

TINJAUAN PUSTAKA

Heat Shock Protein pada Kanker

Rahmanita Sinaga

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: rahmanitasinaga@umsu.ac.id

Abstrak: Suatu keadaan stres dapat terjadi dengan adanya impuls dari lingkungan eksternal dan internal. Setiap keadaan stres memiliki efek terhadap aktivasi sistem neuroendokrin, khususnya hipotalamus-pituitari-kelenjar adrenal-susunan saraf simpatis. Setiap sel akan berespon terhadap keadaan stres, menginduksi atau meningkatkan sintesis dari protein stres yang dikenal dengan *Heat Shock Protein (HSP)*. *HSP* terekspresikan secara berlebihan pada sejumlah besar kanker pada manusia dan terlibat dalam proliferasi, differensiasi, invasi, metastasis, dan pengenalan sel oleh sistem imun. *HSP* tidak cukup informatif pada tingkat diagnostik. *HSP* berguna sebagai biomarker karsinogenesis pada sejumlah jaringan dan derajat differensiasi dan agresifitas pada sejumlah kanker. *HSP* juga berfungsi sebagai prognostik dan dapat memprediksi respon terhadap terapi anti kanker.

Kata kunci: *Heat Shock Protein, HSP, kanker, apoptosis*

Heat Shock Protein in Cancer

Abstract: A stressful state can occur with impulses from the external and internal environment. Every stressful situation has an effect on the activation of the neuroendocrine system, specifically hypothalamic – pituitary - the adrenal glands - the sympathetic nervous system. Each cell will respond to stressful conditions, induce or increase the synthesis of stress proteins known as *Heat Shock Protein (HSP)*. *HSP* is overexpressed in a large number of cancers in humans and involved in proliferation, differentiation, invasion, metastasis, and recognition of cells by the immune system. *HSP* is not informative enough at the diagnostic level. *HSP* is useful as a biomarker of carcinogenesis in a number of tissues and the degree of differentiation and aggressiveness in a number of cancers. *HSP* also functions as a prognostic and can predict the response to anti-cancer therapy.

Keywords : *Heat Shock Protein, HSP, cancer, apoptosis*

PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu penyakit yang kompleks yang terbentuk akibat dari perubahan genetik dan epigenetik yang mengganggu proses proliferasi, penuaan dan kematian sel. Pada sel normal, pergantian dan peremajaan sel akan terjadi

sesuai kebutuhan melalui proliferasi sel dan apoptosis di bawah pengaruh proto-onkogen dan gen supresor tumor. Perubahan yang mendasari pertumbuhan kanker memiliki etiologi yang berbeda, dan hilangnya mekanisme untuk memperbaiki DNA memainkan peranan

untuk terjadinya mutasi.³ *HSP* merupakan salah satu agen yang dapat mempengaruhi atau mengganggu proses proliferasi, penuaan dan kematian sel tersebut.^{1,2}

HSP terekspresikan secara berlebihan pada sejumlah besar kanker pada manusia dan terlibat dalam proliferasi, differensiasi, invasi, metastasis, dan pengenalan sel oleh sistem imun.⁴ Meskipun kadar *HSP* tidak cukup informatif pada tingkat diagnostik, *HSP* berguna sebagai biomarker karsinogenesis pada sejumlah jaringan dan derajat differensiasi dan agresifitas pada sejumlah kanker. Sebagai tambahan, kadar *HSP* yang bersirkulasi dan antibodi anti-*HSP* pada pasien kanker mungkin berguna sebagai diagnosa tumor. Selebihnya, beberapa *HSP* terlibat dalam prognosis yang buruk pada beberapa jenis kanker, seperti *HSP27* dan *HSP70*.^{2,4} Peningkatan ekspresi *HSP* juga dapat memprediksi respon terhadap terapi anti kanker.

Definisi

Heat Shock Protein (*HSP*) adalah famili dari protein yang ekspresinya meningkat sebagai respon terhadap berbagai pengaruh metabolik.⁵ *FM Ritossa* melaporkan *HSP* pertama kali pada tahun 1960 pada *Drosophila* dalam suhu inkubasi. Ditemukan peningkatan sintesis

protein tertentu yang dicetuskan oleh rangsangan panas dan kimiawi lainnya serta stres fisik. Inilah yang kemudian dikenal sebagai “*Heat Shock Response*” dan protein yang dihasilkan disebut dengan “*Heat Shock Protein*“. *HSP* ditandai sebagai pengantar atau chaperon molekul protein, yang nantinya memodifikasi struktur dan berinteraksi dengan protein lainnya.^{5,6}

Tipe dan Fungsi

Secara prinsip, *HSP* memiliki aktivitas chaperon yang terbagi atas enam kelas yaitu *HSP40*, *HSP60*, *HSP70*, *HSP90*, *HSP100*, dan *small Heat Shock Protein* (*sHSP*). Setiap tipe memiliki target kompartemen subselluler yang berbeda.^{7,8} *HSP* dapat mempengaruhi agregasi, transportasi dan duplikasi dari protein lain, dan juga secara langsung memodulasi eksekusi dari jalur apoptotik. *HSP* dapat bekerja pada berbagai titik pada jalur apoptotik untuk memastikan bahwa kerusakan yang disebabkan oleh stres tidak menyebabkan kematian sel.⁸

HSP memiliki dua fungsi tergantung lokasinya intraselluler atau ekstraselluler. *HSP* intraselluler memiliki fungsi protektif yang membantu sel untuk selamat dari kondisi letal. Beberapa mekanisme telah diperkirakan untuk menilai fungsi

sitoprotektif dari HSP. Beberapa HSP juga secara langsung berinteraksi dengan berbagai komponen yang meregulasi kematian sel yang terprogram serta peristiwa di mitokondria. Di sisi lain, HSP ekstraselluler memediasi fungsi immunologis.⁸

Mekanisme Induksi *Hsp* pada Kanker

Masih menjadi misteri bagaimana ekspresi HSP tinggi pada kanker. Jalur induksi HSP pada kanker masih dalam penelitian dan belum ada konsensus yang jelas. Namun beberapa mekanisme telah dikemukakan pada beberapa penelitian, diantaranya :

- a. Transkripsi dan translasi HSP akibat dari penggabungan ekspresi *heat shock transcription factors* (HSF) pada sinyal transduksi sel malignan.

Faktor utama dari proses transkripsi HSP adalah HSF1. HSF 1 terfosforilasi pada sel yang stres dan yang menunjukkan suatu sinyal pro-malignan oleh protein kinase CK2 dan translokasi ke nuklues, berikatan dengan *heat shock elements* (HSEs), dan memulai transkripsi gen HSP.^{4,8,9,10}

- b. Mekanisme epigenetik ekspresi HSP pada kanker

Gen HSF 1 mengandung sejumlah dinukleotid CpG yang dapat meningkat dari keadaan diam dibawah suatu kondisi tertentu. Pada beberapa kanker, CpG terdemetilasi selama progresi tumor, dan gen pro-onkogenik ini muncul sebagai represi epigenetik.⁸

- c. Regulasi Translasi

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa translasi gen pada kanker dapat diubah tergantung kepada perubahan kadar mikroRNA (miRNA) yang mengikuti progresi dan transformasi malignansi. MiRNA termasuk kedalam ekspresi HSP pada kanker, dimana dijumpa miRNA-1 dan miRNA-206 dapat mengaktifkan ekspresi HSP 60 pada kardiomyosit dan miRNA-1, miRNA-21, serta miRNA 24 dapat mengaktifkan HSF1 dan HSP 70 pada jaringan kardiak tikus yang iskemik.⁸

- d. Hipotesis “ *addiction to chaperones*”

Berdasarkan hipotesis tersebut, peningkatan HSP pada kanker bersumber dari proliferasi protein yang bermutasi yang tergantung kepada fenotip mutator pada kanker. Dikatakan ketergantungan atau ‘addiction’ karena kebutuhan HSP

terhadap penghantar atau *chaperone* untuk meningkatkan jumlah protein yang memfasilitasi proses transformasi dan protein mutan yang tidak stabil. Dimana peningkatan ekspresi proteindan mutasi gen tersebut adalah kunci dari progresi tumor.⁸

Mekanisme Kerja Hsp Pada Kanker

HSF1 dan HSP terlibat pada tujuh *hallmark* kanker, yaitu⁸ :

1. Mempertahankan sinyal proliferaatif

HSP90 dan co-chaperone seperti Cdc37 dibutuhkan untuk menstabilisasi sejumlah besar protein onkogenik dan mempertahankan pertumbuhan tumor. Menghambat HSP90 menyebabkan destruksi onkoprotein yang berkaitan dan mengurangi pertumbuhan sejumlah kanker.⁸

2. Mencegah kematian sel⁸

Kadar HSP yang tinggi diduga dapat menghambat kematian sel yang terprogram secara langsung pada jalur apoptosis dependen kaspase.⁸

Terdapat dua jalur yang menandai proses apoptosis yang dimediasi oleh famili dari *cysteine protease* yang dikenal dengan kaspase. Jalur tersebut adalah jalur instrinsik atau jalur

mitokondria dan jalur ekstrinsik atau jalur *death receptor*. Jalur instrinsik meliputi produksi dan aktivasi molekul pro-apoptotik pada sinyal stres intraseluler. Molekul tersebut berkumpul pada mitokondria yang kemudian mencetuskan pelepasan molekul apoptogenik dibawah kontrol famili protein Bcl-2 (*Bcell lymphocytic-leukaemia proto-oncogen*) seperti Bcl2 dan Bcl-xL, anggota pro-apoptotik multi domain seperti Bax dan Bak, dan sejumlah protein pro-apoptotik domain BH3 seperti Bid. Molekul mitokondria yang dilepaskan berupa sitokrom C, yang berinteraksi dengan *cytosolic apoptotic protease activation factor-1* (Apaf-1) dan pro kaspase 9 untuk membentuk apoptosom, yaitu kompleks aktivasi kaspase 3. Dua molekul protein lainnya, *Smac/Diablo* dan *Htra2/Omi* mengaktifkan apoptosis dengan menetralsasi aktivitas dari *inhibitory apoptotic proteins (IAPs)* yang berhubungan dengan dan menghambat beberapa kaspase.^{11,12,13}

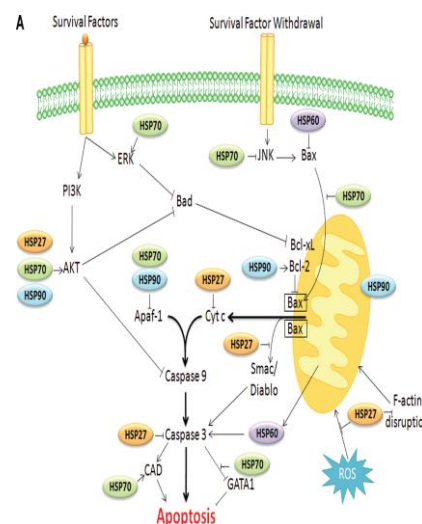
Jalur ekstrinsik dicetuskan melalui protein membran plasma dari famili reseptor TNF yang dikenal sebagai *death receptor* dan

menyebabkan aktivasi langsung reseptor proximal kaspase-8 atau kaspase-10 pada *death-inducing signalling complex (DISC)*. Kaspase-8 secara langsung mengaktifkan Bid menjadi bentuk yang aktif. tBid yang menghubungkan jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik melalui permeabilitas mitokondria.^{11,12,13}

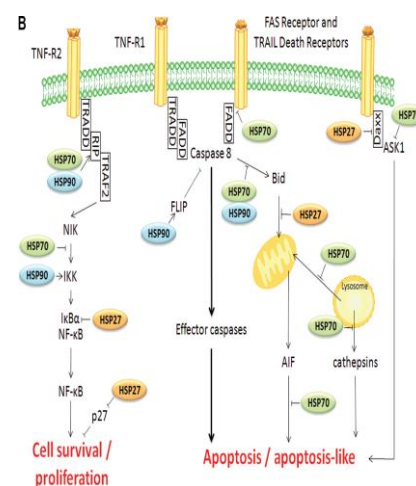
HSP menghambat apoptosis dengan cara terlibat pada aktivasi kaspase. Pada jalur intrinsik, ekspresi berlebih dari HSP27, HSP70, HSP60 atau HSP90, menghambat apoptosis dan mencegah aktivasi kaspase pada jenis sel yang berbeda dan kondisi stres seluler yang berbeda melalui interaksinya dengan protein utama pada tiga level yaitu:^{11,12,13,14}

- (i) diatas mitokondria, dengan memodulasi jalur sinyal (HSP70 memodulasi aktivasi *stress-activated kinases* seperti *Akt*, *JNK* atau *ERK*);
- (ii) pada level mitokondria, dengan mengontrol pelepasan molekul apoptogenik (HSP27 berinteraksi dengan aktin, HSP70 atau HSP60 dengan Bax, dan HSP90 dengan Bcl2)
- (iii) pada level paska mitokondria, dengan menghambat apoptosis dari suatu fase lanjutan dari penambahan protein atau obat (interaksi HSP27 dengan

sitokrom C atau kaspase 3, HSP70 atau HSP90 dengan Apaf-1)



Gambar 1. Regulasi HSP pada Jalur Intrinsik Apoptosis¹¹



Gambar 2. Regulasi HSP pada Jalur Ekstrinsik Apoptosis¹¹

Pada jalur ekstrinsik, HSP70 dan HSP90 berinteraksi dengan *RIP favoring cell survival* untuk menghambat aktivasi kaspase 8, HSP70 melalui TRAIL dan FADD sedangkan HSP90 melalui FLIP.

HSP90 dan HSP70 menghambat pembelahan sementara HSP27 mempengaruhi redistribusi mitokondria.^{11,12,13}

Pada jalur independen kaspase, HSP70 menetralkan AIF dan menghambatnya dari lisosom. Jalur AKS dipengaruhi secara langsung oleh HSP70 dan jalur Daxx oleh HSP27.^{11,12}

3. Inhibisi proses penuaan replikatif

Anggota famili HSP70 dan HSP27 menghambat penuaan replikatif saat konsentrasinya tinggi pada kanker. Satu jalur dimana peningkatan kadar HSP dapat membuat sel kanker menjadi immortal, dapat melibatkan antagonisasi aktivitas *pro-senesence* dari protein p53 tipe *wild*.⁸

4. Induksi angiogenesis tumor

Peningkatan hantaran molekul HSP70 dan HSP90 dapat mempermudah angiogenesis sebagai kunci dari faktor hipoksia angiogenesis yang menginduksi faktor 1- α . Faktor lain yang berhubungan dengan angiogenesis yaitu faktor pertumbuhan endotelial vaskular dan sintase nitrit oksida yang membutuhkan HSP90.⁸

5. Aktivasi invasi dan metastasis

HSF1 dapat berperan dalam meningkatkan invasi dan metastasis sel

kanker melalui kemampuannya untuk berhubungan dengan metastasis terkait faktor 1 pada sel karsinoma mammae yang diaktifkan oleh *transforming cytokine heregulin* (MTA1). MTA1 merupakan suatu gen *co-repressor* dan berfungsi untuk mengurangi ekspresi gen yang menghambat invasi dan metastasis.⁸

6. Program ulang metabolisme energi

Peran HSF 1 dalam hal ini diduga dengan penemuan bahwa ambilan glukosa dalam sel kanker dikurangi oleh *knockout* HSF 1A pada tikus dan HSF 1 dibutuhkan sebagai ekspresi *glycolytic intermediate lactate dehydrogenase* pada sel yang mengekspresikan HER2 onkogen.⁸

7. Evasi destruksi imun

HSP ekstraselluler memainkan peranan yang kompleks pada imunitas tumor. Kompleks antigen HSP ketika diekstraksi dari tumor, dapat digunakan sebagai vaksin anti kanker yang kuat dan dapat menyebabkan regresi tumor.⁸

Peranan HSP pada Kanker

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menilai peranan HSP pada kanker, mulai dari biopsi tumor, kultur sel, hingga eksperimen pada hewan percobaan. Yang paling banyak diteliti adalah ekspresi

HSP70 dan HSP27 (anggota kelompok *small HSP*), yang ditemukan meningkat pada tumor manusia, khususnya yang berasal dari epitel atau glioma. Sejumlah besar (lebih dari 50%) ekspresi HSP70 dan HSP 27 ditemukan pada biopsi tumor payudara, endometrium paru-paru, dan prostat. HSP70 dan HSP27 memiliki efek ganda pada kanker, yaitu (1) menyebabkan pertumbuhan kanker dengan menekan berbagai mekanisme anti-kanker, seperti apoptosis dan penuaan dengan cara memfasilitasi ekspresi gen metastase; dan (2) memfasilitasi penolakan sel tumor oleh sistem imun. Ekspresinya pada tumor tersebut sering berhubungan dengan peningkatan proliferasi sel, metastase kelenjar getah bening, respon terhadap kemoterapi dan prognosa yang buruk. Selain itu, HSP ekstraselluler berfungsi dalam imunitas sehingga berperan dalam imunoterapi kanker.¹⁵

1. Diagnostik Kanker

a. Karsinogenesis

Ekspresi HSP berlebih pada sejumlah jaringan dan sel malignan. Kadar ekspresi HSP dapat mengindikasikan adanya perubahan yang abnormal pada proses karsinogenesis. Pada kasus ginekologi, HSP 27 terekspresi berlebih pada hiperplasia

endometrium, dan protein ini muncul sebagai penanda metaplasia skuamosa pada kanker serviks. HSP10 dan HSP60 berhubungan dengan proses karsinogenesis kanker serviks.⁴

b. Differensiasi

Ekspresi HSP juga berhubungan dengan derajat differensiasi yang tinggi pada sejumlah jaringan, diantaranya HSP27 dan HSP90 berhubungan dengan derajat differensiasi yang baik pada karsinoma endometrium, dan HSP27 pada karsinoma skuamosa serviks. HSP70 tidak hanya berhubungan dengan differensiasi yang buruk pada kanker serviks namun juga berhubungan ukuran tumor dan sebagai penentu keberadaan p53 pada kanker endometrium.^{4,16}

c. Hubungannya dengan Molekul lain

Secara umum, HSP dapat meningkatkan signifikan berhubungan dengan molekul lain. Misalnya, HSP27 yang berhubungan dengan peningkatan estrogen pada kanker endometrium.⁴ Selain itu HSP70 yang berhubungan dengan p53 yang bermutasi pada beberapa jaringan kanker.^{4,14}

2. Prognostik Kanker

Menentukan prognosis pada suatu kanker sangat penting dalam terapi

pasien secara khusus, merencanakan *follow up* selanjutnya dan untuk menjawab pertanyaan pasien dan keluarga. Terapi berlebihan dalam penggunaan obat sitostatika dapat dihindari pada pasien dengan prognosis yang baik. Diperlukan penelitian lanjut untuk mengkonfirmasi nilai prognostik tersebut pada setiap jenis kanker. Pada saat ini, terdapat spekulasi bahwa konteks molekul yang unik pada setiap kanker yang menghubungkan HSP dengan prognosis kanker. Sebagai contoh, HSP90 dapat membawa reseptor progesteron yang memiliki peran dalam mempertahankan differensiasi dan kurangnya agresifitas fenotip tumor dengan respon yang baik terhadap agen progesteron sintetik.⁴

Ekspresi HSP27 dinilai berhubungan dengan prognosa buruk pada kanker ovarium, namun sebagai prognostik yang baik pada kanker endometrium.⁴

HSP70 berhubungan dengan prognosis yang buruk pada kanker endometrium dan kanker serviks, hal ini berkaitan dengan hubungan HSP70 dengan differensiasi yang buruk pada metastasis kelenjar getah bening, peningkatan proliferasi sel, penghambatan apoptosis, dan stadium

klinis yang tinggi. Sedangkan pada prognosis kanker ovarium, HSP70 tidak menunjukkan adanya hubungan.^{4,14,17}

HSP90 dinilai berhubungan dengan prognosis yang baik pada kanker endometrium dan tidak berhubungan dengan prognosis pada kanker ovarium.⁴

3. Prediktif Kanker

Terdapat beberapa penelitian yang mengemukakan peranan HSP untuk memprediksi respon pasien terhadap terapi yang spesifik. Penelitian tersebut memberikan pengertian bahwa hubungan molekul antara fenotip malignan dengan ekspresi HSP terjadi pada stadium yang sangat dini. Namun belum banyak penelitian mengenai hubungan HSP dalam menilai respon terapi kanker ginekologi. HSP27 salah satunya telah diteliti dalam hubungannya dengan kanker ovarium. Ekspresi HSP27 berkaitan dengan resistensi kemoterapi pada kanker ovarium. Mekanisme molekuler yang melibatkan HSP27 dengan resistensi kemoterapi kanker dapat dijelaskan pada beberapa hal berikut⁴ :

i. HSP27 sebagai molekul chaperon yang dapat menjadi sitoproteksi dengan memperbaiki protein yang rusak akibat pemberian obat sitostatika.

- ii. HSP27 melindungi sel kanker dari proses apoptosis
- iii. HSP27 menjaga mikrovaskularisasi didalam tumor, karena HSP27 ditemukan dalam sel endotel
- iv. HSP27 meningkatkan perbaikan DNA

4. Terapi Kanker

HSP dan famili HSF dapat menjadi pilar pada terapi kanker karena tampaknya keduanya dibutuhkan untuk ketahanan sel selama proses progresi tumor dan metastase. HSP atau HSF dapat menjadi target oleh beberapa jenis obat yang mulai diteliti, yang dimana sekarang ini, hanya HSP90 sebagai target yang telah diuji klinis, yaitu *benzoquinone ansamycin* antibiotik *geldanamycin* dan analognya 17-AAG (17-allylamino-17-deemethoxygeldanamycin), dua obat yang telah menjalani uji klinis fase I dan II sebagai antikanker. Target farmakologis kedua obat tersebut adalah pada *nucleotide-binding site N-terminal domain* dari HSP90 yang menyebabkan degradasi protein dan inhibisi pertumbuhan tumor melalui penahanan G1 dan aktivasi apoptosis. Pada sel normal, HSP90 tidak berikatan dengan protein lainnya, dan efek inhibisi HSP90 tidak begitu drastis jika dibandingkan dengan sel tumor. Pada uji klinis fase I pada pasien kanker, 17AAG

memberikan hasil pasien dengan kondisi *stable disease*, apoptosis tinggi, dan proliferasi tumor lebih sedikit tetapi dengan potensi yang lebih rendah daripada radioterapi dan kemoterapi. Selebihnya, 17AAG dapat dikombinasikan dengan radioterapi dan kemoterapi sebagai sensitizer.⁴

HSF1, HSP27, HSP70 juga sudah mulai diteliti sebagai target terapi antikanker, namun masih dalam tahap preklinis.⁴

Peningkatan HSP juga dapat menjadi target imunoterapi karena kemampuannya sebagai chaperone antigen tumor dan bekerja sebagai adjuvan biologis untuk menghancurkan toleransi terhadap antigen tumor dan mematkan imun. Ketika disuntikkan sebagai vaksin, HSP akan berinteraksi dengan reseptor *antigen presenting cells* (sel dendritik, makrofag). Sel ini akan memperkenalkan antigen pada jalur MHC kelas I dan II, menghasilkan respon limfosit T sitotoksik spesifik dan menghasilkan sitokin sebagai proinflamasi.^{4,18,19}

Pendekatan lainnya adalah dengan menggunakan HSP dengan onkoprotein seperti HER2/neu atau protein dari virus onkogenik seperti E7 dari HPV. Autovaksin tumor yang berbasiskan HSP

atau rekombinan HSP menginduksi sitokin dan *costimulatory molecule* dengan aktivasi CD4 dan CD8 sel T dan peningkatan sel CD11 dan sel NK yang dapat membunuh sel tumor. Sejauh ini, efek yang paling menjanjikan didapatkan pada kanker renal dan melanoma, namun beberapa kanker sudah mulai diberikan vaksin berbasis HSP ini, termasuk kanker kolorektal, gaster, pankreas, dan leukimia.⁴

KESIMPULAN

HSP terekspresikan secara berlebihan pada sejumlah besar kanker pada manusia dan terlibat dalam *hallmark* kanker tergantung fungsinya pada intraselluler atau ekstraselluler. Meskipun kadar HSP tidak cukup informatif pada tingkat diagnostik, HSP berguna sebagai biomarker karsinogenesis pada sejumlah jaringan dan derajat differensiasi dan agresifitas pada sejumlah kanker. HSP juga berfungsi sebagai prognostik dan dapat memprediksi respon terhadap terapi anti kanker. Keterlibatan HSP pada progresi tumor dan respon terhadap terapi tercapai melalui modifikasi farmakologi dari ekspresi HSP atau aktivitas sebagai pengantar molekul dan penggunaan HSP sebagai vaksin anti kanker dengan memanfaatkan kemampuannya sebagai adjuvan imunologi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bonorino C, Souza AP. Hsp70 in Tumors: Friend or Foe? *Heat shock proteins in cancer*, 2007.191–207.
2. Kapoor C, Vaidya S. Heat Shock Protein (HSP) And Cancer: An Overview. *American Journal Of Medical And Dental Sciences*, 2013.
3. Berek JS, Hacker FN . *Biology and Genetic. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins. 5th Edition. Chapter 1.2010: 2-5
4. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat Shock Proteins In Cancer: Diagnostic, Prognostic, Predictive, And Treatment Implications. *Cell Stress & Chaperones* (2005) 10 (2), 86–103
5. Welch WJ. Reference guide: Heat Shock Protein and the Cellular Stress Response. Available from URL : www.assaydesign.com
6. Trivedi V, et al. Role of Heat Shock Proteins in Immune Response and Immunotherapy for Human Cancer. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. Volume 2, Issue 2, May – June 2010.
7. Jolly C, Morimoto RI. Role of the Heat Shock Response and Molecular Chaperones in Oncogenesis and Cell

- Death. Journal of National Cancer Institute. Vol 92.No 19. 2000: 1564-72
8. Ciocca DR, Arrigo AP, Calderwood SK. Heat Shock Proteins and Heat Shock Factor 1 in Carcinogenesis and Tumor Development: an Update. Arch Toxicol. Jan 2013; 87(1): 19–48.
 9. Creagh EM, Sheehan D, Cotter TG. Heat Shock Proteins – Modulators Of Apoptosis In Tumour Cells. Leukemia (2000) 14, 1161–1173
 10. Voelmy R, Boellman F. Chaperone Regulation of the Heat Shock Protein Response. Molecular Aspects of the Stress Response: Chaperones, Membranes, and Networks. Chapter 9. 2007: p.89-90
 11. Lanneau et al. Heat Shock Proteins: Essential Proteins For Apoptosis Regulation. J. Cell. Mol. Med. Vol 12, No 3, 2008.
 12. Sreedhar AS, Csermely P. Heat shock proteins in the regulation of apoptosis: New strategies in tumor therapy. A comprehensive review. Pharmacology & Therapeutics 101 (2004) 227– 257.
 13. Rastogi RP, Sinha R. Apoptosis: Molecular Mechanisms And Pathogenicity. EXCLI Journal 2009;8:155-181.
 14. Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: Cellular functions and molecular mechanism. CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 62 (2005) 670–684
 15. Schmitt E, et al. Intracellular And Extracellular Functions Of Heat Shock Proteins: Repercussions In Cancer Therapy. Journal Of Leukocyte Biology Volume 81, 2007.
 16. Park CS, et al. An Immunohistochemical Analysis of Heat Shock Protein 70, p53, and Estrogen Receptor Status in Carcinoma of the Uterine Cervix. Gynecologic Oncology 74, 53–60 (1999).
 17. Juhasz K, et al. The Complex Function of Hsp70 in Metastatic Cancer. Cancers. 2014, 6, 42-66;
 18. Calderwood SK, Stevenson MA, Murshid A. Heat Shock Proteins, Autoimmunity, and Cancer Treatment. Hindawi Publishing Corporation. Autoimmune Diseases. Volume 2012.
 19. Wells AD, Malkovsky M. Heat Shock Proteins, Tumor Immunogenicity And Antigen Presentation: An Integrated View. Immunology Today. Vol.21 No.3.2000.p.129-32