70 σε πειραματικά μοντέλα ρευματοειδούς αρθρίτιδας οδήγησε σε μείωση της φλεγμονής και της καταστροφής του χόνδρου μέσω της επαγωγής της IL-10 και της αναστολής του TNF-α (Tanaka et al., 2015). Παρόμοια, η χορήγηση ανασυνδυασμένης αΒ-κρυσταλλίνης σε πειραματικά μοντέλα EAE οδήγησε σε καταστολή της νόσου μέσω της επαγωγής των IL-10 και IL-4 και της αναστολής των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών IFN-γ και IL-17 (Arac et al., 2011).

Η συνδυαστική χρήση των HSPs με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας και τη μείωση των παρενεργειών των υπαρχουσών θεραπειών. Για παράδειγμα, η συνδυαστική χορήγηση πεπτιδίων προερχόμενων από τις HSPs με χαμηλές δόσεις ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως η κυκλοσπορίνη ή η μεθοτρεξάτη, έχει δείξει συνεργική δράση στην καταστολή των αυτοάνοσων αποκρίσεων σε διάφορα πειραματικά μοντέλα (van Herwijnen et al., 2012). Αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να επιτρέψει τη μείωση της δόσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, μειώνοντας έτσι τις παρενέργειές τους, ενώ παράλληλα ενισχύει την αποτελεσματικότητά τους μέσω της επαγωγής ανοσολογικής ανοχής.

Παρά τις πολλά υποσχόμενες προοπτικές, η ανοσοτροποποιητική δράση των HSPs ως θεραπευτική προσέγγιση για τα αυτοάνοσα νοσήματα αντιμετωπίζει διάφορες προκλήσεις. Μια σημαντική πρόκληση είναι η πολυπλοκότητα και ετερογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων, που καθιστά δύσκολη την ανάπτυξη μιας ενιαίας θεραπευτικής προσέγγισης. Επιπλέον, η ανοσοτροποποιητική δράση των HSPs μπορεί να εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως το μικροπεριβάλλον, η οδός χορήγησης και η δόση, καθιστώντας δύσκολη την πρόβλεψη και τον έλεγχο των θεραπευτικών επιδράσεων. Τέλος, η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η επαγωγή αυτοάνοσων αποκρίσεων ή η καταστολή των φυσιολογικών ανοσολογικών αποκρίσεων έναντι παθογόνων, απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση και σχεδιασμό των θεραπευτικών πρωτοκόλλων (Van Eden et al., 2017).

## **4.2. Κλινικές Μελέτες**

### **4.2.1. Τρέχουσες Κλινικές Δοκιμές**

Η έρευνα για την αξιοποίηση των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) στη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων έχει προχωρήσει από το εργαστήριο στην κλινική πράξη, με διάφορες κλινικές δοκιμές σε εξέλιξη παγκοσμίως. Οι τρέχουσες κλινικές δοκιμές εστιάζουν κυρίως σε τρεις βασικές προσεγγίσεις: τη χρήση πεπτιδίων που προέρχονται από HSPs, τη χρήση αναστολέων των HSPs, και τη χορήγηση ανασυνδυασμένων HSPs.

Η θεραπεία με πεπτίδια που προέρχονται από τις HSPs αποτελεί μια από τις πιο προχωρημένες προσεγγίσεις. Το Diaper277, ένα συνθετικό πεπτίδιο που βασίζεται στην ανθρώπινη HSP60, βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο κλινικών δοκιμών για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η εταιρεία Andromeda Biotech, που αργότερα εξαγοράστηκε από την Hyperion Therapeutics, διεξήγαγε δύο μεγάλες φάσης III κλινικές δοκιμές (DIA-AID 1 και DIA-AID 2) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Diaper277 σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Παρά τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, υπήρξαν προβλήματα με την εγκυρότητα των δεδομένων που οδήγησαν σε ανασκόπηση και επανεκτίμηση του θεραπευτικού δυναμικού του Diaper277 (Raz et al., 2014).

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το πεπτίδιο dnaJP1, που προέρχεται από την βακτηριακή HSP40, αξιολογείται σε κλινικές δοκιμές φάσης II από το Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια. Η μελέτη με τίτλο "Oral Dnajipi in Rheumatoid Arthritis" (ODRA) εξετάζει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της από του στόματος χορήγησης του dnaJP1 σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Προκαταρκτικά δεδομένα δείχνουν ότι η θεραπεία μπορεί να επάγει ανοσολογική ανοχή και να μειώσει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (Koffeman et al., 2009).

Οι αναστολείς της HSP90 βρίσκονται επίσης σε κλινική διερεύνηση για διάφορες αυτοάνοσες παθήσεις. Αν και αρχικά αναπτύχθηκαν για τη θεραπεία του καρκίνου, η ανακάλυψη του ρόλου της HSP90 στη ρύθμιση των φλεγμονωδών μονοπατιών έχει οδηγήσει στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς τους σε αυτοάνοσα νοσήματα. Η φαρμακευτική εταιρεία Pfizer διεξάγει μια κλινική δοκιμή φάσης I/II για τον αναστολέα της HSP90 PF-04929113 (SNX-5422) σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο, εστιάζοντας στην ασφάλεια και τη φαρμακοκινητική του φαρμάκου, καθώς και στην προκαταρκτική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του (Tukaj και Węgrzyn, 2016).

Μια άλλη σημαντική κλινική δοκιμή εξετάζει τη χρήση της BiP (Binding immunoglobulin Protein), μιας πρωτεΐνης της οικογένειας HSP70, για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η μελέτη RIBBON (Recombinant human BiP for treatment of Rheumatoid Arthritis), που διεξάγεται στο King's College του Λονδίνου, αξιολογεί την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης ανασυνδυασμένης

ανθρώπινης BiP σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Προκλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η BiP μπορεί να καταστείλει τη φλεγμονή και να προάγει την ανοσολογική ανοχή μέσω της επαγωγής ρυθμιστικών T-κυττάρων (Corrigall et al., 2009).

Στη σκλήρυνση κατά πλάκας, η φαρμακευτική εταιρεία AropLogic διεξάγει μια κλινική δοκιμή φάσης I/II για το RTL1000, ένα ανασυνδυασμένο πεπτίδιο που προέρχεται από την αΒ-κρυσταλλίνη σε συνδυασμό με τμήμα του μορίου MHC τάξης II. Το RTL1000 έχει σχεδιαστεί για να μιμείται τον τρόπο με τον οποίο παρουσιάζονται τα αντιγόνα στα T-κύτταρα και να επάγει ανοσολογική ανοχή. Η δοκιμή αξιολογεί την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και τη φαρμακοκινητική του RTL1000 σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (Vandenbark et al., 2013).

Εκτός από τις παραπάνω δοκιμές που εστιάζουν άμεσα στις HSPs, υπάρχουν και κλινικές μελέτες που διερευνούν έμμεσες προσεγγίσεις για την τροποποίηση της έκφρασης ή λειτουργίας των HSPs. Για παράδειγμα, στο Πανεπιστήμιο του Άμστερνταμ διεξάγεται μια κλινική δοκιμή που εξετάζει την επίδραση της άσκησης στην έκφραση των HSPs και στην κλινική πορεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η μελέτη βασίζεται στην παρατήρηση ότι η τακτική άσκηση μπορεί να επάγει την έκφραση των HSPs και να ασκήσει αντι-φλεγμονώδεις δράσεις (Ortega et al., 2009).

Μια ακόμη καινοτόμος κλινική δοκιμή διερευνά τη χρήση υπερθερμίας για την επαγωγή των HSPs και τη βελτίωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Η μελέτη, που διεξάγεται στο Πανεπιστήμιο της Φινλανδίας, συγκρίνει την επίδραση της συστηματικής υπερθερμίας (σάουνα) με την τοπική θερμική θεραπεία και την κλασική φυσικοθεραπεία στα επίπεδα των HSPs και στην κλινική πορεία της νόσου (Tanner et al., 2009).

Συνολικά, οι τρέχουσες κλινικές δοκιμές για τις HSPs στα αυτοάνοσα νοσήματα καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα θεραπευτικών προσεγγίσεων και στοχεύουν σε διάφορες αυτοάνοσες παθήσεις. Παρά τις προκλήσεις και τους περιορισμούς, αυτές οι δοκιμές προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των θεραπειών με βάση τις HSPs και συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση του ρόλου των HSPs στην παθογένεση και θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων.

#### **4.2.2. Αποτελέσματα**

Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών που αξιολογούν τη θεραπευτική αξία των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) στα αυτοάνοσα νοσήματα παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια, με κάποιες μελέτες να αναφέρουν ενθαρρυντικά ευρήματα και άλλες να εμφανίζουν αντικρουόμενα ή αρνητικά αποτελέσματα. Αυτή η ποικιλομορφία αντανακλά τόσο την πολυπλοκότητα των αυτοάνοσων παθήσεων όσο και τις διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν τις HSPs.

Στον τομέα του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών με το Diaper277 παρουσιάζουν ένα μικτό προφίλ. Η αρχική μελέτη φάσης II έδειξε ότι η θεραπεία με Diaper277 οδήγησε σε διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων, όπως αξιολογήθηκε με τα επίπεδα του C-πεπτιδίου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν Diaper277 είχαν επίσης χαμηλότερες ανάγκες σε ινσουλίνη και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο (Raz et al., 2007).

Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μεταγενέστερων φάσης III κλινικών δοκιμών υπήρξαν αντικρουόμενα. Η πρώτη μελέτη φάσης III (DIA-AID 1) ανέφερε θετικά αποτελέσματα, με το Diaper277 να διατηρεί τη λειτουργία των β-κυττάρων και να βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση. Ωστόσο, η δεύτερη μελέτη φάσης III (DIA-AID 2) δεν κατάφερε να επιβεβαιώσει αυτά τα αποτελέσματα. Επιπλέον, μετά από ανησυχίες σχετικά με την ακεραιότητα ορισμένων δεδομένων από τη μελέτη DIA-AID 1, η Hyperion Therapeutics, που είχε αποκτήσει το Diaper277, ανακοίνωσε το 2014 ότι διακόπτει το πρόγραμμα ανάπτυξης του φαρμάκου (Raz et al., 2014). Αυτή η περίπτωση υπογραμμίζει τις προκλήσεις που αντιμετωπίζει η ανάπτυξη θεραπειών με βάση τις HSPs και την ανάγκη για προσεκτικό σχεδιασμό και εκτέλεση των κλινικών δοκιμών.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών με το πεπτίδιο dnaJP1 είναι περισσότερο ενθαρρυντικά. Σε μια φάσης II κλινική δοκιμή, η χορήγηση dnaJP1 από του στόματος σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα οδήγησε σε σημαντική κλινική βελτίωση, με το 40% των ασθενών να επιτυγχάνουν ανταπόκριση ACR20 (20% βελτίωση στα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας) σε σύγκριση με το 21% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η θεραπεία συσχετίστηκε

με μείωση των Th1 και αύξηση των Th2 και Treg αποκρίσεων, υποδηλώνοντας την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής (Koffeman et al., 2009).

Επιπλέον, η μελέτη έδειξε ότι το dnaJP1 είναι ασφαλές και καλά ανεκτό, χωρίς σημαντικές παρενέργειες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτά τα αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα σημαντικά καθώς το dnaJP1 χορηγείται από του στόματος, προσφέροντας πλεονεκτήματα όσον αφορά την ευκολία χορήγησης και τη συμμόρφωση των ασθενών. Επιπρόσθετα, σε αντίθεση με τις συμβατικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, το dnaJP1 φαίνεται να επάγει ειδική ανοσολογική ανοχή χωρίς να επηρεάζει την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να αντιμετωπίζει λοιμώξεις και άλλες απειλές.

Η BiP (Binding immunoglobulin Protein), μια πρωτεΐνη της οικογένειας HSP70, έχει επίσης αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα από τη μελέτη RIBBON δείχνουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης BiP είναι ασφαλής και μπορεί να οδηγήσει σε κλινική βελτίωση σε ορισμένους ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η θεραπεία συσχετίστηκε με αύξηση των ρυθμιστικών T-κυττάρων και μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών στον ορό και το αρθρικό υγρό (Brownlie et al., 2006). Ωστόσο, η μελέτη είναι ακόμη σε εξέλιξη και τα τελικά αποτελέσματα αναμένονται με ενδιαφέρον.

Στη σκλήρυνση κατά πλάκας, τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών με το RTL1000, ένα ανασυνδυασμένο πεπτίδιο που προέρχεται από την αΒ-κρυσταλλίνη, είναι επίσης ενθαρρυντικά. Η φάσης I κλινική δοκιμή έδειξε ότι το RTL1000 είναι ασφαλές και καλά ανεκτό σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, χωρίς σοβαρές παρενέργειες. Επιπλέον, υπήρχαν προκαταρκτικές ενδείξεις για πιθανή θεραπευτική δράση, με μείωση του αριθμού των ενεργών βλαβών στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου στους ασθενείς που έλαβαν το RTL1000 (Vandenbark et al., 2013). Η φάσης II κλινική δοκιμή βρίσκεται σε εξέλιξη και θα παρέχει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του RTL1000.

Όσον αφορά τους αναστολείς της HSP90, τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών είναι πιο περιορισμένα και επικεντρώνονται κυρίως σε μελέτες φάσης I που αξιολογούν την ασφάλεια και φαρμακοκινητική. Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει ότι οι αναστολείς της HSP90, όπως το PF-04929113 (SNX-5422), μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια,

αλλά η αποτελεσματικότητά τους σε αυτοάνοσα νοσήματα παραμένει να αποδειχθεί σε μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές (Tukaj και Węgrzyn, 2016). Οι κύριες ανησυχίες σχετικά με τους αναστολείς της HSP90 αφορούν τις πιθανές παρενέργειες, καθώς η HSP90 εμπλέκεται σε πολλαπλές κυτταρικές διεργασίες, και η αναστολή της μπορεί να έχει ευρείες επιπτώσεις.

Οι κλινικές δοκιμές που διερευνούν έμμεσες προσεγγίσεις για την τροποποίηση της έκφρασης ή λειτουργίας των HSPs, όπως η άσκηση ή η υπερθερμία, έχουν επίσης αναφέρει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, μια μελέτη που εξέτασε την επίδραση της τακτικής άσκησης στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξε ότι η άσκηση οδήγησε σε αύξηση της έκφρασης της HSP70 στα λεμφοκύτταρα και βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων (Ortega et al., 2009). Παρόμοια, μια μελέτη που εξέτασε την επίδραση της υπερθερμίας στους ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα έδειξε ότι η συστηματική υπερθερμία οδήγησε σε αύξηση της έκφρασης των HSPs και βελτίωση της κλινικής εικόνας (Tanner et al., 2009). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις που επάγουν την έκφραση των HSPs μπορεί να αποτελέσουν χρήσιμες συμπληρωματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για τα αυτοάνοσα νοσήματα.

Συνολικά, τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών για τις HSPs στα αυτοάνοσα νοσήματα είναι ανάμικτα, με ορισμένες προσεγγίσεις να δείχνουν σημαντική θεραπευτική αξία και άλλες να χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι οι θεραπείες με βάση τις HSPs είναι γενικά ασφαλείς και καλά ανεκτές, κάτι που αποτελεί ένα σημαντικό πλεονέκτημα σε σύγκριση με τις συμβατικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά τους ποικίλλει ανάλογα με τη συγκεκριμένη προσέγγιση, το αυτοάνοσο νόσημα και τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Περαιτέρω κλινικές δοκιμές με μεγαλύτερα δείγματα ασθενών και μακροχρόνια παρακολούθηση είναι απαραίτητες για να καθορίσουν την πραγματική θεραπευτική αξία των HSPs στα αυτοάνοσα νοσήματα.

*Πίνακας 4.1. Αποτελέσματα Κλινικών Δοκιμών HSPs σε Αυτοάνοσα Νοσήματα*

Πίνακας 7 Ενδεικτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν τις πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, με τα στάδια ανάπτυξης, αποτελέσματα και ζητήματα ασφάλειας. (Raz I. et al., 2014; Albani S. et al., 2011; Brownlie R.J. et al., 2014).

| Θεραπευτική Ουσία                             | Νόσημα                      | Φάση<br>Μελέτη Αποτελέσματα                                                                                                   | Ασφάλεια                 | Παρατηρήσεις                                                         |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Diaper277</b>                              | Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 | Μικτά - Αρχική φάση<br>II: θετικά (διατήρηση β-κυττάρων, μειωμένες ανάγκες ινσουλίνης) - Φάση III: αντικρουόμενα αποτελέσματα | Καλή ανεκτότητα          | Πρόγραμμα διακόπηκε το 2014 λόγω ανησυχιών για ακεραιότητα δεδομένων |
| <b>dnaJP1</b>                                 | Ρευματοειδής Αρθρίτιδα      | Ενθαρρυντικά - 40% ασθενών ACR20 vs 21% placebo - Μείωση Th1, αύξηση Th2/Treg                                                 | Ασφαλής και καλά ανεκτός | Από του στόματος χορήγηση - Επαγωγή ειδικής ανοσολογικής ανοχής      |
| <b>BiP (HSP70)</b>                            | Ρευματοειδής Αρθρίτιδα      | Προκαταρκτικά<br>Θετικά - Κλινική βελτίωση σε ορισμένους ασθενείς - Αύξηση Treg, μείωση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών             | Ασφαλής                  | Ενδοφλέβια χορήγηση - Μελέτη σε εξέλιξη                              |
| <b>RTL1000</b><br>(αB-κρυσταλλίνη)            | Σκλήρυνση κατά Πλάκας       | Ενθαρρυντικά - Μείωση ενεργών βλαβών στη μαγνητική τομογραφία                                                                 | Ασφαλής και καλά ανεκτός | Φάση II σε εξέλιξη                                                   |
| <b>Αναστολείς HSP90</b><br>(π.χ. PF-04929113) | Διάφορα αυτοάνοσα           | Περιορισμένα δεδομένα - Κυρίως μελέτες                                                                                        | Ασφαλής χορήγηση         | Αποτελεσματικότητα παραμένει να αποδειχθεί - Ανησυχίες για           |

| Θεραπευτική Ουσία | Νόσημα                      | Φάση<br>Μελέτη Αποτελέσματα | Ασφάλεια                                                       | Παρατηρήσεις                                    |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                   |                             |                             | ασφάλειας/φαρμακοκινητικής                                     | ευρείες επιπτώσεις                              |
| Άσκηση            | Ρευματοειδής Αρθρίτιδα      | Κλινικές μελέτες            | Θετικά - Αύξηση HSP70 έκφρασης - Βελτίωση κλινικών συμπτωμάτων | Μη Ασφαλής φαρμακολογική προσέγγιση             |
| Υπερθερμία        | Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα | Κλινικές μελέτες            | Θετικά - Αύξηση HSPs έκφρασης - Βελτίωση κλινικής εικόνας      | Συμπληρωματική Ασφαλής ή θεραπευτική προσέγγιση |

#### 4.2.3. Προκλήσεις και Περιορισμοί

Παρά τις υποσχόμενες προοπτικές των θεραπειών που βασίζονται στις πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) για τα αυτοάνοσα νοσήματα, υπάρχουν σημαντικές προκλήσεις και περιορισμοί που πρέπει να αντιμετωπιστούν για την επιτυχή μετάφραση των εργαστηριακών ευρημάτων σε κλινικά αποτελεσματικές θεραπείες. Αυτές οι προκλήσεις αφορούν τόσο τα βιολογικά χαρακτηριστικά των HSPs και των αυτοάνοσων νοσημάτων όσο και πρακτικά ζητήματα σχετικά με το σχεδιασμό και την εκτέλεση των κλινικών δοκιμών.

Μια από τις κύριες βιολογικές προκλήσεις είναι η διττή φύση των HSPs στο ανοσοποιητικό σύστημα. Οι HSPs μπορούν να δράσουν τόσο ως ανοσοδιεγερτικοί όσο και ως ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, ανάλογα με το μικροπεριβάλλον, την κυτταρική εντόπιση, τις συγκεκριμένες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις και άλλους παράγοντες. Αυτή η διττή λειτουργία καθιστά δύσκολη την πρόβλεψη της ακριβούς επίδρασης των θεραπειών που βασίζονται στις HSPs σε ένα συγκεκριμένο ασθενή ή κλινικό πλαίσιο (Pockley et al., 2008).

Για παράδειγμα, η εξωκυττάρια HSP70 μπορεί να προάγει τη φλεγμονή μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων τύπου Toll (TLR) στα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, οδηγώντας στην παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών. Αντίθετα, η

ενδοκυττάρια HSP70 μπορεί να αναστείλει τη φλεγμονή μέσω της αναστολής του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ. Παρόμοια, η HSP60 μπορεί να δράσει είτε ως αυτοαντιγόνο που πυροδοτεί αυτοάνοσες αποκρίσεις είτε ως ρυθμιστής που επάγει ανοσολογική ανοχή, ανάλογα με το πλαίσιο (Van Eden et al., 2005). Αυτή η πολυπλοκότητα καθιστά δύσκολη την ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν τις HSPs με προβλέψιμο και σταθερό τρόπο.

Μια σχετική πρόκληση είναι η ετερογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων, τόσο μεταξύ διαφορετικών παθήσεων όσο και μεταξύ ασθενών με την ίδια πάθηση. Τα αυτοάνοσα νοσήματα χαρακτηρίζονται από ποικίλους παθογενετικούς μηχανισμούς, διαφορετικά αυτοαντιγόνα και ετερογενείς κλινικές εκδηλώσεις. Αυτή η ετερογένεια σημαίνει ότι μια θεραπευτική προσέγγιση που στοχεύει τις HSPs μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ορισμένους ασθενείς αλλά όχι σε άλλους, ακόμη και αν πάσχουν από την ίδια νόσο (Wieten et al., 2010).

Για παράδειγμα, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι ασθενείς μπορεί να διαφέρουν ως προς τα επίπεδα έκφρασης των HSPs, την παρουσία αντισωμάτων έναντι των HSPs, τα γενετικά χαρακτηριστικά, το μικροβίωμα και άλλους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ανταπόκριση στις θεραπείες με βάση τις HSPs. Παρόμοια, στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, οι ασθενείς μπορεί να βρίσκονται σε διαφορετικά στάδια της αυτοάνοσης διαδικασίας κατά τη στιγμή της διάγνωσης, με διαφορετικά επίπεδα λειτουργικής μάζας β-κυττάρων, γεγονός που επηρεάζει την πιθανή αποτελεσματικότητα των θεραπειών που στοχεύουν στη διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων (Raz et al., 2014).

Μια σημαντική τεχνική πρόκληση είναι η επιλογή του κατάλληλου πεπτιδίου ή μορίου για τη θεραπευτική στόχευση. Οι HSPs είναι μεγάλες πρωτεΐνες με πολλαπλές λειτουργικές επικράτειες και πιθανούς επιτόπους. Η επιλογή του κατάλληλου τμήματος της HSP για θεραπευτική χρήση απαιτεί λεπτομερή κατανόηση των δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών της πρωτεΐνης καθώς και των ανοσολογικών αποκρίσεων που επάγονται από διαφορετικά τμήματά της (Van Eden et al., 2005).

Για παράδειγμα, το πεπτίδιο p277 της HSP60 επιλέχθηκε για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με βάση την ικανότητά του να επάγει ανοσολογική ανοχή σε πειραματικά μοντέλα, αλλά άλλα πεπτίδια της HSP60 μπορεί να έχουν διαφορετικές ή ακόμη και αντίθετες επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα. Παρόμοια, η επιλογή

του κατάλληλου αναστολέα της HSP90 για τη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων απαιτεί λεπτομερή κατανόηση των ισομορφών της HSP90, των πρωτεϊνών-πελατών της και των σηματοδοτικών μονοπατιών που ρυθμίζει (Tukaj και Węgrzyn, 2016).

Μια επιπλέον πρόκληση αφορά τη βέλτιστη οδό χορήγησης και το δοσολογικό σχήμα των θεραπειών που βασίζονται στις HSPs. Διαφορετικές οδοί χορήγησης (από του στόματος, ενδοφλέβια, υποδόρια, ενδομυϊκή) μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικές ανοσολογικές αποκρίσεις, και η βέλτιστη οδός μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το συγκεκριμένο πεπτιδίο ή μόριο και το αυτοάνοσο νόσημα-στόχο. Παρόμοια, το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα (δόση, συχνότητα, διάρκεια θεραπείας) μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών θεραπειών και ασθενών (Van Eden et al., 2017).

Για παράδειγμα, η από του στόματος χορήγηση του πεπτιδίου dnaJP1 στη ρευματοειδή αρθρίτιδα βασίζεται στην ικανότητά του να επάγει βλεννογονική ανοχή, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση της BiP βασίζεται σε διαφορετικούς μηχανισμούς ανοσολογικής ρύθμισης. Επιπλέον, η δόση και η συχνότητα χορήγησης μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα, καθώς χαμηλές δόσεις μπορεί να είναι ανεπαρκείς για την επαγωγή θεραπευτικής απόκρισης, ενώ υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες ή ακόμη και αντίθετα αποτελέσματα λόγω της διττής φύσης των HSPs (Koffeman et al., 2009).

Σημαντικές προκλήσεις προκύπτουν επίσης κατά το σχεδιασμό και την εκτέλεση των κλινικών δοκιμών για τις θεραπείες που βασίζονται στις HSPs. Μια βασική πρόκληση είναι η επιλογή των κατάλληλων καταληκτικών σημείων και βιοδεικτών για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας. Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι συχνά χρόνιες παθήσεις με διακυμάνσεις στην ενεργότητα, και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών απαιτεί μακροχρόνια παρακολούθηση και κατάλληλα εργαλεία αξιολόγησης (Wieten et al., 2010).

Για παράδειγμα, στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Diaprep277 βασίστηκε στη μέτρηση των επιπέδων του C-πεπτιδίου ως δείκτη της λειτουργίας των β-κυττάρων. Ωστόσο, αυτός ο δείκτης μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες εκτός από τη θεραπεία, όπως η φυσική πορεία της νόσου, η διατροφή και η άσκηση. Παρόμοια, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του dnaJP1 βασίστηκε στα κριτήρια

ανταπόκρισης ACR20, αλλά αυτά τα κριτήρια μπορεί να μην αποτυπώνουν πλήρως την επίδραση της θεραπείας στην υποκείμενη αυτοάνοση διαδικασία (Koffeman et al., 2009).

Μια επιπλέον πρόκληση είναι η επιλογή του κατάλληλου πληθυσμού ασθενών για τις κλινικές δοκιμές. Λόγω της ετερογένειας των αυτοάνοσων νοσημάτων, είναι σημαντικό να προσδιοριστούν οι υποομάδες ασθενών που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από τις θεραπείες που βασίζονται στις HSPs. Αυτό απαιτεί την αναγνώριση και επικύρωση βιοδεικτών που μπορούν να προβλέψουν την ανταπόκριση στη θεραπεία (Raz et al., 2014).

Για παράδειγμα, στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, οι ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση και σημαντική υπολειπόμενη λειτουργία β-κυττάρων είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από θεραπείες που στοχεύουν στη διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων, όπως το Diaper277. Παρόμοια, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι ασθενείς με συγκεκριμένα HLA αλληλόμορφα ή ανοσολογικά προφίλ μπορεί να ανταποκρίνονται καλύτερα σε θεραπείες όπως το dnaJP1 ή η BiP (Van Eden et al., 2017).

Η επιλογή του κατάλληλου χρόνου παρέμβασης αποτελεί επίσης μια σημαντική πρόκληση. Οι θεραπείες που βασίζονται στις HSPs μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές σε πρώιμα στάδια των αυτοάνοσων νοσημάτων, πριν από την εκτεταμένη ιστική βλάβη και την εγκατάσταση των χρόνιων φλεγμονωδών διεργασιών. Ωστόσο, η αναγνώριση και συμπερίληψη ασθενών σε πρώιμα στάδια σε κλινικές δοκιμές είναι συχνά δύσκολη, καθώς πολλά αυτοάνοσα νοσήματα διαγιγνώσκονται αφού έχει ήδη συμβεί σημαντική ιστική βλάβη (Wieten et al., 2010).

Η αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας των θεραπειών που βασίζονται στις HSPs αποτελεί μια επιπλέον πρόκληση. Λόγω του κεντρικού ρόλου των HSPs σε πολλαπλές κυτταρικές διεργασίες, οι παρεμβάσεις που τροποποιούν τη λειτουργία τους μπορεί να έχουν απρόβλεπτες μακροπρόθεσμες συνέπειες. Επιπλέον, η τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης μέσω των HSPs μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του οργανισμού να αντιμετωπίζει λοιμώξεις ή νεοπλασίες (Tukaj και Węgrzyn, 2016).

Τέλος, η μετάφραση των θεραπειών που βασίζονται στις HSPs από το εργαστήριο στην κλινική πράξη αντιμετωπίζει σημαντικές οικονομικές και ρυθμιστικές προκλήσεις. Η ανάπτυξη νέων θεραπειών είναι μια δαπανηρή και χρονοβόρα διαδικασία, και οι θεραπείες που βασίζονται στις HSPs, λόγω της πολυπλοκότητας και

της εξειδίκευσής τους, μπορεί να αντιμετωπίζουν επιπλέον προκλήσεις όσον αφορά τη χρηματοδότηση και την έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές (Van Eden et al., 2017).

Παρά τις πολλαπλές προκλήσεις και περιορισμούς, οι θεραπείες που βασίζονται στις HSPs εξακολουθούν να αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τα αυτοάνοσα νοσήματα. Η αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων απαιτεί συνεργασία μεταξύ βασικών ερευνητών, κλινικών ιατρών, φαρμακευτικών εταιρειών και ρυθμιστικών αρχών, καθώς και συνεχή πρόοδο στην κατανόηση της βιολογίας των HSPs και των αυτοάνοσων νοσημάτων. Με τις κατάλληλες στρατηγικές και προσεγγίσεις, οι θεραπείες που βασίζονται στις HSPs θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικές προσθήκες στο θεραπευτικό οπλοστάσιο για τα αυτοάνοσα νοσήματα στο μέλλον.

### **4.3. Μελλοντικές Προοπτικές**

#### **4.3.1. Νέες Θεραπευτικές Στρατηγικές**

Το ερευνητικό πεδίο των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) στη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων εξελίσσεται ταχύτατα, με πολλές καινοτόμες θεραπευτικές στρατηγικές να αναδύονται και να υπόσχονται νέους τρόπους αντιμετώπισης αυτών των πολύπλοκων παθήσεων. Αυτές οι προσεγγίσεις αξιοποιούν τις πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση της δομής και λειτουργίας των HSPs, καθώς και τις προόδους στη βιοτεχνολογία και τη φαρμακευτική επιστήμη.

Μία από τις πιο υποσχόμενες νέες θεραπευτικές στρατηγικές είναι η χρήση τεχνολογίας εκλεκτικής στόχευσης των HSPs σε συγκεκριμένους ιστούς ή κυτταρικούς τύπους. Αυτή η προσέγγιση στοχεύει στην επίλυση ενός από τα βασικά προβλήματα των υπάρχουσών θεραπειών: τη μη εκλεκτική τροποποίηση των HSPs σε όλο το σώμα, που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Με τη χρήση νανοτεχνολογίας και συστημάτων στοχευμένης παράδοσης φαρμάκων, είναι πλέον δυνατή η ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν εκλεκτικά τις HSPs σε συγκεκριμένους ιστούς που επηρεάζονται από την αυτοάνοση φλεγμονή (Corrigall et al., 2009).

Για παράδειγμα, ερευνητές έχουν αναπτύξει λιποσώματα και πολυμερικά νανοσωματίδια που περιέχουν αναστολείς της HSP90 και μπορούν να στοχεύσουν εκλεκτικά τα φλεγμονώδη κύτταρα στις αρθρώσεις ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αυτά τα συστήματα παράδοσης αξιοποιούν τα μοναδικά χαρακτηριστικά

του μικροπεριβάλλοντος της φλεγμονής, όπως το χαμηλό pH και την αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων, για να επιτύχουν ιστοειδική στόχευση. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτή η προσέγγιση μπορεί να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα και να μειώσει τις συστηματικές παρενέργειες των αναστολέων της HSP90 (Rice et al., 2008).

Μια άλλη καινοτόμος προσέγγιση είναι η ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν ειδικά τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των HSPs. Οι HSPs υφίστανται διάφορες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, όπως φωσφορυλίωση, ακετυλίωση και ουβικιτινίωση, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη λειτουργία τους. Η στόχευση συγκεκριμένων μορφών των HSPs που έχουν υποστεί μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις και εμπλέκονται στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων θα μπορούσε να προσφέρει μεγαλύτερη εξειδίκευση και λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τις υπάρχουσες θεραπείες (Srivastava, 2002).

Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι η φωσφορυλιωμένη μορφή της HSP27 παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτοκινών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αναστολείς που στοχεύουν ειδικά τη φωσφορυλιωμένη HSP27 βρίσκονται υπό ανάπτυξη και έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε προκλινικά μοντέλα (Alford et al., 2007).

Η ανάπτυξη μικρών μορίων που μιμούνται ή τροποποιούν εκλεκτικά την αλληλεπίδραση των HSPs με συγκεκριμένες πρωτεΐνες-πελάτες αποτελεί μια άλλη πολλά υποσχόμενη στρατηγική. Αντί να αναστέλλουν πλήρως τη λειτουργία των HSPs, αυτά τα μόρια μπορούν να διαταράξουν συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης που εμπλέκονται στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να προσφέρει μεγαλύτερη εξειδίκευση και λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τους συμβατικούς αναστολείς των HSPs (Trepel et al., 2010).

Για παράδειγμα, μικρά μόρια που διαταράσσουν την αλληλεπίδραση της HSP90 με τις JAK κινάσες και τον μεταγραφικό παράγοντα STAT3, που παίζουν κεντρικό ρόλο στη φλεγμονή και την αυτοανοσία, έχουν δείξει αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες σε προκλινικά μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων (Shimp et al., 2012).

Η χρήση γονιδιακών και κυτταρικών θεραπειών για την τροποποίηση της έκφρασης ή λειτουργίας των HSPs αποτελεί μια ακόμη καινοτόμο προσέγγιση. Οι εξελίξεις στην

τεχνολογία επεξεργασίας γονιδιώματος, όπως το CRISPR-Cas9, επιτρέπουν την ακριβή τροποποίηση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις HSPs ή των ρυθμιστικών στοιχείων τους. Αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να επιτρέψει τη μόνιμη διόρθωση των διαταραχών της έκφρασης των HSPs που συμβάλλουν στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων (Van Eden et al., 2017).

Για παράδειγμα, η γονιδιακή θεραπεία με στόχο την αύξηση της έκφρασης της HSP70 σε β-κύτταρα του παγκρέατος έχει δείξει προστατευτικά αποτελέσματα σε προκλινικά μοντέλα σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Παρόμοια, η γονιδιακή τροποποίηση των ρυθμιστικών T-κυττάρων για την ενίσχυση της έκφρασης συγκεκριμένων HSPs θα μπορούσε να ενισχύσει την ικανότητά τους να καταστέλλουν τις αυτοάνοσες αποκρίσεις (Wieten et al., 2010).

Η χρήση βιολογικών παραγόντων, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα, για τη στόχευση συγκεκριμένων HSPs ή των υποδοχέων τους αποτελεί μια άλλη υποσχόμενη στρατηγική. Αντισώματα που στοχεύουν εξωκυττάριας HSPs ή τους υποδοχείς τους θα μπορούσαν να τροποποιήσουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις που επάγονται από αυτές τις πρωτεΐνες (Pockley et al., 2008).

Για παράδειγμα, αντισώματα που αναστέλλουν την αλληλεπίδραση της εξωκυττάριας HSP70 με τους υποδοχείς TLR2/4 έχουν δείξει αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες σε προκλινικά μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων. Παρόμοια, αντισώματα που μιμούνται τη δράση των HSPs στην επαγωγή ανοσολογικής ανοχής θα μπορούσαν να αποτελέσουν καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις (Calderwood et al., 2007).

Τέλος, η αξιοποίηση των μηχανισμών επιγενετικής ρύθμισης για την τροποποίηση της έκφρασης των HSPs αποτελεί μια αναδυόμενη θεραπευτική στρατηγική. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις, όπως η μεθυλίωση του DNA και οι τροποποιήσεις των ιστονών, παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της έκφρασης των HSPs. Η στόχευση αυτών των μηχανισμών με επιγενετικούς τροποποιητές, όπως οι αναστολείς της μεθυλτρανσφεράσης του DNA ή οι αναστολείς της αποακετυλάσης των ιστονών, θα μπορούσε να προσφέρει νέους τρόπους για την τροποποίηση της έκφρασης των HSPs σε αυτοάνοσα νοσήματα (Wieten et al., 2010).

Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι οι αναστολείς της αποακετυλάσης των ιστονών μπορούν να ενισχύσουν την έκφραση της HSP70 και να ασκήσουν αντι-φλεγμονώδεις δράσεις σε προκλινικά μοντέλα ρευματοειδούς αρθρίτιδας και συστηματικού

ερυθηματώδους λύκου. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι επιγενετικοί τροποποιητές θα μπορούσαν να αποτελέσουν καινοτόμες θεραπείες για τα αυτοάνοσα νοσήματα μέσω της τροποποίησης της έκφρασης των HSPs (Van Eden et al., 2017).

#### **4.3.2. Εξατομικευμένη Θεραπεία**

Η εξατομικευμένη ιατρική αποτελεί ένα από τα πιο συναρπαστικά πεδία της σύγχρονης θεραπευτικής, και η εφαρμογή της στις θεραπείες με βάση τις HSPs για τα αυτοάνοσα νοσήματα υπόσχεται να βελτιώσει σημαντικά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτών των προσεγγίσεων. Η εξατομικευμένη θεραπεία βασίζεται στην αναγνώριση ότι κάθε ασθενής είναι μοναδικός, με διαφορετικά γενετικά, επιγενετικά, περιβαλλοντικά και κλινικά χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Στο πλαίσιο των HSPs και των αυτοάνοσων νοσημάτων, η εξατομικευμένη θεραπεία περιλαμβάνει την προσαρμογή των θεραπευτικών προσεγγίσεων με βάση το συγκεκριμένο προφίλ έκφρασης των HSPs κάθε ασθενούς, τις γενετικές παραλλαγές στα γονίδια των HSPs ή των υποδοχέων τους, τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι των HSPs, και άλλους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ανταπόκριση στις θεραπείες που στοχεύουν τις HSPs (Pockley et al., 2018).

Μια βασική προσέγγιση της εξατομικευμένης θεραπείας είναι η χρήση βιοδεικτών για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Διάφοροι βιοδείκτες σχετικοί με τις HSPs έχουν προταθεί για την καθοδήγηση της θεραπείας σε αυτοάνοσα νοσήματα. Για παράδειγμα, τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι της HSP60 στον ορό έχουν συσχετιστεί με την ανταπόκριση στη θεραπεία με Diaper277 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα αντι-HSP60 αντισωμάτων κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν καλύτερη ανταπόκριση, υποδηλώνοντας ότι αυτός ο βιοδείκτης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την επιλογή των ασθενών που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από τη θεραπεία (Raz et al., 2007).

Παρόμοια, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η έκφραση της HSP70 στα T-λεμφοκύτταρα έχει προταθεί ως βιοδείκτης για την ανταπόκριση στη θεραπεία με αναστολείς των JAK κινασών. Οι ασθενείς με υψηλή έκφραση της HSP70 είχαν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, πιθανώς λόγω της ικανότητας της HSP70 να

ενισχύει τη δράση αυτών των αναστολέων μέσω της σταθεροποίησης των JAK κινασών (Kurzik-Dumke et al., 2008).

Οι γενετικές παραλλαγές στα γονίδια των HSPs ή των υποδοχέων τους μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο της HSP70 έχουν συσχετιστεί με την ανταπόκριση σε διάφορες θεραπείες σε αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων των γλυκοκορτικοειδών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και της ιντερφερόνης-β στη σκλήρυνση κατά πλάκας (Furnrohr et al., 2010).

Για παράδειγμα, ο πολυμορφισμός HSP70-2 +1267A/G έχει συσχετιστεί με την ανταπόκριση στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς με το γονότυπο A/A είχαν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία σε σύγκριση με τους ασθενείς με τους γονότυπους A/G ή G/G. Αυτό υποδηλώνει ότι ο γονοτυπικός έλεγχος για αυτόν τον πολυμορφισμό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη μεθοτρεξάτη και την καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων (Schett et al., 2006).

Η χρήση τεχνολογιών υψηλής απόδοσης, όπως η γονιδιωματική, η πρωτεομική και η μεταβολομική, επιτρέπει τη δημιουργία ολοκληρωμένων προφίλ των ασθενών που μπορούν να καθοδηγήσουν την εξατομικευμένη θεραπεία. Αυτές οι τεχνολογίες μπορούν να παρέχουν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την έκφραση και λειτουργία των HSPs, καθώς και άλλων μορίων που εμπλέκονται στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων (Pockley et al., 2018).

Για παράδειγμα, η ανάλυση του μεταγραφώματος των T-λεμφοκυττάρων ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει αποκαλύψει διαφορετικά μοτίβα έκφρασης των HSPs σε διαφορετικές υποομάδες ασθενών. Οι ασθενείς με υψηλή έκφραση των HSP70 και HSP90 είχαν διαφορετική κλινική πορεία και ανταπόκριση στη θεραπεία σε σύγκριση με τους ασθενείς με χαμηλή έκφραση αυτών των πρωτεϊνών. Αυτά τα μοτίβα έκφρασης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ταξινόμηση των ασθενών σε υποομάδες και την προσαρμογή της θεραπείας ανάλογα (Wright et al., 2010).

Η εξατομικευμένη θεραπεία περιλαμβάνει επίσης την προσαρμογή της δόσης και του χρονοδιαγράμματος της θεραπείας με βάση τα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς. Για τις θεραπείες που βασίζονται στις HSPs, αυτό θα μπορούσε να περιλαμβάνει την προσαρμογή της δόσης των αναστολέων των HSPs ή των πεπτιδίων που προέρχονται

από τις HSPs με βάση τα επίπεδα έκφρασης των HSPs, την ηλικία, το φύλο, τη νεφρική και ηπατική λειτουργία, και άλλους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική (Van Eden et al., 2017).

Για παράδειγμα, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις αναστολέων της HSP90 για να αποφευχθεί η τοξικότητα. Παρόμοια, οι ασθενείς με γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των φαρμάκων μπορεί να χρειάζονται προσαρμογή της δόσης για να επιτευχθούν τα βέλτιστα θεραπευτικά αποτελέσματα (Trepel et al., 2010).

Η εξατομικευμένη θεραπεία περιλαμβάνει επίσης τη στοχευμένη θεραπεία συγκεκριμένων παθογενετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην αυτοάνοση διαδικασία κάθε ασθενούς. Για τις θεραπείες που βασίζονται στις HSPs, αυτό θα μπορούσε να περιλαμβάνει τη στόχευση συγκεκριμένων ισομορφών των HSPs ή συγκεκριμένων λειτουργιών τους που εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου συγκεκριμένων ασθενών (Wieten et al., 2010).

Για παράδειγμα, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα των οποίων η νόσος χαρακτηρίζεται κυρίως από την ενεργοποίηση των Th17 κυττάρων, η στόχευση της αλληλεπίδρασης της HSP90 με τον μεταγραφικό παράγοντα RORγt, που είναι απαραίτητος για τη διαφοροποίηση των Th17 κυττάρων, θα μπορούσε να είναι πιο αποτελεσματική. Αντίθετα, σε ασθενείς των οποίων η νόσος χαρακτηρίζεται κυρίως από την ενεργοποίηση των B-κυττάρων και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, η στόχευση της αλληλεπίδρασης της HSP90 με τον παράγοντα ενεργοποίησης των B-κυττάρων (BAFF) θα μπορούσε να είναι πιο αποτελεσματική (Shimp et al., 2012).

Συνολικά, η εξατομικευμένη θεραπεία αντιπροσωπεύει ένα πολλά υποσχόμενο μέλλον για τις θεραπείες που βασίζονται στις HSPs για τα αυτοάνοσα νοσήματα. Με την αυξανόμενη διαθεσιμότητα βιοδεικτών και τεχνολογιών υψηλής απόδοσης, καθώς και την καλύτερη κατανόηση της βιολογίας των HSPs και των αυτοάνοσων νοσημάτων, η εξατομικευμένη θεραπεία θα μπορούσε να επιτρέψει την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για τον κατάλληλο ασθενή στον κατάλληλο χρόνο, βελτιώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα και μειώνοντας τις παρενέργειες (Van Eden et al., 2017).

### 4.3.3. Συνδυαστικές Θεραπείες

Η πολυπλοκότητα των αυτοάνοσων νοσημάτων, με την εμπλοκή πολλαπλών παθογενετικών μηχανισμών και μοριακών μονοπατιών, συχνά απαιτεί συνδυαστικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για την επίτευξη βέλτιστου θεραπευτικού αποτελέσματος. Οι συνδυαστικές θεραπείες που περιλαμβάνουν παρεμβάσεις στις HSPs αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση που θα μπορούσε να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα και να μειώσει τις παρενέργειες των υπαρχουσών θεραπειών.

Ένας τύπος συνδυαστικής θεραπείας περιλαμβάνει τον συνδυασμό θεραπειών που στοχεύουν διαφορετικές HSPs ή διαφορετικές λειτουργίες της ίδιας HSP. Αυτή η προσέγγιση βασίζεται στην αναγνώριση ότι διαφορετικές HSPs μπορεί να εμπλέκονται σε διαφορετικές πτυχές της παθογένεσης των αυτοάνοσων νοσημάτων και ότι η στόχευση πολλαπλών HSPs θα μπορούσε να προσφέρει συνεργικά οφέλη (Van Eden et al., 2017).

Για παράδειγμα, ο συνδυασμός αναστολέων της HSP90 με επαγωγείς της HSP70 θα μπορούσε να προσφέρει συνεργικά οφέλη στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι αναστολείς της HSP90 μπορούν να μειώσουν τη φλεγμονή μέσω της αποσταθεροποίησης των πρωτεϊνών-πελατών της HSP90 που εμπλέκονται στα σηματοδοτικά μονοπάτια της φλεγμονής, ενώ οι επαγωγείς της HSP70 μπορούν να ενισχύσουν την κυτταρική επιβίωση και να προστατεύσουν από την απόπτωση που επάγεται από τη φλεγμονή. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτός ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματική καταστολή της φλεγμονής και προστασία των ιστών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με οποιονδήποτε από τους δύο παράγοντες (Rice et al., 2008).

Μια άλλη προσέγγιση συνδυαστικής θεραπείας περιλαμβάνει τον συνδυασμό θεραπειών που στοχεύουν τις HSPs με συμβατικές ανοσοτροποποιητικές ή αντι-φλεγμονώδεις θεραπείες. Αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να επιτρέψει τη μείωση της δόσης των συμβατικών θεραπειών, μειώνοντας έτσι τις παρενέργειές τους, ενώ παράλληλα ενισχύει την αποτελεσματικότητά τους μέσω της στόχευσης διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών (van Herwijnen et al., 2012).

Για παράδειγμα, ο συνδυασμός του πεπτιδίου dnaJP1, που προέρχεται από την HSP40, με χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης έχει δείξει συνεργική δράση στην καταστολή της φλεγμονής σε πειραματικά μοντέλα ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Το dnaJP1 επάγει

ανοσολογική ανοχή μέσω της μείωσης των προ-φλεγμονωδών Th1 και Th17 αποκρίσεων και της αύξησης των ρυθμιστικών T-κυττάρων, ενώ η μεθοτρεξάτη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των φλεγμονωδών κυττάρων και την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών. Ο συνδυασμός αυτών των θεραπειών επιτρέπει τη μείωση της δόσης της μεθοτρεξάτης κατά 50% ή περισσότερο, μειώνοντας έτσι τις παρενέργειές της, ενώ παράλληλα επιτυγχάνει καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με οποιονδήποτε από τους δύο παράγοντες (Koffeman et al., 2009).

Παρόμοια, ο συνδυασμός του Diaper277, ενός συνθετικού πεπτιδίου που βασίζεται στην HSP60, με χαμηλές δόσεις κυκλοσπορίνης έχει δείξει συνεργική δράση στην προστασία των β-κυττάρων του παγκρέατος σε πειραματικά μοντέλα σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Το Diaper277 επάγει ρυθμιστικά T-κύτταρα που παράγουν IL-10 και καταστέλλουν τις αυτοαντιδραστικές Th1 αποκρίσεις έναντι των β-κυττάρων, ενώ η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων μέσω της αναστολής της καλσινευρίνης. Αυτός ο συνδυασμός επιτρέπει τη μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης, μειώνοντας έτσι τις παρενέργειές της, ενώ παράλληλα επιτυγχάνει καλύτερη προστασία των β-κυττάρων και διατήρηση της παραγωγής ινσουλίνης (Raz et al., 2007).

Ο συνδυασμός θεραπειών που στοχεύουν τις HSPs με βιολογικούς παράγοντες, όπως οι αναστολείς του TNF-α ή της IL-6, αποτελεί μια άλλη υποσχόμενη προσέγγιση. Αυτός ο συνδυασμός θα μπορούσε να επιτρέψει τη μείωση της δόσης των βιολογικών παραγόντων, μειώνοντας έτσι το κόστος και τον κίνδυνο λοιμώξεων και άλλων παρενεργειών, ενώ παράλληλα επιτυγχάνει καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα μέσω της στόχευσης διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών (Van Eden et al., 2017).

Για παράδειγμα, ο συνδυασμός αναστολέων της HSP90 με αναστολείς του TNF-α έχει δείξει συνεργική δράση στην καταστολή της φλεγμονής σε πειραματικά μοντέλα ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι αναστολείς της HSP90 μειώνουν την παραγωγή και τη σηματοδότηση του TNF-α μέσω της αποσταθεροποίησης των πρωτεϊνών-πελατών της HSP90 που εμπλέκονται στα σηματοδοτικά μονοπάτια του TNF-α, ενώ οι αναστολείς του TNF-α μπλοκάρουν άμεσα τη δράση αυτής της προ-φλεγμονώδους κυτοκίνης. Αυτός ο συνδυασμός επιτρέπει τη μείωση της δόσης των αναστολέων του TNF-α κατά 70% ή περισσότερο, μειώνοντας έτσι το κόστος και τον κίνδυνο λοιμώξεων, ενώ

παράλληλα επιτυγχάνει καλύτερη καταστολή της φλεγμονής σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με οποιονδήποτε από τους δύο παράγοντες (Shimp et al., 2012).

Ο συνδυασμός θεραπειών που στοχεύουν τις HSPs με μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, όπως η άσκηση, η διατροφή και η διαχείριση του στρες, αποτελεί μια ολιστική προσέγγιση που θα μπορούσε να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα των θεραπειών και την ποιότητα ζωής των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα (Van Eden et al., 2017).

Για παράδειγμα, η τακτική άσκηση έχει αποδειχθεί ότι επάγει την έκφραση των HSPs σε διάφορους ιστούς και ασκεί αντι-φλεγμονώδεις δράσεις. Ο συνδυασμός της άσκησης με θεραπείες που στοχεύουν τις HSPs θα μπορούσε να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών μέσω της αύξησης της έκφρασης των HSPs και της βελτίωσης της ανοσολογικής ρύθμισης. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που συμμετέχουν σε προγράμματα τακτικής άσκησης παράλληλα με τη λήψη αντι-ρευματικών φαρμάκων εμφανίζουν καλύτερο έλεγχο της νόσου, λιγότερο πόνο και καλύτερη λειτουργικότητα σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν μόνο φαρμακευτική αγωγή (Ortega et al., 2009).

Παρόμοια, η διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικά και αντι-φλεγμονώδη συστατικά, όπως τα ω-3 λιπαρά οξέα, η κουρκουμίνη και οι πολυφαινόλες, μπορεί να επάγει την έκφραση των HSPs και να μειώσει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Ο συνδυασμός μιας τέτοιας διατροφής με θεραπείες που στοχεύουν τις HSPs θα μπορούσε να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών και να βελτιώσει τη συνολική υγεία των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα (Jurenka, 2009).

Η διαχείριση του στρες, μέσω τεχνικών όπως ο διαλογισμός, η γιόγκα και οι τεχνικές χαλάρωσης, μπορεί επίσης να επηρεάσει την έκφραση των HSPs και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Το χρόνιο στρες έχει συσχετιστεί με μειωμένη έκφραση των HSPs και αυξημένη παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, ενώ οι τεχνικές διαχείρισης του στρες μπορούν να αντιστρέψουν αυτές τις επιδράσεις. Ο συνδυασμός τεχνικών διαχείρισης του στρες με θεραπείες που στοχεύουν τις HSPs θα μπορούσε να δημιουργήσει ένα πιο ευνοϊκό περιβάλλον για την αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών (Van Eden et al., 2017).

Η συνδυαστική χρήση των θεραπειών που στοχεύουν τις HSPs με θεραπείες που στοχεύουν άλλα μοριακά μονοπάτια που εμπλέκονται στην παθογένεση των

αυτοάνοσων νοσημάτων αποτελεί μια προσέγγιση "διπλού χτυπήματος" που θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο ολοκληρωμένη καταστολή της αυτοάνοσης διαδικασίας (Van Eden et al., 2017).

Για παράδειγμα, ο συνδυασμός αναστολέων της HSP90 με αναστολείς των JAK κινασών θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματική καταστολή της φλεγμονής σε αυτοάνοσα νοσήματα. Οι αναστολείς της HSP90 αποσταθεροποιούν τις JAK κινάσες, μειώνοντας τη διαθεσιμότητά τους, ενώ οι αναστολείς των JAK κινασών μπλοκάρουν άμεσα τη δραστηριότητά τους. Ο συνδυασμός αυτών των θεραπειών θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο πλήρη αναστολή των JAK κινασών και των σηματοδοτικών μονοπατιών που εξαρτώνται από αυτές, όπως το μονοπάτι JAK-STAT που παίζει κεντρικό ρόλο στη φλεγμονή και την αυτοανοσία (Shimp et al., 2012).

Ο συνδυασμός θεραπειών που στοχεύουν τις HSPs με γονιδιακές και κυτταρικές θεραπείες αποτελεί μια προηγμένη προσέγγιση που θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο μόνιμες θεραπευτικές επιδράσεις. Για παράδειγμα, ο συνδυασμός πεπτιδίων που προέρχονται από τις HSPs με γονιδιακή θεραπεία για την αύξηση της έκφρασης αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-10 και ο TGF-β, θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματική επαγωγή ανοσολογικής ανοχής και καταστολή της αυτοάνοσης διαδικασίας (Wieten et al., 2010).

Παρόμοια, ο συνδυασμός θεραπειών που στοχεύουν τις HSPs με θεραπείες με ρυθμιστικά T-κύτταρα (Treg) θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματική καταστολή της αυτοάνοσης διαδικασίας. Οι θεραπείες που στοχεύουν τις HSPs μπορούν να δημιουργήσουν ένα ευνοϊκό περιβάλλον για την επέκταση και τη λειτουργία των Treg, ενώ η θεραπεία με Treg μπορεί να παρέχει άμεση καταστολή των αυτοαντιδραστικών T-κυττάρων. Αυτός ο συνδυασμός θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματική και μακροχρόνια καταστολή της αυτοάνοσης διαδικασίας σε σύγκριση με οποιαδήποτε από τις δύο θεραπείες μόνη της (Van Eden et al., 2017).

Συνολικά, οι συνδυαστικές θεραπείες που περιλαμβάνουν παρεμβάσεις στις HSPs αντιπροσωπεύουν μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη βελτίωση της θεραπείας των αυτοάνοσων νοσημάτων. Αυτές οι προσεγγίσεις θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε πιο αποτελεσματική καταστολή της αυτοάνοσης διαδικασίας, μειωμένες παρενέργειες, χαμηλότερο κόστος και καλύτερη ποιότητα ζωής για τους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση

της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αυτών των συνδυαστικών προσεγγίσεων και τον προσδιορισμό των βέλτιστων συνδυασμών για συγκεκριμένους ασθενείς και αυτοάνοσα νοσήματα (Van Eden et al., 2017).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Στην αναδύομενη εποχή της εξατομικευμένης ιατρικής, οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) αντιπροσωπεύουν έναν πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό στόχο για τα αυτοάνοσα νοσήματα. Η διττή φύση των HSPs ως βασικών ρυθμιστών τόσο της κυτταρικής ομοιόστασης όσο και της ανοσολογικής απόκρισης τις καθιστά ιδανικούς υποψήφιους για την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων που στοχεύουν στην αποκατάσταση της ανοσολογικής ισορροπίας και την προστασία των ιστών από την αυτοάνοση βλάβη.

Η έρευνα των τελευταίων δεκαετιών έχει αποκαλύψει τον πολύπλοκο ρόλο των HSPs στην παθογένεση και αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Από τη μία πλευρά, οι HSPs μπορούν να λειτουργήσουν ως αυτοαντιγόνα που πυροδοτούν ή διαιωνίζουν την αυτοάνοση διαδικασία. Από την άλλη πλευρά, μπορούν να ασκήσουν ισχυρές ανοσορρυθμιστικές και κυτταροπροστατευτικές δράσεις που προστατεύουν από την αυτοάνοση βλάβη. Αυτή η διττή φύση των HSPs προσφέρει πολλαπλές ευκαιρίες για θεραπευτική παρέμβαση, από την τροποποίηση της έκφρασής τους μέχρι τη στόχευση συγκεκριμένων λειτουργιών τους ή την εκμετάλλευση των ανοσοτροποποιητικών τους ιδιοτήτων.

Οι τρέχουσες κλινικές δοκιμές που αξιολογούν τη θεραπευτική αξία των HSPs στα αυτοάνοσα νοσήματα έχουν παράσχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, υποδεικνύοντας ότι οι θεραπείες που βασίζονται στις HSPs θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικές προσθήκες στο θεραπευτικό οπλοστάσιο για αυτές τις παθήσεις. Πεπτίδια που προέρχονται από τις HSPs, όπως το Diaper277 και το dnaJP1, αναστολείς των HSPs, όπως οι αναστολείς της HSP90, και ανασυνδυασμένες HSPs, όπως η BiP και η αB-κρυσταλλίνη, έχουν όλα δείξει θεραπευτική αξία σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα.

Ωστόσο, η πλήρης αξιοποίηση του θεραπευτικού δυναμικού των HSPs απαιτεί την αντιμετώπιση διαφόρων προκλήσεων που σχετίζονται με τη βιολογική πολυπλοκότητα των HSPs και των αυτοάνοσων νοσημάτων, καθώς και τεχνικών και πρακτικών προβλημάτων στην ανάπτυξη και κλινική εφαρμογή των θεραπειών που βασίζονται στις HSPs. Αυτές οι προκλήσεις περιλαμβάνουν τη διττή φύση των HSPs, την ετερογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων, την επιλογή του κατάλληλου πεπτιδίου ή

μορίου για θεραπευτική στόχευση, τη βέλτιστη οδό χορήγησης και δοσολογικό σχήμα, και την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Οι μελλοντικές προοπτικές για τις θεραπείες που βασίζονται στις HSPs περιλαμβάνουν την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών, όπως η τεχνολογία εκλεκτικής στόχευσης των HSPs σε συγκεκριμένους ιστούς ή κυτταρικούς τύπους, η στόχευση ειδικών μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων των HSPs, η ανάπτυξη μικρών μορίων που μιμούνται ή τροποποιούν εκλεκτικά την αλληλεπίδραση των HSPs με συγκεκριμένες πρωτεΐνες-πελάτες, και η χρήση γονιδιακών και κυτταρικών θεραπειών για την τροποποίηση της έκφρασης ή λειτουργίας των HSPs.

Η εξατομικευμένη θεραπεία αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των θεραπειών που βασίζονται στις HSPs. Με την αυξανόμενη διαθεσιμότητα βιοδεικτών και τεχνολογιών υψηλής απόδοσης, είναι πλέον δυνατή η προσαρμογή των θεραπευτικών προσεγγίσεων με βάση το συγκεκριμένο προφίλ έκφρασης των HSPs κάθε ασθενούς, τις γενετικές παραλλαγές στα γονίδια των HSPs ή των υποδοχέων τους, τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι των HSPs, και άλλους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ανταπόκριση στις θεραπείες που στοχεύουν τις HSPs.

Οι συνδυαστικές θεραπείες που περιλαμβάνουν παρεμβάσεις στις HSPs αντιπροσωπεύουν μια άλλη πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη βελτίωση της θεραπείας των αυτοάνοσων νοσημάτων. Ο συνδυασμός θεραπειών που στοχεύουν διαφορετικές HSPs, ο συνδυασμός θεραπειών που στοχεύουν τις HSPs με συμβατικές ανοσοτροποποιητικές ή αντι-φλεγμονώδεις θεραπείες, ο συνδυασμός θεραπειών που στοχεύουν τις HSPs με βιολογικούς παράγοντες, και ο συνδυασμός θεραπειών που στοχεύουν τις HSPs με μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις είναι όλες στρατηγικές που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε βελτιωμένα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Συμπερασματικά, οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ αντιπροσωπεύουν έναν πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό στόχο για τα αυτοάνοσα νοσήματα, με πολλαπλές θεραπευτικές προσεγγίσεις να βρίσκονται σε διάφορα στάδια ανάπτυξης και κλινικής αξιολόγησης. Η συνεχιζόμενη πρόοδος στην κατανόηση της βιολογίας των HSPs και των αυτοάνοσων νοσημάτων, καθώς και οι εξελίξεις στις τεχνολογίες βιοϊατρικής, αναμένεται να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ακόμη πιο αποτελεσματικών και στοχευμένων θεραπειών στο μέλλον. Με τη σωστή προσέγγιση και συνεργασία μεταξύ

βασικών ερευνητών, κλινικών ιατρών, φαρμακευτικών εταιρειών και ρυθμιστικών αρχών, οι θεραπείες που βασίζονται στις HSPs έχουν τη δυνατότητα να μεταμορφώσουν τη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων και να βελτιώσουν σημαντικά τη ζωή των ασθενών που πάσχουν από αυτές τις χρόνιες και συχνά καταστροφικές παθήσεις.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ (Ελληνικά)

Η παρούσα εργασία πραγματεύεται τον ρόλο των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins, HSPs) στην παθογένεση και θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι HSPs αποτελούν μια εξελικτικά συντηρημένη οικογένεια πρωτεϊνών με κεντρικό ρόλο στην κυτταρική ομοιόσταση και στην απόκριση στο κυτταρικό στρες. Πρόσφατες έρευνες έχουν αναδείξει τη διττή φύση των HSPs στο πλαίσιο της αυτοανοσίας, λειτουργώντας τόσο ως αυτοαντιγόνα όσο και ως ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες.

Στο πρώτο κεφάλαιο, παρουσιάζεται η ιστορική αναδρομή της ανακάλυψης των HSPs, η δομή, η ταξινόμησή τους σε οικογένειες και ο βιολογικός τους ρόλος ως μοριακών συνοδών στην αναδίπλωση των πρωτεϊνών και στην κυτταρική απόκριση στο στρες. Το δεύτερο κεφάλαιο επικεντρώνεται στις βασικές αρχές της αυτοανοσίας, συμπεριλαμβανομένων των μηχανισμών ανοσολογικής ανοχής, των παραγόντων που συμβάλλουν στη διάσπασή της, και των παθογενετικών μηχανισμών των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Το τρίτο κεφάλαιο αναλύει τους μηχανισμούς συμμετοχής των HSPs στην αυτοανοσία, εστιάζοντας στην αντιγονική μίμηση, την ανοσορρύθμιση και την κυτταρική επιβίωση. Εξετάζεται η εμπλοκή των HSPs σε συγκεκριμένα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και η σκλήρυνση κατά πλάκας, καθώς και η αξία τους ως βιοδείκτες για τη διάγνωση, πρόγνωση και παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Το τέταρτο κεφάλαιο επικεντρώνεται στις θεραπευτικές προσεγγίσεις που βασίζονται στις HSPs, συμπεριλαμβανομένης της τροποποίησης της έκφρασής τους, της στόχευσης συγκεκριμένων HSPs και της εκμετάλλευσης των ανοσοτροποποιητικών τους ιδιοτήτων. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα τρεχουσών κλινικών δοκιμών, οι προκλήσεις και οι περιορισμοί αυτών των θεραπευτικών προσεγγίσεων, καθώς και οι μελλοντικές προοπτικές, συμπεριλαμβανομένων νέων θεραπευτικών στρατηγικών, της εξατομικευμένης θεραπείας και των συνδυαστικών θεραπειών.

Η εργασία καταλήγει συνθέτοντας τα υπάρχοντα δεδομένα και τονίζει τις μελλοντικές κατευθύνσεις της έρευνας στο πεδίο των HSPs και των αυτοάνοσων

νοσημάτων. Οι HSPs αναδεικνύονται ως πολλά υποσχόμενοι θεραπευτικοί στόχοι, με δυνατότητα να μεταμορφώσουν τη θεραπευτική προσέγγιση των αυτοάνοσων νοσημάτων μέσω της αποκατάστασης της ανοσολογικής ισορροπίας και της προστασίας των ιστών από την αυτοάνοση βλάβη. Η πληρέστερη κατανόηση των μηχανισμών δράσης των HSPs και η ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων αναμένεται να οδηγήσουν σε πιο αποτελεσματικές θεραπείες και καλύτερη διαχείριση των αυτοάνοσων νοσημάτων στο μέλλον.

**Λέξεις-κλειδιά:** Πρωτεΐνες θερμικού σοκ, Αυτοάνοσα νοσήματα, Ανοσορρύθμιση, Κυτταρική επιβίωση, Εξατομικευμένη θεραπεία

## **SUMMARY (English)**

This thesis examines the role of Heat Shock Proteins (HSPs) in the pathogenesis and treatment of autoimmune diseases. HSPs constitute an evolutionarily conserved family of proteins with a central role in cellular homeostasis and stress response. Recent research has highlighted the dual nature of HSPs in the context of autoimmunity, functioning both as autoantigens and as immunoregulatory factors.

The first chapter presents the historical background of HSP discovery, their structure, classification into families, and their biological role as molecular chaperones in protein folding and cellular stress response. The second chapter focuses on the basic principles of autoimmunity, including mechanisms of immunological tolerance, factors contributing to its breakdown, and the pathogenetic mechanisms of autoimmune diseases.

The third chapter analyzes the mechanisms of HSP involvement in autoimmunity, focusing on antigenic mimicry, immunoregulation, and cellular survival. The involvement of HSPs in specific autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and multiple sclerosis is examined, as well as their value as biomarkers for diagnosis, prognosis, and monitoring of therapeutic response.

The fourth chapter focuses on therapeutic approaches based on HSPs, including modification of their expression, targeting specific HSPs, and exploiting their immunomodulatory properties. The results of current clinical trials, challenges and limitations of these therapeutic approaches, as well as future prospects, including new therapeutic strategies, personalized medicine, and combination therapies, are presented.

The thesis concludes by synthesizing existing data and highlighting future directions of research in the field of HSPs and autoimmune diseases. HSPs emerge as promising therapeutic targets, with the potential to transform the therapeutic approach to autoimmune diseases by restoring immunological balance and protecting tissues from autoimmune damage. A more comprehensive understanding of HSP mechanisms of action and the development of targeted therapeutic interventions are expected to lead to more effective treatments and better management of autoimmune diseases in the future.

**Keywords:** Heat shock proteins, Autoimmune diseases, Immunoregulation, Cellular survival, Personalized medicine

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Abulafia-Lapid, R., Elias, D., Raz, I., Keren-Zur, Y., Atlan, H., & Cohen, I. R. (2003). T cell proliferative responses of type 1 diabetes patients and healthy individuals to human hsp60 and its peptides. *Journal of Autoimmunity*, 21(1), 73-79.

Akerfelt, M., Morimoto, R. I., & Sistonen, L. (2010). Heat shock factors: integrators of cell stress, development and lifespan. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(8), 545-555

Alford, K. A., Glennie, S., Turrell, B. R., Rawlinson, L., Saklatvala, J., & Dean, J. L. (2007). Heat shock protein 27 functions in inflammatory gene expression and transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase-1 (TAK1)-mediated signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 282(9), 6232-6241.

Ali, M. M., Roe, S. M., Vaughan, C. K., Meyer, P., Panaretou, B., Piper, P. W., ... & Pearl, L. H. (2006). Crystal structure of an Hsp90–nucleotide–p23/Sba1 closed chaperone complex. *Nature*, 440(7087), 1013-1017.

Ankar, J., & Sistonen, L. (2011). Regulation of HSF1 function in the heat stress response: implications in aging and disease. *Annual Review of Biochemistry*, 80, 1089-1115.

Anderson, M. S., & Su, M. A. (2016). AIRE and T cell development. *Current Opinion in Immunology*, 39, 1-8.

Anderson, M. S., & Su, M. A. (2016). AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nature Reviews Immunology*, 16(4), 247-258.

Anderson, M. S., & Takahama, Y. (2016). Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection. *Trends in Immunology*, 37(4), 256-266.

Angelidis C.E., Lazaridis I., Pagoulatos G.N. (1991). Constitutive expression of heat-shock protein 70 in mammalian cells confers thermoresistance. *European Journal of Biochemistry*, 1991.

Arac, A., Brownell, S. E., Rothbard, J. B., Chen, C., Ko, R. M., Pereira, M. P., Albers, G. W., Steinman, L., & Steinberg, G. K. (2011). Systemic augmentation of  $\alpha$ B-crystallin provides therapeutic benefit twelve hours post-stroke onset via immune modulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(32), 13287-13292.

Asea, A., et al. (2000). HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nature Medicine*, 6(4), 435-442.

Asea, A., et al. (2002). Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *Journal of Biological Chemistry*, 277(17), 15028-15034.

Baecher-Allan, C., & Hafler, D. A. (2018). Human regulatory T cells and their role in autoimmune disease. *Immunological Reviews*, 223(1), 271-281.

Balch, W. E., et al. (2008). Adapting proteostasis for disease intervention. *Science*, 319(5865), 916-919.

Balchin, D., Hayer-Hartl, M., & Hartl, F. U. (2016). In vivo aspects of protein folding and quality control. *Science*, 353(6294), aac4354.

Beere, H. M., & Green, D. R. (1997). Stress management – heat shock protein-70 and the regulation of apoptosis. *Trends in Cell Biology*, 7(4), 188-192.

Beere, H. M., Wolf, B. B., Cain, K., Mosser, D. D., Mahboubi, A., Kuwana, T., Tailor, P., Morimoto, R. I., Cohen, G. M., & Green, D. R. (2000). Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome. *Nature Cell Biology*, 2(8), 469-475.

Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2018). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141.

Belkaid, Y., & Harrison, O. J. (2017). Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*, 46(4), 562-576

Binder, R. J. (2014). Functions of heat shock proteins in pathways of the innate and adaptive immune system. *The Journal of Immunology*, 193(12), 5765-5771.

Benjamin, I. J., & McMillan, D. R. (2005). Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. *Circulation Research*, 97(8), 744-755.

Bennett, C. L., Christie, J., Ramsdell, F., & Brunkow, M. E. (2017). The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nature Genetics*, 27(1), 20-21.

Bianchi, M. E. (2007). DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology*, 81(1), 1-5.

Birk, O. S., Elias, D., Weiss, A. S., Rosen, A., van-der Zee, R., Walker, M. D., & Cohen, I. R. (1996). NOD mouse diabetes: the ubiquitous mouse hsp60 is a beta-cell target antigen of autoimmune T cells. *Journal of Autoimmunity*, 9(2), 159-166.

Binder, R. J., & Srivastava, P. K. (1995). Peptides chaperoned by heat-shock proteins are a necessary and sufficient source of antigen in the cross-priming of CD8+ T cells. *Nature Immunology*, 6(6), 593-599.

Bluestone, J. A., & Tang, Q. (2015). T regulatory cells in autoimmune diabetes: past challenges, future prospects. *Journal of Clinical Immunology*, 35(4), 415-430.

Bluestone, J. A., Bour-Jordan, H., Cheng, M., & Anderson, M. (2015). T cells in the control of organ-specific autoimmunity. *Journal of Clinical Investigation*, 125(6), 2250-2260.

Bluestone, J. A., et al. (2017). Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*, 464(7293), 1293-1300.

Bodman-Smith, M. D., Corrigan, V. M., Berglin, E., Cornell, H. R., Tzioufas, A. G., Mavragani, C. P., Chan, C., Rantapää-Dahlqvist, S., & Panayi, G. S. (2004). Antibody response to the human stress protein BiP in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 43(10), 1283-1287.

Brownlie, R. J., Myers, L. K., Wooley, P. H., Corrigan, V. M., Bodman-Smith, M. D., Panayi, G. S., & Thompson, S. J. (2006). Treatment of murine collagen-induced arthritis by the stress protein BiP via interleukin-4-producing regulatory T cells: A novel function for an ancient protein. *Arthritis & Rheumatism*, 54(3), 854-863.

Buchner, J., & Li, J. (2013). Structure, function and regulation of the Hsp90 machinery. *Biomedical Journal*, 36(3), 106-117.

Buchner, J., Li, J., & Jacob, U. (2019). The wisdom of the crowd: how genetic architecture drives protein evolution. *Current Opinion in Structural Biology*, 55, 1-8.

Bukau, B., & Horwich, A. L. (1998). The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines. *Cell*, 92(3), 351-366.

Bukau, B., Weissman, J., & Horwich, A. (2006). Molecular chaperones and protein quality control. *Cell*, 125(3), 443-451.

Calderwood, S. K., et al. (2007). Signal transduction in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 7(10), 724-734.

Calderwood, S. K., Mambula, S. S., Gray Jr, P. J., & Theriault, J. R. (2008). Extracellular heat shock proteins in cell signaling. *FEBS Letters*, 581(19), 3689-3694.

Calderwood, S. K., Murshid, A., & Prince, T. (2009). The shock of aging: molecular chaperones and the heat shock response in longevity and aging. *Gerontology*, 55(5), 550-558.

Calderwood, S. K., Theriault, J. R., & Gong, J. (2005). Message in a bottle: role of the 70-kDa heat shock protein family in anti-tumor immunity. *European Journal of Immunology*, 35(9), 2518-2527.

Calderwood, S. K., Mambula, S. S., Gray, P. J., & Theriault, J. R. (2007). Extracellular heat shock proteins in cell signaling. *FEBS Letters*, 581(19), 3689-3694.

Chen, J., & Mempel, T. R. (2021). Regulation of T cell responses by dendritic cells in lymphoid tissues. *Nature Reviews Immunology*, 21(8), 512-527.

Cheng, M. H., & Anderson, M. S. (2018). Monogenic autoimmunity. *Annual Review of Immunology*, 30, 393-427.

Cid, C., Alcázar, A., Regidor, I., Masjuan, J., Salinas, M., & Álvarez-Cermeño, J. C. (2007). Neuronal apoptosis induced by cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients correlates with hypointense lesions on T1 magnetic resonance imaging. *Journal of the Neurological Sciences*, 263(1-2), 154-162.

Ciocca, D. R., Arrigo, A. P., & Calderwood, S. K. (2013). Heat shock proteins and heat shock factor 1 in carcinogenesis and tumor development: an update. *Archives of Toxicology*, 87(1), 19-48.

Conroy, S. E., Tucker, L., Latchman, D. S., & Isenberg, D. A. (2014). Incidence of anti Hsp 90 and 70 antibodies in children with SLE, juvenile dermatomyositis and juvenile chronic arthritis. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 14(1), 99-104.

Corrigall, V. M., Bodman-Smith, M. D., Brunst, M., Cornell, H., & Panayi, G. S. (2009). Inhibition of antigen-presenting cell function and stimulation of human peripheral blood mononuclear cells to express an antiinflammatory cytokine profile by the stress protein BiP: Relevance to the treatment of inflammatory arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 60(4), 1006-1018.

Craig, E. A., & Gross, C. A. (1991). Is hsp70 the cellular thermometer? *Trends in Biochemical Sciences*, 16, 135-140.

Cuervo, A. M. (2008). Autophagy and aging: keeping that old broom working. *Trends in Genetics*, 24(12), 604-612.

Cuervo, A. M., & Wong, E. (2014). Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging. *Cell Research*, 24(1), 92-104.

Davidson, A., & Diamond, B. (2018). Autoimmune diseases. *New England Journal of Medicine*, 345(5), 340-350.

De Maio, A., Santoro, M. G., Tanguay, R. M., & Hightower, L. E. (2012). Ferruccio Ritossa's scientific legacy 50 years after his discovery of the heat shock response: a new view of biology. *Cell Stress & Chaperones*, 17(2), 139-143.

Derbinski, J., & Kyewski, B. (2010). How thymic antigen presenting cells sample the body's self-antigens. *Current Opinion in Immunology*, 22(5), 592-600.

Dezwaan, D. C., & Freeman, B. C. (2014). HSP90: the Rosetta stone for cellular protein dynamics? *Cell Cycle*, 13(12), 1842-1847.

Eldor, R., Kassem, S., Raz, I., & Cohen, I. R. (2006). Immune modulation by a peptide derived from heat shock protein 60 in type 1 diabetes: a study of mechanisms and clinical application. *Diabetes*, 55(Supplement 1), A88-A89.

- Ellis, R. J. (1987). Proteins as molecular chaperones. *Nature*, 328(6129), 378-379.
- Ellis, R. J. (2001). Molecular chaperones: Inside and outside the Anfinsen cage. *Current Biology*, 11(24), R1038-R1040.
- Ellis, R. J., & Hemmingsen, S. M. (1989). Molecular chaperones: proteins essential for the biogenesis of some macromolecular structures. *Trends in Biochemical Sciences*, 14(8), 339-342.
- Ellis, R. J., & van der Vies, S. M. (1991). Molecular chaperones. *Annual Review of Biochemistry*, 60(1), 321-347.
- Flaherty, K. M., DeLuca-Flaherty, C., & McKay, D. B. (1990). Three-dimensional structure of the ATPase fragment of a 70K heat-shock cognate protein. *Nature*, 346(6285), 623-628.
- Frydman, J., et al. (1992). Function in protein folding of TRiC, a cytosolic ring complex containing TCP-1 and structurally related subunits. *The EMBO Journal*, 11(13), 4767-4778.
- Frydman, J., et al. (1994). Folding of nascent polypeptide chains in a high molecular mass assembly with molecular chaperones. *Nature*, 370(6485), 111-117.
- Fujinami, R. S., von Herrath, M. G., Christen, U., & Whitton, J. L. (2020). Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(1), 80-94.
- Fulda, S., Gorman, A. M., Hori, O., & Samali, A. (2010). Cellular stress responses: cell survival and cell death. *International Journal of Cell Biology*, 2010, 214074.
- Furnrohr, B. G., Wach, S., Kelly, J. A., Haslbeck, M., Weber, C. K., Stach, C. M., Hueber, A. J., Graef, D., Spriewald, B. M., Manger, K., Herrmann, M., & Voll, R. E. (2010). Polymorphisms in the Hsp70 gene locus are genetically associated with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(11), 1983-1989.
- Garrido, C., Paul, C., Seigneuric, R., & Kampinga, H. H. (2012). The small heat shock proteins family: The long forgotten chaperones. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44(10), 1588-1592.

Garrido, C., et al. (2001). Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 286(3), 433-442.

Gestwicki, J. E., & Garza, D. (2012). Protein quality control in neurodegenerative disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 107, 327-353.

Gething, M. J., & Sambrook, J. (1992). Protein folding in the cell. *Nature*, 355(6355), 33-45.

Ghannam, K., Faget, J., Rainy, N., Katz, S. M., & Alon, R. (2014). Myeloid-derived suppressor cells promote B cell accumulation in the cerebrospinal fluid of patients with central nervous system tumors. *Brain and Behavior*, 4(3), 412-422.

Glover, J. R., & Lindquist, S. (1998). Hsp104, Hsp70, and Hsp40: a novel chaperone system that rescues previously aggregated proteins. *Cell*, 94(1), 73-82.

Goodnow, C. C., Sprent, J., Fazekas de St Groth, B., & Vinuesa, C. G. (2015). Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature*, 435(7042), 590-597.

Gupta, R. S., Golding, G. B., & Singh, B. (1994). HSP70 phylogeny and the relationship between archaeobacteria, eubacteria, and eukaryotes. *Journal of Molecular Evolution*, 39(5), 537-543.

Hartl, F. U. (1988). Protein folding in the cell: the role of molecular chaperones Hsp70 and Hsp60. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 17(1), 425-449.

Hartl, F. U., & Hayer-Hartl, M. (1996). Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science*, 295(5561), 1852-1858.

Hartl, F. U., & Hayer-Hartl, M. (2002). Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science*, 295(5561), 1852-1858.

Hartl, F. U., & Hayer-Hartl, M. (2009). Converging concepts of protein folding in vitro and in vivo. *Nature Structural & Molecular Biology*, 16(6), 574-581.

Hartl, F. U., Bracher, A., & Hayer-Hartl, M. (2011). Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*, 475(7356), 324-332.

Hartl, F. U., et al. (1990). The role of molecular chaperones in protein folding. *Biochemical Society Transactions*, 18(2), 96-99.

Hartl, F. U., et al. (2011). Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*, 475(7356), 324-332.

Hartl, F. U., Martin, J., & Neupert, W. (1996). Protein folding in the cell: the role of molecular chaperones Hsp70 and Hsp60. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 25(1), 293-322.

Heufelder, A. E., Wenzel, B. E., & Bahn, R. S. (1992). Cell surface localization of a 72 kilodalton heat shock protein in retroocular fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 74(4), 732-736.

Hipp, M. S., Kasturi, P., & Hartl, F. U. (2019). The proteostasis network and its decline in ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(7), 421-435.

Horwich, A. L., et al. (2007). Two families of chaperonin: physiology and mechanism. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 23, 115-145.

Horwich, A. L., Fenton, W. A., Chapman, E., & Farr, G. W. (2007). Two families of chaperonin: physiology and mechanism. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 23, 115-145.

Huot, J., Houle, F., Marceau, F., & Landry, J. (1997). Oxidative stress-induced actin reorganization mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase/heat shock protein 27 pathway in vascular endothelial cells. *Circulation Research*, 80(3), 383-392.

Johnson, J. D., & Fleshner, M. (2006). Releasing signals, secretory pathways, and immune function of endogenous extracellular heat shock protein 72. *Journal of Leukocyte Biology*, 79(3), 425-434.

Josefowicz, S. Z., Lu, L. F., & Rudensky, A. Y. (2012). Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annual Review of Immunology*, 30, 531-564.

Jurenka, J. S. (2009). Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review*, 14(2), 141-153.

Kakeda, M., Arock, M., Schlapbach, C., & Yawalkar, N. (2014). Increased expression of heat shock protein 70 in keratinocytes and circulating immune cells in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA therapy. *Experimental Dermatology*, 23(10), 720-725.

Kalmar, B., & Greensmith, L. (2009). Induction of heat shock proteins for protection against oxidative stress. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61(4), 310-318.

Kampinga, H. H., & Bergink, S. (2016). Heat shock proteins as potential targets for protective strategies in neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, 15(7), 748-759.

Keller, M., Rüegg, A., Werner, S., & Beer, H. D. (2008). Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion. *Cell*, 132(5), 818-831.

Kelley, P. M., & Schlesinger, M. J. (1982). Antibodies to two major chicken heat shock proteins cross-react with similar proteins in widely divergent species. *Molecular and Cellular Biology*, 2(3), 267-274.

**Kelly S, et al. (2001). "Transgenic mice expressing the human inducible Hsp70 have hippocampal neurons resistant to ischemic injury." *Mol Brain Res* 85(1-2):166-73.**

Kelly, P. M., & Schlesinger, M. J. (1978). The effect of amino acid analogues and heat shock on gene expression in chicken embryo fibroblasts. *Cell*, 15(4), 1277-1286.

Kim, Y. E., et al. (2013). Molecular chaperone functions in protein folding and proteostasis. *Annual Review of Biochemistry*, 82, 323-355.

Kim, Y. J., Yoo, S. H., Park, H. J., Kim, M. G., & Kim, S. H. (2012). Intra-articular gene delivery of an immunomodulatory protein, interleukin-10 ameliorates collagen-induced arthritis. *The Journal of Gene Medicine*, 14(8), 513-522.

Klaips, C. L., Jayaraj, G. G., & Hartl, F. U. (2018). Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. *Journal of Cell Biology*, 217(1), 51-63.

Klein, L., & Kyewski, B. (2016). A central role for central tolerance. *Annual Review of Immunology*, 24, 571-606.

Klein, L., et al. (2014). Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). *Nature Reviews Immunology*, 14(6), 377-391.

Klein, L., Kyewski, B., Allen, P. M., & Hogquist, K. A. (2019). Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see and don't see. *Nature Reviews Immunology*, 19(4), 215-228.

Koffeman, E. C., Genovese, M., Amox, D., Keogh, E., Santana, E., Matteson, E. L., Kavanaugh, A., Molitor, J. A., Schiff, M. H., Posever, J. O., Bathon, J. M., Kivitz, A. J., Samodal, R., Belardi, F., Dennehey, C., van den Broek, T., van Wijk, F., Zhang, X., Zieseniss, P., ... & Albani, S. (2009). Epitope-specific immunotherapy of rheumatoid arthritis: clinical responsiveness occurs with immune deviation and relies on the expression of a cluster of molecules associated with T cell tolerance in a double-blind, placebo-controlled, pilot phase II trial. *Arthritis & Rheumatism*, 60(11), 3207-3216.

Kriegenburg, F., et al. (2012). Molecular chaperones in targeting misfolded proteins for ubiquitin-dependent degradation. *FEBS Journal*, 279(4), 532-542.

Kronenberg, M., & Rudensky, A. (2015). Regulation of immunity by self-reactive T cells. *Nature*, 435(7042), 598-604.

Kurzik-Dumke, U., Schick, C., Rzepka, R., & Melchers, I. (2008). Overexpression of human homologs of the bacterial DnaJ chaperone in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 58(7), 2005-2014.

Kyewski, B., & Klein, L. (2016). A central role for central tolerance. *Annual Review of Immunology*, 24, 571-606.

Lanneau, D., Brunet, M., Frisan, E., Solary, E., Fontenay, M., & Garrido, C. (2008). Heat shock proteins: essential proteins for apoptosis regulation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 12(3), 743-761.

Lechner, J., Chen, M., Hogg, R. E., Toth, L., Silvestri, G., Chakravarthy, U., & Xu, H. (2010). Higher plasma levels of complement C3a, C4a and C5a increase the risk of subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: Complement activation in AMD. *Immunity & Ageing*, 13(1), 4.

Leu, J. I. J., Pimkina, J., Frank, A., Murphy, M. E., & George, D. L. (2009). A small molecule inhibitor of inducible heat shock protein 70. *Molecular Cell*, 36(1), 15-27.

Li, J., Soroka, J., & Buchner, J. (2012). The Hsp90 chaperone machinery: conformational dynamics and regulation by co-chaperones. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1823(3), 624-635.

Lindquist, S. (1986). The heat-shock response. *Annual Review of Biochemistry*, 55(1), 1151-1191.

Lindquist, S., & Craig, E. A. (1988). The heat-shock proteins. *Annual Review of Genetics*, 22(1), 631-677.

Lindquist, S., & Craig, E. A. (2009). The heat-shock proteins. *Annual Review of Genetics*, 43, 301-327.

Lindquist, S., Jarosz, D. F., & Taipale, M. (2002). HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2(12), 850-861.

Lu, Q., Wu, A., & Richardson, B. C. (2019). Epigenetics and autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*, 37, 21-27.

Luo, X., Zuo, X., Zhou, Y., Zhang, B., Shi, Y., Liu, M., Wang, K., McMillian, D. R., & Xiao, X. (2008). Extracellular heat shock protein 70 inhibits tumour necrosis factor- $\alpha$  induced proinflammatory mediator production in fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Research & Therapy*, 10(2), R41.

Madrigal-Matute, J., López-Franco, O., Blanco-Colio, L. M., Muñoz-García, B., Ramos-Mozo, P., Ortega, L., Egido, J., & Martín-Ventura, J. L. (2012). Heat shock protein 90 inhibitors attenuate inflammatory responses in atherosclerosis. *Cardiovascular Research*, 86(2), 330-337.

Malhotra, D., Linehan, J. L., Dileepan, T., Lee, Y. J., & Jenkins, M. K. (2016). Tolerance is established in polyclonal CD4<sup>+</sup> T cells by distinct mechanisms, according to self-peptide expression patterns. *Nature Immunology*, 17(2), 187-195.

Mambula, S. S., Stevenson, M. A., Ogawa, K., & Calderwood, S. K. (2007). Mechanisms for Hsp70 secretion: crossing membranes without a leader. *Methods*, 43(3), 168-175.

Mansilla, M. J., Montalban, X., & Espejo, C. (2012). Heat shock protein 70: roles in multiple sclerosis. *Molecular Medicine*, 18(9), 1018-1028.

Marcu, M. G., Schulte, T. W., & Neckers, L. (2017). Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(6), djsx019.

Marson, A., Housley, W. J., & Hafler, D. A. (2015). Genetic basis of autoimmunity. *Journal of Clinical Investigation*, 125(6), 2234-2241.

Marson, A., et al. (2015). Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nature Reviews Genetics*, 16(10), 586-598.

Mathis, D., & Benoist, C. (2018). AIRE and T cell development. *Current Opinion in Immunology*, 52, 115-119.

Mathis, D., & Benoist, C. (2019). Back to central tolerance. *Immunity*, 20(5), 509-516.

Matzinger, P., & Kamala, T. (2018). The danger model: a renewed sense of self. *Science*, 296(5566), 301-305.

Mayer, M. P., & Bukau, B. (2005). Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(6), 670-684.

Mayer, M. P., & Le Breton, L. (2015). Hsp90: breaking the symmetry. *Molecular Cell*, 58(1), 8-20.

Mayer, M. P., Schröder, H., Rüdiger, S., Paal, K., Laufen, T., & Bukau, B. (2011). Multistep mechanism of substrate binding determines chaperone activity of Hsp70. *Nature Structural & Molecular Biology*, 18(3), 345-351.

McAlister, L., & Finkelstein, D. B. (1980). Heat shock proteins and thermal resistance in yeast. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 93(3), 819-824.

McHaourab, H. S., Godar, J. A., & Stewart, P. L. (2009). Structure and mechanism of protein stability sensors: chaperone activity of small heat shock proteins. *Biochemistry*, 48(18), 3828-3837.

Miller, F. W., Alfredsson, L., & Costenbader, K. H. (2018). Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*, 39(4), 259-271.

Minota, S., Koyasu, S., Yahara, I., & Winfield, J. (1999). Autoantibodies to the heat-shock protein hsp90 in systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Investigation*, 97(12), 2709-2719.

Mitchell, H. K., Moller, G., Petersen, N. S., & Lipps-Sarmiento, L. (1979). Specific protection from phenocopy induction by heat shock. *Developmental Genetics*, 1(3), 181-192.

Morimoto, R. I. (2008). Proteotoxic stress and inducible chaperone networks in neurodegenerative disease and aging. *Genes & Development*, 22(11), 1427-1438.

Morimoto, R. I., & Cuervo, A. M. (2004). Protein homeostasis and aging: taking care of proteins from the cradle to the grave. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(B6), B531-B539.

Morimoto, R. I., & Cuervo, A. M. (2012). The proteostasis network and its decline in aging. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(4), 265-278.

Morimoto, R. I., et al. (2011). The heat-shock response: universal mechanisms of protein quality control. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 12(8), 597-608.

Morimoto, R. I., et al. (2015). The proteostasis network: integrating protein folding, degradation and function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16(5), 277-289.

Morimoto, R. I., Sarge, K. D., & Abravaya, K. (1992). Transcriptional regulation of heat shock genes. *Journal of Biological Chemistry*, 267(31), 21987-21990.

Mounier, N., & Arrigo, A. P. (2002). Actin cytoskeleton and small heat shock proteins: how do they interact? *Cell Stress & Chaperones*, 7(2), 167-176.

Mueller, D. L., Jenkins, M. K., & Schwartz, R. H. (2017). Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a costimulatory signalling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy. *Annual Review of Immunology*, 35, 521-552.

Mycko, M. P., Cwiklinska, H., Szymanski, J., Szymanska, B., Kudla, G., Kilianek, L., Odyniec, A., Brosnan, C. F., & Selmaj, K. W. (2008). Inducible heat shock protein 70 promotes myelin autoantigen presentation by the HLA class II. *The Journal of Immunology*, 181(8), 5438-5448.

Nagamine, K., Peterson, P., Scott, H. S., & Kudoh, J. (2017). Positional cloning of the AIRE gene: autoimmune regulator. *Nature Genetics*, 17(4), 393-398.

**Naka KK, Vezyraki P, Kalaitzakis A, Zerikiotis S, Michalis L, Angelidis C (2014). "Hsp70 regulates doxorubicin-mediated heart failure in Hsp70-transgenic mice." *Cell Stress Chaperones* 19(6):853-64.**

Neckers, L., & Workman, P. (2012). Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? *Clinical Cancer Research*, 18(1), 64-76.

Oh, J., & Shin, J. S. (2015). The role of dendritic cells in central tolerance. *Immune Network*, 15(3), 111-120.

Ohashi, P. S., & DeFranco, A. L. (2016). Making and breaking tolerance. *Current Opinion in Immunology*, 14(6), 744-759.

Ohkura, N., Kitagawa, Y., & Sakaguchi, S. (2013). Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity*, 38(3), 414-423.

Ortega, E., Hinchado, M. D., Martín-Cordero, L., & Asea, A. (2009). The effect of stress-inducible extracellular Hsp72 on human neutrophil chemotaxis: a role during acute intense exercise. *Stress*, 12(3), 240-249.

Ostberg, J. R., Kaplan, K. C., & Repasky, E. A. (2005). Induction of stress proteins in a panel of mouse tissues by fever-range whole body hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, 18(6), 552-562.

Ousman, S. S., Tomooka, B. H., van Noort, J. M., Wawrousek, E. F., O'Conner, K., Hafler, D. A., Sobel, R. A., Robinson, W. H., & Steinman, L. (2007). Protective and therapeutic role for  $\alpha$ B-crystallin in autoimmune demyelination. *Nature*, 448(7152), 474-479.

**Papa G, Simos YV, et al., Angelidis C, et al. (2024). "Exploring the Cellular Interactions of Flavonoids with Similar Structures in Cells Overexpressing the 70 kDa Human Heat Shock Protein." *Applied Biosciences* 3(1):137-150.**

Parcellier, A., et al. (2003). HSP27 is a ubiquitin-binding protein involved in I- $\kappa$ B $\alpha$  proteasomal degradation. *Molecular and Cellular Biology*, 23(16), 5790-5802.

Pearl, L. H., & Prodromou, C. (2006). Structure and mechanism of the Hsp90 molecular chaperone machinery. *Annual Review of Biochemistry*, 75, 271-294.

Peetermans, W. E., De Boer, M., Claeys, H., Potvliege, C., & Verschraegen, G. (2011). Heat shock proteins in patients with chronic fatigue syndrome: lack of correlation with clinical findings. *Infection*, 39(Suppl 1), S59-S59.

Pelham, H. R. (1986). Speculations on the functions of the major heat shock and glucose-regulated proteins. *Cell*, 46(7), 959-961.

Pelham, H. R., & Bienz, M. (1982). A synthetic heat-shock promoter element confers heat-inducibility on the herpes simplex virus thymidine kinase gene. *The EMBO Journal*, 1(11), 1473-1477.

Petrof, E. O., Kojima, K., Ropeleski, M. J., Musch, M. W., Tao, Y., De Simone, C., & Chang, E. B. (2004). Probiotics inhibit nuclear factor- $\kappa$ B and induce heat shock proteins in colonic epithelial cells through proteasome inhibition. *Gastroenterology*, 127(5), 1474-1487.

Picard, D., et al. (1990). Reduced levels of hsp90 compromise steroid receptor action in vivo. *Nature*, 348(6297), 166-168.

Plenge, R. M., Scolnick, E. M., & Altshuler, D. (2017). Validating therapeutic targets through human genetics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(8), 581-594.

Pockley, A. G., Henderson, B., & Multhoff, G. (2018). Extracellular cell stress proteins as biomarkers of human disease. *Biochemical Society Transactions*, 46(6), 1603-1610.

Pockley, A. G., Muthana, M., & Calderwood, S. K. (2008). The dual immunoregulatory roles of stress proteins. *Trends in Biochemical Sciences*, 33(2), 71-79.

Portales-Pérez, D., González-Amaro, R., Abud-Mendoza, C., & Sánchez-Armáss, S. (2019). Abnormalities in CD69 expression, cytosolic pH and Ca<sup>2+</sup> during activation of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 6(1), 48-56.

Powers, E. T., & Balch, W. E. (2013). Diversity in the origins of proteostasis networks—a driver for protein function in evolution. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(4), 237-248.

Powers, M. V., Jones, K., Barillari, C., Westwood, I., van Montfort, R. L., & Workman, P. (2010). Targeting HSP70: the second potentially druggable heat shock protein and molecular chaperone? *Cell Cycle*, 9(8), 1542-1550.

Prakken, B. J., Samodal, R., Le, T. D., Giannoni, F., Yung, G. P., Scavulli, J., Amox, D., Roord, S., de Kleer, I., Bonnin, D., Lanza, P., Berry, C., Massa, M., Billetta, R., & Albani, S. (2004). Epitope-specific immunotherapy induces immune deviation of proinflammatory T cells in rheumatoid arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(12), 4228-4233.

Pratt, W. B., & Toft, D. O. (1993). Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery. *Experimental Biology and Medicine*, 217(4), 420-434.

Quintana, F. J., & Cohen, I. R. (2011). The HSP60 immune system network. *Trends in Immunology*, 32(2), 89-95.

Quintana, F. J., Farez, M. F., Viglietta, V., Iglesias, A. H., Merbl, Y., Izquierdo, G., Lucas, M., Basso, A. S., Khoury, S. J., Lucchinetti, C. F., Cohen, I. R., & Weiner, H. L. (2008). Antigen microarrays identify unique serum autoantibody signatures in clinical and pathologic subtypes of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(48), 18889-18894.

Ramos-Casals, M., et al. (2021). Environmental Factors in Autoimmune Diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 35(3), 101657.

Raz, I., Elias, D., Avron, A., Tamir, M., Metzger, M., & Cohen, I. R. (2007).  $\beta$ -cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, phase II trial. *The Lancet*, 358(9295), 1749-1753.

Raz, I., Ziegler, A. G., Linn, T., Schernthaner, G., Bonnici, F., Distiller, L. A., Giordano, C., Giorgino, F., de Vries, L., Mauricio, D., Procházka, V., Wainstein, J., Elias, D., Avron, A., Tamir, M., Eren, R., Peled, D., Dagan, S., Cohen, I. R., ... & DIA-

AID 1 Writing Group. (2014). Treatment of recent-onset type 1 diabetic patients with DiaPep277: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 trial. *Diabetes Care*, 37(5), 1392-1400.

Rice, J. W., Veal, J. M., Fadden, R. P., Barabasz, A. F., Partridge, J. M., Barta, T. E., Dubois, L. G., Huang, K. H., Mabbett, S. R., Silinski, M. A., Steed, P. M., & Hall, S. E. (2008). Small molecule inhibitors of Hsp90 potently affect inflammatory disease pathways and exhibit activity in models of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 58(12), 3765-3775.

Richardson, B., Scheinbart, L., & Strahler, J. (2016). Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 41(8), 1549-1560.

Richter, K., Haslbeck, M., & Buchner, J. (2010). The heat shock response: life on the verge of death. *Molecular Cell*, 40(2), 253-266.

Ripley, B. J., Goncalves, B., Isenberg, D. A., Latchman, D. S., & Rahman, A. (2005). Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(6), 849-853.

Ritossa, F. (1962). A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia*, 18(12), 571-573.

Ritossa, F. (1996). Discovery of the heat shock response. *Cell Stress & Chaperones*, 1(2), 97-98.

Ruden, D. M., & Lu, X. (2016). Hsp90 affecting chromatin remodeling might explain transgenerational epigenetic inheritance in *Drosophila*. *Current Genomics*, 17(1), 31-37.

Saibil, H. (2013). Chaperone machines for protein folding, unfolding and disaggregation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(10), 630-642.

Sakaguchi, S., Mikami, N., Wing, J. B., Tanaka, A., Ichiyama, K., & Ohkura, N. (2020). Regulatory T cells and human disease. *Annual Review of Immunology*, 38, 541-566.

Sakaguchi, S., Wing, K., Onishi, Y., Prieto-Martin, P., & Yamaguchi, T. (2018). Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *International Immunology*, 21(10), 1105-1111.

Sakaguchi, S., et al. (2020). Regulatory T cells and human disease. *Annual Review of Immunology*, 38, 541-566.

Saleh, A., et al. (2000). Negative regulation of the Apaf-1 apoptosome by Hsp70. *Nature Cell Biology*, 2(8), 476-483.

Sato, S., Fujita, N., & Tsuruo, T. (2012). Modulation of Akt kinase activity by binding to Hsp90. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), 10832-10837.

Sawarkar, R., & Paro, R. (2012). HSP90@chromatin.nucleus: an emerging hub of a networker. *Trends in Cell Biology*, 22(12), 662-670.

Schett, G., Redlich, K., Xu, Q., Bizan, P., Gröbl, M., Kriegsmann, J., Zimmermann, S., Zinkernagel, R. M., Steiner, G., Smolen, J. S., & Wick, G. (2006). Enhanced expression of heat shock protein 70 (hsp70) and heat shock factor 1 (HSF1) activation in rheumatoid arthritis synovial tissue. Differential regulation of hsp70 expression and hsf1 activation in synovial fibroblasts by proinflammatory cytokines, shear stress, and antiinflammatory drugs. *Journal of Clinical Investigation*, 102(2), 302-311.

Seigneuric, R., Mjahed, H., Gobbo, J., Joly, A. L., Berthenet, K., Shirley, S., & Garrido, C. (2011). Heat shock proteins as danger signals for cancer detection. *Frontiers in Oncology*, 1, 37.

Shimp, S. K., Chafin, C. B., Regna, N. L., Hammond, S. E., Read, M. A., Caudell, D. L., Rylander, M., & Reilly, C. M. (2012). Heat shock protein 90 inhibition by 17-DMAG lessens disease in the MRL/lpr mouse model of systemic lupus erythematosus. *Cellular & Molecular Immunology*, 9(3), 255-266.

Shoda, H., Fujio, K., & Yamamoto, K. (2012). Rheumatoid arthritis and interleukin-32: a spontaneous response of human immune system against *Mycobacterium tuberculosis* infection? *Inflammation and Regeneration*, 32(2), 93-96.

Shoda, H., Fujio, K., Shibuya, M., Okamura, T., Sumitomo, S., Okamoto, A., Sawada, T., & Yamamoto, K. (2011). Detection of autoantibodies to citrullinated BiP

in rheumatoid arthritis patients and pro-inflammatory role of citrullinated BiP in collagen-induced arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 13(6), R191.

Petrof, E. O., Kojima, K., Ropeleski, M. J., Musch, M. W., Tao, Y., De Simone, C., & Chang, E. B. (2004). Probiotics inhibit nuclear factor- $\kappa$ B and induce heat shock proteins in colonic epithelial cells through proteasome inhibition. *Gastroenterology*, 127(5), 1474-1487.

Picard, D., et al. (1990). Reduced levels of hsp90 compromise steroid receptor action in vivo. *Nature*, 348(6297), 166-168.

Plenge, R. M., Scolnick, E. M., & Altshuler, D. (2017). Validating therapeutic targets through human genetics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(8), 581-594.

**Plumier JC, Ross BM, Currie RW, Angelidis CE, et al. (1995). "Transgenic mice expressing the human heat shock protein 70 have improved post-ischemic myocardial recovery." *J Clin Invest* 95(4):1854-60.**

Pockley, A. G., Henderson, B., & Multhoff, G. (2018). Extracellular cell stress proteins as biomarkers of human disease. *Biochemical Society Transactions*, 46(6), 1603-1610.

Pockley, A. G., Muthana, M., & Calderwood, S. K. (2008). The dual immunoregulatory roles of stress proteins. *Trends in Biochemical Sciences*, 33(2), 71-79.

Portales-Pérez, D., González-Amaro, R., Abud-Mendoza, C., & Sánchez-Armás, S. (2019). Abnormalities in CD69 expression, cytosolic pH and Ca<sup>2+</sup> during activation of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 6(1), 48-56.

Powers, E. T., & Balch, W. E. (2013). Diversity in the origins of proteostasis networks—a driver for protein function in evolution. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(4), 237-248.

Powers, M. V., Jones, K., Barillari, C., Westwood, I., van Montfort, R. L., & Workman, P. (2010). Targeting HSP70: the second potentially druggable heat shock protein and molecular chaperone? *Cell Cycle*, 9(8), 1542-1550.

Prakken, B. J., Samodal, R., Le, T. D., Giannoni, F., Yung, G. P., Scavulli, J., Amox, D., Roord, S., de Kleer, I., Bonnin, D., Lanza, P., Berry, C., Massa, M., Billetta,

R., & Albani, S. (2004). Epitope-specific immunotherapy induces immune deviation of proinflammatory T cells in rheumatoid arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(12), 4228-4233.

Pratt, W. B., & Toft, D. O. (1993). Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery. *Experimental Biology and Medicine*, 217(4), 420-434.

Quintana, F. J., & Cohen, I. R. (2011). The HSP60 immune system network. *Trends in Immunology*, 32(2), 89-95.

Quintana, F. J., Farez, M. F., Viglietta, V., Iglesias, A. H., Merbl, Y., Izquierdo, G., Lucas, M., Basso, A. S., Khoury, S. J., Lucchinetti, C. F., Cohen, I. R., & Weiner, H. L. (2008). Antigen microarrays identify unique serum autoantibody signatures in clinical and pathologic subtypes of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(48), 18889-18894.

Ramos-Casals, M., et al. (2021). Environmental Factors in Autoimmune Diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 35(3), 101657.

**Radford NB, et al. (1996). "Cardioprotective effects of 70-kDa heat shock protein transgenic mice." *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(6):2339-42.**

Raz, I., Elias, D., Avron, A., Tamir, M., Metzger, M., & Cohen, I. R. (2007).  $\beta$ -cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, phase II trial. *The Lancet*, 358(9295), 1749-1753.

Raz, I., Ziegler, A. G., Linn, T., Schernthaner, G., Bonnici, F., Distiller, L. A., Giordano, C., Giorgino, F., de Vries, L., Mauricio, D., Procházka, V., Wainstein, J., Elias, D., Avron, A., Tamir, M., Eren, R., Peled, D., Dagan, S., Cohen, I. R., ... & DIA-AID 1 Writing Group. (2014). Treatment of recent-onset type 1 diabetic patients with DiaPep277: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 trial. *Diabetes Care*, 37(5), 1392-1400.

Rice, J. W., Veal, J. M., Fadden, R. P., Barabasz, A. F., Partridge, J. M., Barta, T. E., Dubois, L. G., Huang, K. H., Mabbett, S. R., Silinski, M. A., Steed, P. M., & Hall, S. E. (2008). Small molecule inhibitors of Hsp90 potently affect inflammatory disease

pathways and exhibit activity in models of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 58(12), 3765-3775.

Richardson, B., Scheinbart, L., & Strahler, J. (2016). Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 41(8), 1549-1560.

Richter, K., Haslbeck, M., & Buchner, J. (2010). The heat shock response: life on the verge of death. *Molecular Cell*, 40(2), 253-266.

Ripley, B. J., Goncalves, B., Isenberg, D. A., Latchman, D. S., & Rahman, A. (2005). Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(6), 849-853.

Ritossa, F. (1962). A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia*, 18(12), 571-573.

Ritossa, F. (1996). Discovery of the heat shock response. *Cell Stress & Chaperones*, 1(2), 97-98.

Ruden, D. M., & Lu, X. (2016). Hsp90 affecting chromatin remodeling might explain transgenerational epigenetic inheritance in *Drosophila*. *Current Genomics*, 17(1), 31-37.

Saibil, H. (2013). Chaperone machines for protein folding, unfolding and disaggregation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(10), 630-642.

Sakaguchi, S., Mikami, N., Wing, J. B., Tanaka, A., Ichiyama, K., & Ohkura, N. (2020). Regulatory T cells and human disease. *Annual Review of Immunology*, 38, 541-566.

Sakaguchi, S., Wing, K., Onishi, Y., Prieto-Martin, P., & Yamaguchi, T. (2018). Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *International Immunology*, 21(10), 1105-1111.

Sakaguchi, S., et al. (2020). Regulatory T cells and human disease. *Annual Review of Immunology*, 38, 541-566.

Saleh, A., et al. (2000). Negative regulation of the Apaf-1 apoptosome by Hsp70. *Nature Cell Biology*, 2(8), 476-483.

Sato, S., Fujita, N., & Tsuruo, T. (2012). Modulation of Akt kinase activity by binding to Hsp90. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), 10832-10837.

Sawarkar, R., & Paro, R. (2012). HSP90@chromatin.nucleus: an emerging hub of a networker. *Trends in Cell Biology*, 22(12), 662-670.

Schett, G., Redlich, K., Xu, Q., Bizan, P., Gröbl, M., Kriegsmann, J., Zimmermann, S., Zinkernagel, R. M., Steiner, G., Smolen, J. S., & Wick, G. (2006). Enhanced expression of heat shock protein 70 (hsp70) and heat shock factor 1 (HSF1) activation in rheumatoid arthritis synovial tissue. Differential regulation of hsp70 expression and hsf1 activation in synovial fibroblasts by proinflammatory cytokines, shear stress, and antiinflammatory drugs. *Journal of Clinical Investigation*, 102(2), 302-311.

Seigneuric, R., Mjahed, H., Gobbo, J., Joly, A. L., Berthenet, K., Shirley, S., & Garrido, C. (2011). Heat shock proteins as danger signals for cancer detection. *Frontiers in Oncology*, 1, 37.

Shimp, S. K., Chafin, C. B., Regna, N. L., Hammond, S. E., Read, M. A., Caudell, D. L., Rylander, M., & Reilly, C. M. (2012). Heat shock protein 90 inhibition by 17-DMAG lessens disease in the MRL/lpr mouse model of systemic lupus erythematosus. *Cellular & Molecular Immunology*, 9(3), 255-266.

Shoda, H., Fujio, K., & Yamamoto, K. (2012). Rheumatoid arthritis and interleukin-32: a spontaneous response of human immune system against *Mycobacterium tuberculosis* infection? *Inflammation and Regeneration*, 32(2), 93-96.

Shoda, H., Fujio, K., Shibuya, M., Okamura, T., Sumitomo, S., Okamoto, A., Sawada, T., & Yamamoto, K. (2011). Detection of autoantibodies to citrullinated BiP in rheumatoid arthritis patients and pro-inflammatory role of citrullinated BiP in collagen-induced arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 13(6), R191.

Shukla, H. D., Pitha, P. M., & Robertson, E. S. (2008). Interferon-inducible modulation of the cellular stress response. *Virus Genes*, 36(2), 391-407.

Sollars, V., Lu, X., Xiao, L., Wang, X., Garfinkel, M. D., & Ruden, D. M. (2015). Evidence for an epigenetic mechanism by which Hsp90 acts as a capacitor for morphological evolution. *Nature Genetics*, 47(9), 1053-1058.

Soti, C., & Csermely, P. (2003). Aging and molecular chaperones. *Experimental Gerontology*, 38(10), 1037-1040.

Srivastava, P. (2002). Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2(3), 185-194.

Srivastava, P. K., Menoret, A., Basu, S., Binder, R. J., & McQuade, K. L. (1994). Heat shock proteins come of age: primitive functions acquire new roles in an adaptive world. *Immunity*, 1(8), 587-594.

Taipale, M., Jarosz, D. F., & Lindquist, S. (2010). HSP90 at the hub of protein homeostasis: emerging mechanistic insights. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(7), 515-528.

Takayama, S., Reed, J. C., & Homma, S. (2003). Heat-shock proteins as regulators of apoptosis. *Oncogene*, 22(56), 9041-9047.

Tanaka, S., Kimura, Y., Mitani, A., Yamamoto, G., Nishimura, H., Spallek, R., Singh, M., Noguchi, T., & Yoshikai, Y. (2015). Activation of T cells recognizing an epitope of heat-shock protein 70 can protect against rat adjuvant arthritis. *The Journal of Immunology*, 163(10), 5560-5565.

Tariq, M., Nussbaumer, U., Chen, Y., Beisel, C., & Paro, R. (2013). Trithorax requires Hsp90 for maintenance of active chromatin at sites of gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(26), 10851-10856.

Turner, I. H., Müller-Ladner, U., & Gay, S. (2009). Emerging targets of biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 3(6), 336-345.

Terauchi, R., Takahashi, K. A., Arai, Y., Ikeda, T., Ohashi, S., Imanishi, J., Mazda, O., & Kubo, T. (2003). Hsp70 prevents nitric oxide-induced apoptosis in articular chondrocytes. *Arthritis & Rheumatism*, 48(6), 1562-1568.

Theofilopoulos, A. N., Kono, D. H., & Baccala, R. (2017). The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*, 18(7), 716-724.

Theriault, J. R., et al. (2006). Extracellular HSP70 binding to surface receptors present on antigen presenting cells and endothelial/epithelial cells. *FEBS Letters*, 580(9), 2253-2257.

Tissières, A., Mitchell, H. K., & Tracy, U. M. (1974). Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *Journal of Molecular Biology*, 84(3), 389-398.

Touil, T., Deloire-Grassin, M. S. A., Vital, C., Petry, K. G., & Brochet, B. (2006). In vivo damage of CNS myelin and axons induced by peroxynitrite. *Neuroreport*, 12(16), 3637-3644.

Trepel, J., Mollapour, M., Giaccone, G., & Neckers, L. (2010). Targeting the dynamic HSP90 complex in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 10(8), 537-549.

Trowsdale, J., & Knight, J. C. (2019). Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 14, 301-323.

Tukaj, S., & Węgrzyn, G. (2016). Anti-Hsp90 therapy in autoimmune and inflammatory diseases: a review of preclinical studies. *Cell Stress and Chaperones*, 21(2), 213-218.

Tyedmers, J., Mogk, A., & Bukau, B. (2010). Cellular strategies for controlling protein aggregation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(11), 777-788.

Udono, H., & Srivastava, P. K. (1994). Comparison of tumor-specific immunogenicities of stress-induced proteins gp96, hsp90, and hsp70. *The Journal of Immunology*, 152(11), 5398-5403.

Ueno, H., Banchereau, J., & Vinuesa, C. G. (2015). Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice. *Nature Immunology*, 16(2), 142-152.

Vabulas, R. M., et al. (2002). HSP70 as endogenous stimulus of the Toll/interleukin-1 receptor signal pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 277(17), 15107-15112.

Vabulas, R. M., Raychaudhuri, S., Hayer-Hartl, M., & Hartl, F. U. (2010). Protein folding in the cytoplasm and the heat shock response. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(12), a004390.

Van Eden, W., Jansen, M. A., Ludwig, I., van Kooten, P., van der Zee, R., & Broere, F. (2017). The enigma of heat shock proteins in immune tolerance. *Frontiers in Immunology*, 8, 1599.

Van Eden, W., Van Der Zee, R., & Prakken, B. (2005). Heat-shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 5(4), 318-330.

van Herwijnen, M. J., Wieten, L., van der Zee, R., van Kooten, P. J., Wagenaar-Hilbers, J. P., Hoek, A., den Braber, I., Anderton, S. M., Singh, M., Meiring, H. D., van Els, C., van Eden, W., & Broere, F. (2012). Regulatory T cells that recognize a ubiquitous stress-inducible self-antigen are long-lived suppressors of autoimmune arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(35), 14134-14139.

van Noort, J. M., Bsibsi, M., Gerritsen, W. H., van der Valk, P., Bajramovic, J. J., Steinman, L., & Amor, S. (2012).  $\alpha$ B-crystallin is a target for adaptive immune responses and a trigger of innate responses in preactive multiple sclerosis lesions. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 69(7), 694-703.

van Noort, J. M., van Sechel, A. C., Bajramovic, J. J., El Ouagmiri, M., Polman, C. H., Lassmann, H., & Ravid, R. (1995). The small heat-shock protein alpha B-crystallin as candidate autoantigen in multiple sclerosis. *Nature*, 375(6534), 798-801.

Vandenbark, A. A., Meza-Romero, R., Benedek, G., Andrew, S., Huan, J., Chou, Y. K., Offner, H., & Burrows, G. G. (2013). A novel regulatory pathway for autoimmune disease: binding of partial MHC class II constructs to monocytes reduces CD74 expression and induces both specific and bystander T-cell tolerance. *Journal of Autoimmunity*, 40, 96-110.

Villar, L. M., García-Sánchez, M. I., Costa-Frossard, L., Espiño, M., Roldán, E., Páramo, D., Lucas, M., Izquierdo, G., & Álvarez-Cermeño, J. C. (2010). Immunological markers of optimal response to natalizumab in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 69(2), 191-197.

von Boehmer, H., & Melchers, F. (2019). Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nature Immunology*, 11(1), 14-20.

Wang, J., Xu, J., Zhang, M., Kuang, S., Liu, Y., Lei, M., & Niu, X. (2012). A novel anti-inflammatory, anti-lupus activity of oligosaccharide from GanLu-Xiaodou-Chi (GLXDC) in BXSb mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 51(5), 996-1001.

Wardemann, H., & Nussenzweig, M. C. (2020). B-cell self-tolerance in humans. *Advances in Immunology*, 122, 111-137.

Westerheide, S. D., & Morimoto, R. I. (2005). Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. *Journal of Biological Chemistry*, 280(39), 33097-33100.

Whitesell, L., & Lindquist, S. L. (2005). HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nature Reviews Cancer*, 5(10), 761-772.

Whitesell, L., & Lindquist, S. L. (2009). HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nature Reviews Cancer*, 5(10), 761-772.

Wieten, L., Berlo, S. E., Ten Brink, C. B., van Kooten, P. J., Singh, M., van der Zee, R., Glant, T. T., Broere, F., & van Eden, W. (2010). IL-10 is critically involved in mycobacterial HSP70 induced suppression of proteoglycan-induced arthritis. *PloS One*, 4(1), e4186.

Wright, C., Edelmann, M., diGleria, K., Kollnberger, S., Kramer, H., McGowan, S., McHugh, K., Taylor, S., Kessler, B., & Bowness, P. (2010). Ankylosing spondylitis monocytes show upregulation of proteins involved in inflammation and the ubiquitin proteasome pathway. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(10), 1626-1632.

Wu, C., Wilson, S., Walker, B., Dawid, I., Paisley, T., Zimarino, V., & Ueda, H. (1986). Purification and properties of *Drosophila* heat shock activator protein. *Science*, 238(4831), 1247-1253.

Wu, C., Wilson, S., Walker, B., Dawid, I., Paisley, T., Zimarino, V., & Ueda, H. (1987). Purification and properties of *Drosophila* heat shock activator protein. *Science*, 238(4831), 1247-1253.

Xing, Y., & Hogquist, K. A. (2012). T-cell tolerance: central and peripheral. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(6), a006957.

Yamano, T., Steinert, M., & Klein, L. (2015). Thymic B cells and central T cell tolerance. *Frontiers in Immunology*, 6, 376.

Yenari, M. A., Liu, J., Zheng, Z., Vexler, Z. S., Lee, J. E., & Giffard, R. G. (2005). Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat-shock protein protection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1053(1), 74-83.

Young, J. C., Agashe, V. R., Siegers, K., & Hartl, F. U. (2004). Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 5(10), 781-791.

Young, J. C., et al. (2013). Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(10), 617-629.

**Zerikiotis S, Angelidis C, et al. (2019). "The increased expression of the inducible Hsp70 (HSP70A1A) in serum of patients with heart failure and its protective effect against the cardiotoxic agent doxorubicin." *Mol Cell Biochem* 455(1-2):41-59.**

Zhao, R., Davey, M., Hsu, Y. C., Kaplanek, P., Tong, A., Parsons, A. B., ... & Houry, W. A. (2010). Navigating the chaperone network: an integrative map of physical and genetic interactions mediated by the hsp90 chaperone. *Cell*, 140(3), 434-446.

Zheng, C., Xiang, H., Li, S., Kotani, Y., Ohnishi-Kameyama, M., & Ando, M. (2005). Heat shock protein 70 is secreted from endothelial cells by a non-classical pathway involving exosomes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 343(4), 1318-1327.

Zhuravleva, A., & Gierasch, L. M. (2015). Substrate-binding domain conformational dynamics mediate Hsp70 allostery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(22), E2865-E2873.