

Isı Şoku Proteinlerinin Kanser ile İlişkisi

Association of Heat Shock Proteins with Cancer

 Harika TOPAL ÖNAL¹

¹Toros Üniversitesi Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Mersin, Türkiye

ÖZET

Amaç: Isı şok proteinleri (Heat shock proteins-HSP'ler), hücrelerin çeşitli stres faktörlerine karşı savunma mekanizmalarını aktive etmelerine yardımcı olan proteinlerdir. Bu derleme, ısı şok proteinlerinin kanserle ilişkisini ele almaktadır. Isı şok proteinlerinin kanser biyolojisi içindeki potansiyel etkilerini aydınlatarak, gelecekteki tedavi stratejileri ve kanserle mücadele yaklaşımları için önemli bir perspektif sunmaktadır. **Materyal-Metot:** Isı şok proteinlerinin kanser oluşumunda ve tedavi sürecindeki etkilerini araştıran güncel çalışmaların derlenmesi ile oluşmuştur. **Bulgular** Son yapılan araştırmalar, bu proteinlerin kanser hücrelerinde normalden daha yüksek düzeylerde bulunabileceğini ve kanserin gelişiminde, yayılmasında ve tedaviye direnç kazanmasında potansiyel rol oynayabileceğini göstermektedir. HSP' lerin ayrıca, kanser hücrelerinin bağışıklık sistemince fark edilmesini engelleyerek tümörlerin bağışıklık savunma mekanizmalarından kaçmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, ısı şok proteinlerinin kanser tedavilerine karşı direnç gelişiminde etkili olabileceği de öne sürülmektedir. **Sonuç:** Bu alanda yapılacak olan ilerideki çalışmalar, kanserle mücadelede daha etkili stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyabilir.

Anahtar Kelimeler: Isı şok proteinleri; kanser; kanser hücre direnci

ABSTRACT

Aim: Heat shock proteins (HSPs) are proteins that assist cells in activating defense mechanisms against various stress factors. This review discusses the relationship between heat shock proteins and cancer. By shedding light on the potential effects of heat shock proteins in the context of cancer biology, it provides an important perspective for future treatment strategies and approaches to combat cancer. **Materials and Methods:** This compilation is based on a review of recent studies investigating the effects of heat shock proteins on cancer formation and treatment processes. **Results:** Recent research indicates that these proteins can be found at higher levels in cancer cells than in normal cells and may potentially play a role in cancer development, progression, and the acquisition of resistance to treatment. Furthermore, it is suggested that HSPs may help tumors evade the immune system by preventing the recognition of cancer cells. Additionally, heat shock proteins are proposed to be effective in the development of resistance to cancer therapies. **Conclusion:** Future studies in this field may enable the development of more effective strategies for combating cancer.

Keywords: Heat shock proteins, cancer, apoptosis, cancer cell resistance

GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve bölünmesi sonucu oluşan ciddi bir hastalıktır ve dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Yapılan araştırmalar, kanserle ilişkili mekanizmaların anlaşılmasında ısı şok proteinlerinin önemini vurgulamaktadır^{1,2,3}.

Isı şok proteinleri (heat shock proteins, HSPs), hücre içindeki proteinlerin düzenlenmesine ve hücre stresine yanıt verme süreçlerine katkı sağlayan moleküllerdir⁴. Normal şartlar altında, hücre içindeki proteinlerin doğru şekilde katlanması ve işlev görmesi sağlanır. Ancak, yüksek sıcaklık, oksidatif stres, inflamasyon gibi çeşitli stres faktörleri hücreleri etkilediğinde, ısı şok proteinleri aktive olur ve hücrelerin hayatta kalmasına ve homeostazın korunmasına yardımcı olur. HSP'ler, boyutlarına göre şu şekilde sınıflandırılmıştır: HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 ve HSP27 gibi küçük HSP'ler dahil^{5,6}. Bunun yanı sıra, HSP'lerin protein toplanması, salgılanması, protein parçalanması gibi çeşitli önemli süreçlere katıldığı ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda HSP'lerin hücrenin hayatta kalmasında temel bir rol oynayan çeşitli sitoprotektif mekanizmalardan sorumlu olduğu da belirlenmiştir⁷.

TARTIŞMA

Kanser hücreleri, normal hücrelere göre daha fazla stres altındadır. Hızlı ve sürekli bölünme, oksidatif stres ve çevresel faktörler kanser hücrelerini sürekli olarak ısı şok proteinlerini aktive etmeye iter⁸. Bu durumda, yüksek düzeyde HSP ekspresyonu, kanser hücrelerinin hayatta kalma mekanizmalarını güçlendirebilir ve kanserin ilerlemesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, kanser tedavisinde ısı şok proteinlerinin etkisi ve inhibisyonu önemli bir araştırma alanı olmuştur. Bunun yanı sıra, kanser tedavisi açısından da HSP önemli bir rol oynar. Kanser hücreleri, kemoterapi veya radyoterapi gibi tedavilere karşı direnç geliştirerek tedavinin etkinliğini azaltabilir. Bu direnç mekanizmasında ısı şok proteinlerinin etkisi büyük önem taşır⁹. Isı şok proteinleri, kanser hücrelerinin tedaviye verdiği yanıtı değiştirerek tedavi direncinin gelişmesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, kanser tedavisinde direncin azaltılması için ısı şok proteinlerinin hedef alınması üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır^{10,11}.

Yapılan araştırmalar, HSP'lerin çeşitli kanser türlerinde sıklıkla yüksek düzeyde ifade edildiğini ortaya koymaktadır^{12,13,14}. Bu proteinler, farklı stres sinyalleri tarafından uyarılarak ilginç bir şekilde hücre hayatta kalmasını desteklerler ve bu nedenle HSP'lerin rolü özellikle kanser gibi durumlarda odaklanmış ve kapsamlı araştırmaların konusu olmuştur. En son kanıtlar, HSP'lerin tümör hücresi proliferasyonu, istilası, farklılaşması, metastazları ve hatta ölümünde aktif bir rol oynadığını göstermektedir. Bu proteinlerin birçok tümörde aşırı ekspresyonla sonuçlandığı en önemli noktadır¹⁵. Örneğin, prostat kanserinde, androjen reseptörleri tümör oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. HSP27, androjen reseptörünün stabilitesini düzenleyerek, nükleer taşınımını ve transkripsiyonel aktiviteyi kontrol eder^{16,17}. Ayrıca, epidermal büyüme faktörünün aracılığıyla gerçekleşen epitelyal-

mezansimal geçiş için β -katenin/Slug sinyal yolunun modülasyonunda Hsp27'nin gerekli olduğu gösterilmiştir¹⁸. HSP70 ve HSP90, prostat kanserinin istilası ve metastazında rol oynayan WASF3 proteinine etki eder¹⁹. Son olarak, HSP40, prostat kanserinin ilerlemesinde rol oynayan Fanconi anemi grubu C proteini olan Hsp70 kompleksi yoluyla apoptozu engellemesi ve bağımlı protein kinaz (PKR) ile etkileşimde bulunması nedeniyle önemlidir²⁰.

Anahtar uyarılabilir şaperonlar olan Hsp70 ve Hsp27'nin birçok insan tümöründe özellikle epitelyal kökenli veya gliomalarda yüksek düzeylerde var olduğunu belirten birçok rapor bulunmaktadır^{21,22}. Örneğin, bu Hsps'ler, meme, endometrial, akciğer, prostat ve diğer tümör biyopsi türlerinin büyük bir bölümünde yüksek seviyelerde ifade edilir²³⁻²⁵. Bu ifade genellikle artan hücre çoğalması, lenf düğüm metastazları, kemoterapiye zayıf yanıt ve düşük hayatta kalma ile ilişkilendirilir^{26,27}. Hsp'ler, hücre içi konumları dışında, plazma zarında ve hücre dışı alanda da bulunarak bağışıklık sistemini etkinleştirebilecekleri şekillerde bulunurlar.

HSP ifadesindeki artışlar, yalnızca tümör gelişim aşamalarıyla sınırlı kalmayıp aynı zamanda ilaca karşı dirençli fenotipin oluşumunda da etkili olmaktadır. HSP'lerin kanser gelişimine etkileri, yaşlanma ve apoptoz gibi anti-kanser mekanizmalarının baskılanmasının yanı sıra immün sistemin aracılığıyla tümör reddinin artırılması ve metastatik gen ekspresyonunun hızlandırılması gibi mekanizmaları içermektedir. Bununla birlikte, hücre zarı aracılığıyla etki eden membran-ilişkili HSP ve hücre dışı alanda bulunan ekstrasellüler HSP, kanser immünoterapisi bağlamında kullanılmaktadır^{3,4}.

Kanserde HSP genlerinin artan transkripsiyonu, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla açıklanabilir. Normal hücrelerde HSP regülasyonunun temel mekanizması, tümör baskılayıcı p53 proteini ve buna bağlı p63 proteininin etkisini içerir. Bu proteinler HSP promotör gen bölgesine lokalize olan NF-Y faktörüne bağlanarak HSP genlerinin transkripsiyonunu baskılar^{28,29}. p53 mutasyonu, transformasyon sürecinde genetik değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler, HSP 70'in artan transkripsiyonuna yol açabilir²⁹.

Tümör hücrelerinde HSP'lerinin uyarılması, p53 protein ailesinin tümör supressör özelliklerinin aksine, HSP yolaklarının sinyal elemanları aracılığıyla transkripsiyonu artırıcı etkiye sahiptir³⁰. HSP tepkisi sırasında, tüm HSP genlerinin protomer bölgelerinde bulunan ısı şok elementi (HSE) ile ısı şok faktörü 1 (HSP1) arasındaki etkileşim, HSP gen ifadesinin artmasına yol açar^{31,32}.

HSP 70'in azaltılmasıyla ilgili çalışmalar, HSP'nin tümör hücreleri için kritik olduğunu gösterir. Örneğin; HSP70 seviyelerinin azalması, farklı tümör türlerinde apoptoz benzeri hücre ölümüne yol açabilir³³. HSP70'deki bu azalma, kanser hücre kültürlerinde hızlı ve erken yaşlanmaya neden olabilir. Hücre yaşlanma, temelde bölünme sayısının sınırlanması olarak tanımlanır. Ancak hücre yaşlanması, sadece hücre büyümesinin durmasıyla ilgili bir durum değildir. Gen diziliminin baskılanması, vakuolizasyon, hücrelerin genişlemesi, çeşitli sinyal moleküllerinin salınımı ve HSP'nin inhibisyonu gibi faktörler, hücre yaşlanmayı etkileyebilir³⁴.

Yaşlanmanın sürecinin apoptozun uyarılması dışında hücre düzeyinde kanserin gelişimini engellemede de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Aslında, hücre bölünmesinin sınırlanması, tümör büyümesini önlemede etkili bir yol olarak görülebilir ve memeli hücreleri, büyük onkogenlerin neden olduğu tümör oluşumuna karşı yaşlanma ve apoptotik süreçleri kullanabilir. Büyük onkogenlerin artan gen ifadesi, apoptozun aktivasyonu yoluyla gerçekleşebileceği gibi, aynı zamanda raf, fosfataz ve tensin (PTEN), Her-2, ras gibi onkogenlerin neden olduğu yaşlanmanın tetiklenmesi yoluyla da olabilir³⁵⁻⁴⁰. Bu koşullar altında, apoptoz ve yaşlanma süreçleri, p53 yolaklarının etkinleştirilmesi ile ilişkilendirilir. Son araştırmalar, HSP70'in azalmasının, p53 ve p21 aktivasyonu ile kanser hücrelerinin yaşlanmasına neden olabileceğini öne sürmektedir^{41,42}. Bu bulgular, kanser hücre kültürlerinde HSP70'in endojen artan düzeylerinin, p53 yolaklarının kontrolünde kritik bir rol oynayarak hücre çoğalmasına yol açabileceğini göstermektedir¹⁹.

HSP' ler kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını engelleyebilir. İmmün sistem, kanser hücrelerini algılayarak ve yok ederek kanser gelişimini önlemeye çalışır. Ancak kanser hücreleri, bağışıklık sistemi tarafından tanınmamak için çeşitli mekanizmalar geliştirirler. Isı şok proteinleri, kanser hücrelerinin bağışıklık sistemine karşı daha az fark edilir hale gelmelerine yardımcı olarak, kanserlerin bağışıklık ataklarından kaçmasına destek olabilir⁴³.

Isı şok proteinlerinin kanser ile ilişkisi, kanser tedavisi ve önlenmesi konusunda önemli bir alanı temsil eder. Kanser hücrelerinin hayatta kalma, tedavi direnci ve bağışıklık sistemi kaçışı gibi süreçlerde ısı şok proteinlerinin etkisi vardır. Gelecekteki çalışmalar, ısı şok proteinlerinin kanser tedavisinde potansiyel bir hedef olarak kullanılmasını ve kanserin daha iyi anlaşılması için bu alanda daha fazla araştırma yapılmasını destekleyecektir.

SONUÇ

Bu derlemenin sonucunda, ısı şok proteinlerinin (HSP'ler) hücrelerin stresli koşullara adaptasyonunda kritik bir rol oynayan önemli faktörler olduğu anlaşılmaktadır. İlgili bulgular, HSP'lerin kanserle ilişkisini anlamamıza katkı sağlamaktadır. Kanser süreçlerindeki olası etkileri göz önüne alındığında, HSP'lerin kanser hücrelerinin davranışını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, HSP'lerin kanser hücrelerinin bağışıklık sistemine kaçmasına yardımcı olabileceği ve aynı zamanda kanser tedavilerine karşı direnç geliştirmede rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Bu derleme, ısı şok proteinlerinin kanser biyolojisi içindeki potansiyel işlevlerini ortaya koyarak, ilerideki çalışmalarda daha derinlemesine araştırmaların ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu alandaki ilerlemeler, kanserle mücadelede daha etkili stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyabilir.

KAYNAKLAR

1. Wu J, Liu T, Rios Z, Mei Q, Lin X, Cao S. Heat Shock Proteins and Cancer. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(3):226-256. doi:10.1016/j.tips.2016.11.009

2. Alimardan Z, Abbasi M, Hasanzadeh F, Aghaei M, Khodarahmi G, Kashfi K. Heat shock proteins and cancer: The FoxM1 connection. *Biochem Pharmacol.* 2023;211:115505. doi:10.1016/j.bcp.2023.115505.
3. Albakova Z. Heat Shock Proteins in Cancer Immunotherapy. *Handbook of Cancer and Immunology.* 2023; 1-15.
4. Li Z, Srivastava P. Heat-shock proteins. *Curr Protoc Immunol.* 2004;Appendix 1: doi:10.1002/0471142735.ima01ts58
5. Calderwood SK, Khaleque MA, Sawyer DB, Ciocca DR. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem Sci.* 2006;31(3):164-172. doi:10.1016/j.tibs.2006.01.006
6. Zhou G, Pu Y, Zhao K, Chen Y, Zhang G. Heat Shock Proteins in Non-Small-Cell Lung Cancer—Functional Mechanism. *Frontiers in Bioscience-Landmark,* 2023;28(3), 56.
7. Kiang JG, Tsokos GC. Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology. *Pharmacol Ther.* 1998;80(2):183-201. doi:10.1016/s0163-7258(98)00028-x
8. Calderwood SK, Ciocca DR. Heat shock proteins: stress proteins with Janus-like properties in cancer. *Int J Hyperthermia.* 2008;24(1):31-39. doi:10.1080/02656730701858305
9. Li G, Wu S, Chen W, et al. Designing Intelligent Nanomaterials to Achieve Highly Sensitive Diagnoses and Multimodality Therapy of Bladder Cancer. *Small Methods.* 2023;7(2):e2201313. doi:10.1002/smtd.202201313
10. Huffman OG, Chau DB, Dinicu AI, DeBernardo R, Reizes O. Mechanistic Insights on Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(5):1402. Published 2023 Feb 22. doi:10.3390/cancers15051402
11. Qiu C, Zhang W, Zhou Y, Cui H, Xing Y, Yu F, Wang R. Highly sensitive surface-enhanced Raman scattering (SERS) imaging for phenotypic diagnosis and therapeutic evaluation of breast cancer. *Chemical Engineering Journal.* 2023; 459, 141502.
12. Pratt WB, Toft DO. Regulation of Signaling Protein Function and Trafficking by the hsp90/hsp70- Based Chaperone Machinery. *Exp Biol Med* 2003; 228(2): 111-33.
13. Schlesinger MJ. How the cell copes with stress and the function of heat shock proteins. *Pediatr Res* 1994; 36: 1–6.
14. Hut HMJ, Kampinga HM, Sibon OCM. Hsp70 protects mitotic cells against heatinduced centrosome damage and division abnormalities. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 3776–85.
15. Guo X, Zhang M, Qin J, Li Z, Rankl C, Jiang X, Tang J. Revealing the Effect of Photothermal Therapy on Human Breast Cancer Cells: A Combined Study from Mechanical Properties to Membrane HSP70. *ACS Applied Materials & Interfaces,* 2023; 15(18), 21965-21973.
16. Nylandsted J, Gyrd-Hansen M, Danielewicz A, et al. Heat shock protein 70 promotes cell survival by inhibiting lysosomal membrane permeabilization. *J Exp Med.* 2004;200(4):425-435. doi:10.1084/jem.20040531
17. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones.* 2005;10(2):86-103. doi:10.1379/csc-99r.1
18. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70. doi:10.1016/s0092-8674(00)81683-9
19. Sherman M, Multhoff G. Heat shock proteins in cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1113:192-201. doi:10.1196/annals.1391.030

20. Sen T, Sen N, Brait M, et al. DeltaNp63alpha confers tumor cell resistance to cisplatin through the AKT1 transcriptional regulation. *Cancer Res.* 2011;71(3):1167-1176. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-1481
21. Kleinjung T, Arndt O, Feldmann HJ, Bockmühl U, Gehrman M, Zilch T, ... & Multhoff G. Heat shock protein 70 (Hsp70) membrane expression on head-and-neck cancer biopsy—a target for natural killer (NK) cells. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2003;57(3):820-826.
22. Qiao P, Tian Z. Atractylenolide I inhibits EMT and enhances the antitumor effect of cabozantinib in prostate cancer via targeting Hsp27. *Front Oncol.* 2023;12:1084884. Published 2023 Jan 6. doi:10.3389/fonc.2022.1084884
23. Jegu G, Hazoumé A, Seigneuric R, Garrido C. Targeting heat shock proteins in cancer. *Cancer Lett.* 2013;332(2):275-285. doi:10.1016/j.canlet.2010.10.014
24. Vidyasagar A, Wilson NA, Djamali A. Heat shock protein 27 (HSP27): biomarker of disease and therapeutic target. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012;5(1):7. Published 2012 May 7. doi:10.1186/1755-1536-5-7
25. Seigneuric R, Mjahed H, Gobbo J, et al. Heat shock proteins as danger signals for cancer detection. *Front Oncol.* 2011;1:37. Published 2011 Nov 10. doi:10.3389/fonc.2011.00037
26. Moran L, Mirault ME, Arrigo AP, Goldschmidt-Clermont M, Tissières A. Heat shock of *Drosophila melanogaster* induces the synthesis of new messenger RNAs and proteins. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1978;283(997):391-406. doi:10.1098/rstb.1978.0044
27. Ritossa F, A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *drosophila*, *Cell. Mol. Life Sci.* 1962;(18):571–573
28. Taira T, Sawai M, Ikeda M, Tamai K, Iguchi-Arigo SM, Ariga H. Cell cycle-dependent switch of up-and down-regulation of human hsp70 gene expression by interaction between c-Myc and CBF/NF-Y. *J Biol Chem.* 1999;274(34):24270-24279. doi:10.1074/jbc.274.34.24270.
29. Tsutsumi-Ishii Y, Tadokoro K, Hanaoka F, Tsuchida N. Response of heat shock element within the human HSP70 promoter to mutated p53 genes. *Cell Growth Differ.* 1995;6(1):1-8.
30. Khaleque MA, Bharti A, Sawyer D, et al. Induction of heat shock proteins by heregulin beta1 leads to protection from apoptosis and anchorage-independent growth. *Oncogene.* 2005;24(43):6564-6573. doi:10.1038/sj.onc.1208798.
31. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet.* 1988;22:631-677. doi:10.1146/annurev.ge.22.120188.003215.
32. Mosser DD, Morimoto RI. Molecular chaperones and the stress of oncogenesis. *Oncogene.* 2004;23(16):2907-2918.
33. Roufayel R, Kadry S. Molecular chaperone HSP70 and key regulators of apoptosis-a review. *Curr Mol Med.* 2019;19(5):315-325.
34. Wang F, Dezfouli AB, Khosravi M, Sievert W, Stangl S, Schwab M, et al. Cannabidiol-induced crosstalk of apoptosis and macroautophagy in colorectal cancer cells involves p53 and Hsp70. *Cell Death Discovery.* 2023;9(1):286.
35. Tolomeo D, Traversa D, Venuto S, Ebbesen KK, García Rodríguez JL, Tamma G, et al. circPVT1 and PVT1/AKT3 show a role in cell proliferation, apoptosis, and tumor subtype-definition in small cell lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2023.
36. Miller P, Akama-Garren EH, Owen RP, Demetriou C, Carroll TM, Slee E, et al. p53 inhibitor iASPP is an unexpected suppressor of KRAS and inflammation-driven pancreatic cancer. *Cell Death Differ.* 2023;1-17.

37. Ferbeyre G, Stanchina E, Lin AW, Querido E, McCurrach ME, Hannon GH, et al. Oncogenic ras and p53 Cooperate to Induce Cellular Senescence. *Mol Cell Biol.* 2002;22(10):3497–508.
38. Trost TM, Lausch EU, Fees SA. Premature Senescence Is a Primary Fail-safe Mechanism of ERBB2-Driven Tumorigenesis in Breast Carcinoma. *Cells Cancer Res.* 2005;65:840-49.
39. Nilsson JA, Cleveland JL. Myc pathways provoking cell suicide and cancer. *Oncogene.* 2003;22(56):9007-9021.
40. Vita M, Henriksson M. The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer. *Semin Cancer Biol.* 2006;16(4):318-330.
41. Zhao K, Zhou G, Liu Y, Zhang J, Chen Y, Liu L, et al. HSP70 Family in Cancer: Signaling Mechanisms and Therapeutic Advances. *Biomolecules.* 2023;13(4):601.
42. Aguilar A, Wang S. Therapeutic strategies to activate p53. *Pharmaceuticals.* 2022;16(1):24.
43. Ito A, Honda H, Kobayashi T. Cancer immunotherapy based on intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles: a novel concept of “heat-controlled necrosis” with heat shock protein expression. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2006;55:320-328.