

As proteínas de choque térmico e suas implicações como biomarcadores no diagnóstico de distúrbios fisiopatológicos: uma revisão

The heat shock proteins and their implications as biomarkers in the diagnosis of pathophysiological disorders: a review

Jane Eyre Gabriel ^{1*}

¹Doutora em Ciências – Energia Nuclear na Agricultura). USP. Professora Adjunto III. UNIVASF

Resumo

Introdução: os mecanismos de adaptação ao estresse são caracterizados por uma resposta celular de emergência acionada especialmente em células e organismos expostos a diferentes agentes estressantes, promovendo a síntese acentuada de um grupo de proteínas altamente conservadas, denominadas proteínas de choque térmico (Hsps) ou proteínas de estresse. Inúmeros relatos têm discorrido sobre a crucial atuação desses polipeptídeos nos eventos de citoproteção em células e organismos estressados e nos mecanismos moleculares envolvidos no enovelamento correto de cadeias peptídicas lineares recém-sintetizadas. Na última década, um melhor entendimento das propriedades e das funções atribuídas às Hsps vem despertando um especial interesse em estabelecer uma estreita correlação entre variações significativas nos níveis plasmáticos de distintas Hsps e o diagnóstico precoce de múltiplas patologias. **Objetivo:** frente a esse cenário, a presente revisão de artigos científicos objetivou relatar o estado da arte acerca do papel crucial das proteínas de choque térmico como potenciais biomarcadores ao prognóstico e ao diagnóstico de graves distúrbios fisiopatológicos. **Metodologia:** vinte e três artigos em idioma inglês, que tratavam especificamente da temática proposta, foram selecionados no período de fevereiro a agosto de 2014, utilizando informações contidas em distintos bancos de dados computadorizados, tais como: Pubmed/MEDLINE, Science Direct e Scielo. **Conclusão:** os artigos discutidos fornecem animadoras evidências experimentais ao efetivo emprego das proteínas de choque térmico como uma ferramenta adicional para maximizar procedimentos rotineiros na clínica médica, visando o prognóstico e diagnóstico de distintas patologias, além das moléculas alvo rotineiramente empregadas para tais fins.

Palavras-chave: Diagnóstico. Doenças. Métodos. Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: the mechanisms of adaptation to stress are characterized by a cellular response of emergency especially engaged in cells and organisms exposed to distinct stressing agents, providing the synthesis accentuated of a set of highly conserved proteins, named heat shock proteins (Hsps) or stress proteins. Several reports have focused on the crucial roles of these polypeptides in the cytoprotection of stressed cells and organisms, as well as their participation in the events involved in the correct folding of newly synthesized peptide chains. Over the last decade, several evidences have established a remarkable correlation of significant variations in the plasmatic levels of distinct heat shock proteins as potential biomarkers for prognosis and diagnosis of multiple pathologies.

Objective: this review aimed to describe relevant findings involving the crucial role of the heat shock proteins as potential key molecules in the previous detection and the diagnosis of innumerable pathophysiological disorders in clinical procedure. **Methodology:** twenty three articles in English language were specifically selected in the proposed theme in the period of February to August 2014, using information contained in different databases, such as Pubmed/MEDLINE, Science Direct and Scielo. **Conclusion:** this review provide encouraging experimental evidences for the effective use of the heat shock proteins as biomarker in order to maximize the prognosis and the diagnosis of multiple pathologies.

Keywords: Diagnosis. Diseases. Methods. Prognosis.

INTRODUÇÃO

Desde a década de 1960, quando a exposição de células de glândulas salivares de *Drosophila busckii* ao calor, dinitrofenol ou salicilatos levou ao aparecimento de um novo padrão de espessamento em cromossomos politênicos (RITOSSA, 1962), culminando com a síntese

augmentada de uma determinada classe de proteínas, denominadas proteínas do choque térmico (Hsps, “heat shock proteins”) (TISSIERES; MITCHELL; TRACY, 1974), tais polipeptídeos vêm sendo objeto de intensa investigação e grandes esforços têm sido dispendidos a fim de elucidar seus papéis biológicos na manutenção da homeostase celular. A expressão das Hsps representa um fenômeno praticamente universal em todos os seres vivos, caracterizando-se assim como uma resposta celular ao estresse. Além das variações na temperatura ambiente, sabe-se que diferentes agentes estressantes também são capazes de acionar essa rápida resposta de emergência,

Correspondente/Corresponding: *Jane Eyre Gabriel – Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) – Campus de Ciências Agrárias CCA Rodovia BR-407, km 12, Lote 543, Projeto de Irrigação Senador Nilo Coelho, s/n – C1 – CEP-56.300-990 Petrolina, PE, Brasil – Tel: (87) 21014836 – E-mail: jane.gabriel@univasf.edu.br

incluindo análogos de aminoácidos, metais pesados, substratos modificadores de sulfidrilas proteicas, diversos ionóforos e venenos metabólicos (HOROWITZ; ROBINSON, 2007). Entretanto, as Hsps não são induzidas apenas sob condições de estresse, sendo também expressas constitutivamente em células e organismos. De fato, as formas cognatas das Hsps, constitutivamente expressas, apresentam diferenças bioquímicas marcantes em comparação às formas induzíveis expressas em níveis quantitativamente superiores (HOROWITZ; ROBINSON, 2007).

As Hsps, designadas também como proteínas de estresse, englobam diferentes classes de proteínas altamente conservadas, expressas em organismos procariontes ou em seres com alta complexidade organizacional, o que representa um indício de seu alto valor evolutivo. Didaticamente, tais polipeptídeos são agrupados em grandes famílias de acordo com suas sequências de aminoácidos e massas moleculares aparentes com valores variando de 8 a 150 kDa (RUELL; THOMPSON; HOFFMAN, 2009).

Células submetidas a estresse podem sobreviver ou morrer, dependendo da natureza celular, do tipo e da intensidade do estresse, entre outros fatores. A exposição prévia das células a estresses não-letais pode suscitar uma resposta celular caracterizada pela síntese acentuada das Hsps (DAUGAARD; ROHDE; JÄÄTTELÄ, 2007). Conseqüentemente, uma nova exposição dessas células a estresses deverá produzir menores prejuízos, uma vez que o alto conteúdo das Hsps já existente nessas células tende a torná-las termotolerantes contra novas exposições aos mesmos agentes estressantes.

O principal mecanismo de ação das Hsps, mediante o qual conferem citoproteção, parece ser o de atuar como “chaperonas” moleculares, impedindo interações incorretas durante a síntese, dobramento e degradação de cadeias peptídicas recém-sintetizadas (ALBERTS et al., 2002). Assim, as Hsps atuam como “termômetros moleculares” e a formação de um complexo constituído por um peptídeo em processo de dobramento juntamente com uma proteína de choque térmico impede a ocorrência de interações incorretas durante a biossíntese e enovelamento dos peptídeos, garantindo até o término de todo o processo, que tais polímeros sejam biologicamente funcionais (PRATT; TOFT, 2003). Tal evento biológico torna-se irremediavelmente vantajoso para a homeostase celular, tendo em vista que o auto-enovelamento das proteínas ocasionalmente pode acarretar alterações na conformação final de proteínas recém-sintetizadas, comprometendo sua função biológica e frequentemente acarretando em desequilíbrios na homeostase celular.

Diante da importância das proteínas Hsps na homeostase celular, a presente revisão objetivou apresentar algumas evidências experimentais descritas na literatura em relação ao emprego dessas proteínas como biomarcadores ao prognóstico e ao diagnóstico de múltiplas patologias.

METODOLOGIA

A fim de destacar o potencial das proteínas de choque térmico Hsps como biomarcadores ao prognóstico e ao diagnóstico de distúrbios fisiopatológicos, a presente revisão narrativa de estudos promoveu a busca de artigos científicos, seguindo critérios preestabelecidos. A busca dos trabalhos foi efetuada em reconhecidos bancos de dados de buscas de artigos descritivos de literatura científica, tais como: PubMed/MEDLINE, Science Direct e Scielo, no período de fevereiro a agosto de 2014, sendo exclusivamente selecionados artigos no idioma inglês, publicados no período de 2000 a 2014. Exceto por dois artigos publicados nas décadas de 1960 e 1970, que retratam os primeiros registros da descoberta e da identificação das proteínas Hsps, os demais artigos científicos selecionados condizem com a temática explorada pela presente revisão e estão compreendidos no período supracitado.

Bancos de dados computadorizados de amplo domínio público, tais como: PubMed/MEDLINE, Science Direct e Scielo, foram empregados para pesquisa do tema em questão. Os descritores incluídos para a busca dos artigos científicos compreenderam as seguintes palavras chaves em idioma inglês: “heat shock proteins” (proteínas de choque térmico) e “biomarkers” (biomarcadores) e “disease diagnosis” (diagnóstico de doença). A escolha por tais descritores genéricos foi estabelecida a fim de propiciar a seleção de artigos científicos a partir de uma busca de ampla abrangência dos efeitos biológicos das proteínas Hsps e seus espectros de atuação como ferramentas adicionais à clínica médica visando o prognóstico e o diagnóstico de várias patologias.

A pesquisa não foi restrita apenas a ensaios experimentais envolvendo humanos, mas também foram selecionados estudos empregando animais rotineiramente usados em análises laboratoriais, tais como: roedores. Todos os artigos selecionados descrevem aplicações diretas da detecção de variações significativas nos níveis das Hsps em múltiplos distúrbios fisiopatológicos, tais como: doenças neurodegenerativas, cardíacas, tumorigênese, entre outros.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O total de artigos elencados mediante pesquisas nos bancos de dados de artigos científicos correspondeu a 40 estudos, dos quais, seguindo os critérios de inclusão, 23 atenderam o objetivo proposto na presente revisão narrativa. Dezesete estudos restantes foram excluídos. Após análise do material selecionado, foi possível constatar que tradicionalmente as Hsps são consideradas moléculas intracelulares, que em condições particulares, tais como: apoptose ou patologias, são liberadas em compartimentos extracelulares. Embora as Hsps estejam presentes na circulação de indivíduos em condições fisiológicas normais, seus níveis circulantes são sensivelmente diminuídos com o avanço da idade e drasticamente aumentados em resposta a uma grande variedade de condições patoló-

gicas (POCKLEY et al., 2000; REA; MCNERLAN; POCKLEY, 2001). Sendo assim, recentes evidências têm focalizado sobre as reais possibilidades de correlacionar variações significativas nos níveis plasmáticos ou teciduais das Hsps como biomarcadores adicionais ao prognóstico e ao diagnóstico de distintas desordens fisiopatológicas.

Recentemente, Li et al. (2013) discorrem sobre a necessidade da identificação precoce de sintomas associados à insuficiência cardíaca para maximizar eficácia nos tratamentos terapêuticos e até mesmo, promover a redução da progressão de doenças cardíacas. Nesse contexto, os autores citados confirmam que alterações nos níveis plasmáticos das Hsp70 foram positivamente correlacionadas com a gravidade e/ou evolução dos quadros clínicos de insuficiência cardíaca em humanos (LI et al., 2013). Entretanto, os níveis plasmáticos de outras proteínas de choque térmico, tais como: Hsp27 e Hsp90, não apresentaram mudanças significativas em quaisquer dos estágios de insuficiência cardíaca nas mesmas condições experimentais (LI et al., 2013). Tomadas em conjunto, esses resultados demonstram que as elevadas concentrações plasmáticas da Hsp70 associadas com a progressão de insuficiência cardíaca, poderiam atuar como um potencial biomarcador para assegurar o prognóstico e o diagnóstico de insuficiência cardíaca e doenças cardiovasculares (POCKLEY et al., 2000; LI et al., 2013).

Além disso, variações nos níveis plasmáticos da proteína Hsp27 têm sido investigadas como molécula alvo ao prognóstico e ao diagnóstico de doenças coronarianas e aterosclerose, como descrito por Seibert et al. (2013). Diminuições nos níveis da Hsp27 no soro estão associadas com a predisposição de doenças coronarianas e prognóstico de futuros eventos clínicos adversos associados com aterosclerose em pacientes (SEIBERT et al., 2013). Tais autores também constataram que níveis aumentados da Hsp27 reduziram a progressão de lesões cardíacas em camundongos (SEIBERT et al., 2013).

Várias Hsps atuam como moléculas sinalizadoras intercelulares, exercendo um papel pivotal na progressão do ciclo celular e morte celular programada com envolvimento direto em varios processos patológicos. Níveis anormais das proteínas de estresse têm sido encontrados em um número de desordens patológicas. Nas doenças autoimunes as Hsps são reconhecidas por estarem associadas com receptores de superfície das células do sistema imunológico do hospedeiro, desempenhando um papel crucial no estímulo de reatividade das células T em resposta a estas doenças (POCKLEY, 2003; KHALIL et al., 2011). Todavia, um número expressivo de desordens neurodegenerativas tem sido associado com a síntese acentuada e acúmulo de proteínas desnaturadas ou mal enoveladas, e como sabidamente as Hsps são consideradas essenciais agentes de reparo de proteínas desnaturadas, sua expressão drasticamente aumentada poderia indicar uma resposta biológica comum associada com doenças neurodegenerativas.

Recentemente, Jiang et al. (2013) apontaram que os níveis de expressão das proteínas Hsp60, Hsp70 e Hsp90 foram reprimidos no cerebelo de ratos com sintomas da doença de Alzheimer. Além disso, tais autores constataram que o fator transcricional HSF1 essencial à ativação dos genes de choque térmico, teve sua expressão sensivelmente diminuída no cerebelo desses animais (JIANG et al., 2013). Curiosamente, a injeção de vetores virais carreando o gene HSF1 no cerebelo de ratos com doença de Alzheimer aumentou significativamente os níveis das Hsps e induziram um aumento no número de células de Purkinje, revertendo a deficiência dessas células no cerebelo de ratos com sintomas de doença de Alzheimer (JIANG et al., 2013). Essas evidências podem despertar novas perspectivas para o emprego dos fatores transcricionais das proteínas Hsps como agentes terapêuticos em tratamentos alternativos para minimizar os sintomas de doenças neurodegenerativas.

Relatos na literatura têm evidenciado que as proteínas Hsp70 e Hsp27 sofrem alterações crônicas em seus níveis plasmáticos em resposta a uma variedade de condições fisiológicas, incluindo fatores limitantes ao tabagismo, idade, doenças vasculares, diabetes, hipertensão e insuficiência renal. Por exemplo, Hsp27 circulante no soro foi detectada como um marcador para neuropatias diabéticas em pacientes, independente de outros fatores de risco (GRUDEN et al., 2008). Os níveis elevados das Hsps no soro ou em tecidos alvos específicos parecem ser indicadores não específicos de isquemia de órgãos ou em doenças crônicas. Ainda, Shekhawat et al. (2014) observaram que as proteínas Hsp25, Hsp70 e Hsp90 circulantes no soro exibiram expressivos aumentos em seus níveis em amostras clínicas de pacientes acometidos por tuberculose causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Em adição, Dong et al. (2013) demonstraram que os níveis da Hsp70 foram significativamente aumentados nos tecidos pulmonares em comparação aos pacientes controles, reforçando evidências de que a expressão aumentada da Hsp70 é estreitamente associada à severidade de doenças pulmonares crônicas obstrutivas.

O envolvimento das Hsps no desenvolvimento e na progressão de tumores é um tópico amplamente debatido. Sob essa perspectiva, Cappello et al. (2005) sustentam a hipótese de que a expressão das proteínas Hsp60 e Hsp10 pode ter significância no diagnóstico e no prognóstico de tumorigênese, reforçando que a acentuada expressão dessas proteínas em células tumorais pode estar funcionalmente associada com a progressão do estágio tumoral. O aparecimento de metástases nas células foliculares e medulares de linfonodos pode ser induzido por aumentos na expressão da Hsp60, e especialmente em tumores primários, sinalizando que sua expressão parece estar correlacionada com o grau de desenvolvimento tumoral em pacientes com câncer de cólon retal (CAPPELLO et al., 2005). Tais autores observaram ainda uma significativa correlação entre a presença de metástase em linfonodos e a síntese acentuada das proteínas

Hsp60 e Hsp10, especialmente nos folículos secundários (CAPPELLO et al., 2005).

Sob essa perspectiva, Zácková et al. (2013) investigaram os níveis das proteínas Hsp70 e Hsp90 em amostras de pacientes com leucemia mielóide crônica para correlacionar suas expressões aumentadas com o prognóstico dessa doença. Os resultados obtidos a partir de amostras de sangue de pacientes com leucemia mielóide crônica com diferentes respostas a tratamentos terapêuticos demonstraram que os níveis da Hsp70 não sofreram alterações significativas durante o curso da doença e nenhuma correlação com suas respostas à terapia (ZÁCKOVÁ et al., 2013). Por outro lado, pacientes com boa resposta à terapia apresentaram baixos níveis de expressão da Hsp90, similares aos de indivíduos saudáveis, enquanto altos níveis da Hsp90 foram detectados em pacientes com resistência à terapia (ZÁCKOVÁ et al., 2013). Tais autores concluem que os níveis totais da Hsp90 detectados em leucócitos poderiam atuar como uma molécula alvo adicional determinante no diagnóstico e na escolha do procedimento terapêutico a ser adotado em pacientes portadores de leucemia mielóide crônica.

Nesse contexto, Abe et al. (2004) também identificaram que os níveis plasmáticos da Hsp70 em pacientes com câncer de próstata foram significativamente superiores em comparação aos pacientes controles. Entretanto, os níveis plasmáticos da Hsp70 não parecem ser mais efetivos ao de outras moléculas rotineiramente empregadas como biomarcadores no diagnóstico de câncer de próstata. Em contrapartida, Tian et al. (2014), investigando a expressão da Hsp70 em linhagens de células humanas isoladas de pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide, verificaram elevada expressão da Hsp70 em pacientes não submetidos a tratamentos terapêuticos. Similarmente, altos níveis da Hsp70 foram observados em pacientes remissivos e sua expressão poderia estar associada com o prognóstico de leucemia mielóide (JIANG et al., 2014).

Nas últimas décadas, as proteínas Hsp60 e Hsp70 têm sido implicadas na patogênese de uma variedade de doenças autoimunes e em condições inflamatórias. Já está bem esclarecido que as Hsps são antigênicas e sendo assim, aumentadas concentrações dessas proteínas detectadas nos tecidos alvos da infecção poderiam desencadear uma resposta autoimune provocando aumentos na síntese de anticorpos alvos contra as próprias Hsps. Recentemente, a presença de anticorpos contra Hsps tem sido demonstrada por ter significância diagnóstica. Níveis aumentados de anticorpos contra Hsp72 foram detectados no soro de 57% de pacientes com ataque cardíaco severo, enquanto apenas 3% de pacientes controles foram positivos para anticorpos contra esta proteína em questão (RUELL; THOMPSON; HOFFMAN, 2009). Em adição, Korneeva et al. (2000) relataram que a autoimunidade contra a proteína de choque térmico Hsp27 foi detectada em 40% de pacientes com tumores malignos ginecológicos, o que parece representar um importante marcador para a presença de tumores no trato reprodutor feminino.

A síntese e expressão das Hsps no sistema nervoso central têm sido detectadas sob condições de estresses, tais como: hipertermia, hipóxia, injúria traumática, estado de epilepsia ou esquizofrenia. A possibilidade de um mecanismo autoimune estar envolvido no desenvolvimento de esquizofrenia tem sido sustentada por numerosos relatos de anormalidades imunológicas e seus antígenos alvos (KIM, 2003). Os níveis da proteína Hsp90 foram significativamente elevados em pacientes com sintomas de esquizofrenia em comparação ao grupo controle, sendo acompanhados também por elevações nos níveis de anticorpos contra Hsp70 (KIM, 2003). Assim, os níveis aumentados de anticorpos contra Hsp70 e Hsp90 poderiam desempenhar um papel comum na patogênese da esquizofrenia.

Dessa forma, recentes relatos têm aventado a real possibilidade de empregar variações significativas nos níveis de anticorpos contra distintas proteínas de choque térmico para o reconhecimento precoce de indivíduos com alterações na homeostase celular e/ou riscos à saúde física ou psíquica. Entretanto, de acordo com Kim et al. (2003), uma limitação marcante ao emprego de anticorpos anti-Hsps como ferramentas adicionais para o diagnóstico clínico de múltiplas patologias seria o fato que a resposta imunológica desencadeada pelas Hsps pode ser resultado de uma reação cruzada devido à alta homologia das sequências inter-específicas de seus aminoácidos. Por esta razão, os anticorpos anti-Hsps detectados em vários estudos poderiam ser desencadeados por Hsps tanto expressas pelos hospedeiros quanto pelos agentes patógenos, o que limitaria seu emprego como moléculas-alvo ao diagnóstico de patologias. No entanto, mesmo com esse aspecto limitante, mensurações dos valores expressos de anticorpos contra Hsp60 de *Helicobacter pylori* no soro já vêm sendo empregadas com êxito para o monitoramento precoce da eficiência da terapia de erradicação desse patógeno em determinadas doenças gástricas (YUNOKI et al., 2000).

CONCLUSÃO

Recentes relatos têm focalizado a fundamental participação das proteínas de choque térmico nos mecanismos celulares de adaptação ao estresse em uma grande variedade de tecidos. Recentemente, fortes indícios têm aventado o potencial das Hsps como biomarcadores no prognóstico e no diagnóstico de múltiplos distúrbios fisiopatológicos. De fato, baseado nos resultados animadores nessa área do conhecimento, esforços adicionais devem ser direcionados a fim de elucidar em detalhes as complexas vias biossintéticas desempenhadas pelas proteínas de choque térmico na manutenção da homeostase celular ou mesmo seu emprego na médica clínica como moléculas alvos para o diagnóstico precoce de distúrbios fisiopatológicos.

REFERÊNCIAS

ABE, M. et al. Plasma levels of heat shock protein 70 in patients with prostate cancer: a potential biomarker for prostate cancer. *Clin. Prostate Cancer*, Bethesda, v. 3, n. 1, p. 49-53, 2004.

- ALBERTS, B. et al. **Molecular biology of the cell**. 4. ed. New York: Garland Science, 2002, p. 1661.
- CAPPELLO, F. et al. The expression of HSP60 and HSP10 in large bowel carcinomas with lymph node metastase. **BMC cancer**, London, v. 5, p. 139-145, 2005.
- DAUGAARD, M.; ROHDE, M.; JÄÄTTELÄ, M. The heat shock protein 70 family: Highly homologous proteins with overlapping and distinct functions. **FEBS lett**. Amsterdam, v. 581, n. 9, p. 3702-3710, 2007.
- DONG, J.G. et al. Increased expression of heat shock protein 70 in chronic obstructive pulmonary disease. **Int. immunopharmacol.**, v.17, n.3, p. 885-893, Nov. 2013.
- GRUDEN, G. et al. Serum heat shock protein 27 and diabetes complications in the EURODIAB prospective complications study a novel circulating marker for diabetic neuropathy. **Diabetes**, New York, v. 57, n. 7, p. 1966-1970, 2008.
- HOROWITZ, M.; ROBINSON, S. D. M. Heat shock proteins and the heat shock response during hyperthermia and its modulation by altered physiological conditions. **Prog. brain res.**, Amsterdam, v. 162, p. 433-446, 2007.
- JIANG, Y. Q. Increased heat shock transcription factor 1 in the cerebellum reverses the deficiency of Purkinje cells in Alzheimer's disease. **Brain res.**, Amsterdam, v. 1519, p. 105-111, 2013.
- KHALIL, A. A. et al. Heat shock proteins in oncology: diagnostic biomarkers or therapeutic targets? **Biochim. Biophys. Acta** v. 1816, p. 89-104, 2011.
- KIM, H. Diagnostic significance of antibodies to heat shock proteins. **Clin. chim. acta**, v. 337, p. 1-10, 2003.
- KORNEEVA, I. et al. Serum antibodies to the 27-kd heat shock protein in women with gynecologic cancers. **Am. j. obstet. gynecol.**, St. Louis, v. 183, p. 18-21, 2000.
- LI, Z. et al. Heat shock protein 70 acts as a potential biomarker for early diagnosis of heart failure. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 8, n.7, p. 679-684, jul.2013.
- POCKLEY, A. G. Heat shock proteins as regulators of the immune response. **Lancet**, London, v. 362, n. 9382, p. 469-476, Aug. 2003.
- POCKLEY, A. G. et al. Circulating heat shock protein 60 is associated with early cardiovascular disease. **Hypertension**, Dallas, v. 36, p. 303-307, 2000.
- PRATT, B.; TOFT, D. O. Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery. **Exp. biol. med.** Basel, v. 228, n. 2, p. 111-133, 2003.
- REA, I. M.; MCNERLAN, S.; POCKLEY, A. G. Serum heat shock protein and anti-heat shock protein antibody levels in aging. **Exp. Gerontol.**, Oxford, v. 36, n. 2, p. 341-352, feb.2001.
- RITOSSA, F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in Drosophila. **Experientia**, Basel, v. 18, n. 2, p. 571-573, 1962.
- RUELL, P. A.; THOMPSON, M. W.; HOFFMAN, K. M. Heat shock proteins as an aid in the treatment and diagnosis of heat stroke. **J. thermal biol.**, New York, v. 34, n. 1, p. 1-7, 2009.
- SEIBERT, T. A. et al. Serum heat shock protein 27 levels represent a potential therapeutic target for atherosclerosis observations from a human cohort and treatment of female mice. **Am. j. cardiol.**, New York, v. 62, n.16, p. 1446-1454, 2013.
- SHEKHAWAT, S. D. et al. Heat shock proteins: possible biomarkers in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. **Hum. Immunol.**, New York, v. 75, p. 151-158, 2014.
- TIAN, W. L. et al. High expression of heat shock protein 90 alpha and its significance in human acute leukemia cells. **Gene**. Amsterdam, v. 542, n. 2, p. 122-128, June 2014.
- TISSIERES, A.; MITCHELL, H. K.; TRACY, U. Protein synthesis in salivary glands of Drosophila melanogaster: relation to chromosome puffs. **J. mol. biol.**, London, v. 84, n.3, p. 389-398, Apr.1974.
- YUNOKI, N. et al. Antibody to heat shock protein can be used for early serological monitoring of *Helicobacter pylori* eradication treatment. **Clin. diagn. lab. immunol**, Washington, v. 7, n. 4, p. 574-577, July 2000.
- ZÁČKOVÁ, M. et al. Hsp90 – a potential prognostic marker in CML. **Blood cells mol. dis.**, California, v. 50, n. 3, p. 184-189, Mar. 2013.

Submetido em: 25/05/2015

Aceito em: 10/08/2015