

# La función de las proteínas de choque térmico en las infecciones virales

Sofía Olvera-Sánchez<sup>a,‡</sup>, Federico Martínez<sup>a,§,\*</sup>



Foto: Rawpixel/Resplik

## Resumen

Las proteínas de choque térmico se describieron como una respuesta intracelular al estrés calórico; sin embargo, al paso del tiempo, se observó que estas proteínas tienen múltiples funciones y que participan de manera relevante tanto en los procesos fisiológicos como patológicos. Las actividades que realizan las proteínas de choque térmico se relacionan con su localización, que puede ser intra o extracelular, al momento fisiológico y a las diferentes asociaciones estructurales, que pueden ser desde péptidos derivados de estas, hasta dímeros o multímeros. Con base en estas características funcionales, se les ha denominado proteínas multiempleo o "moonlighting proteins". En este artículo se describen algunas de las actividades de estas proteínas con relación al sistema inmunológico y las infecciones virales, en particular con los procesos inflamatorios.

**Palabras clave:** HSP; infección viral; COVID-19, sistema inmunológico; inflamación.

## The Role of Heat Shock Proteins in Viral Infections

### Abstract

Heat shock proteins (HSP) were first described as a cell response to heat stress. However, over time, it has become clear they have multiple functions inside and outside cells, and that they actively participate in different physiological and pathological processes. They perform functions related to their cellular location or physiological moment, which is why they have been called multi-use proteins or "moonlighting proteins". Furthermore, HSP activity is associated with different structural conformations, from peptides derived from them or as dimers or multimers, to mention a few. This article describes these functions and their relationship with the immune system, and their relationship with viral infection, particularly with inflammatory processes.

**Keywords:** HSP; viral infection; COVID-19; immune system; inflammation processes.

<sup>a</sup> Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.  
ORCID ID:

<sup>‡</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3575-0683>

<sup>§</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4735-6886>

\* Autor de correspondencia: Federico Martínez.

Correo electrónico: fedem@bq.unam.mx

Recibido: 02-febrero-2023. Aceptado: 24-mayo-2023.

## INTRODUCCIÓN

Durante la evolución, las células han desarrollado sistemas de protección para evitar que cambios bruscos en el ambiente provoquen alteraciones en la estructura y función de proteínas que pongan en riesgo su viabilidad. Uno de los mecanismos que se

activa en respuesta a los diferentes tipos de estrés inducidos por factores externos como la temperatura, es la síntesis de proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*, HSP) o chaperonas moleculares, con el fin de favorecer el plegamiento correcto de otras proteínas para el mantenimiento de la proteostasis y la homeostasis celular<sup>1</sup>.

En la mayoría de las células, las HSP se expresan de manera constitutiva; sin embargo, su síntesis puede ser inducible en respuesta a diversos estímulos y condiciones fisiológicas. De esta manera, las HSP se encuentran prácticamente en todos los organismos, desarrollando múltiples funciones como la disociación o plegamiento de proteínas, modificación de la actividad de ciertas enzimas, mantenimiento del citoesqueleto y efectos apoptóticos, entre otros. Se ha descrito que la actividad de las HSP depende de: a) su conformación estructural funcional, que va desde un estado monomérico hasta asociaciones

multiméricas; b) la formación de complejos con otras proteínas chaperonas o cochaperonas; c) moduladores como el ATP, y d) su localización intracelular o extracelular<sup>2-4</sup> (**tabla 1**).

Debido a la versatilidad de funciones que presentan las HSP se les ha denominado proteínas multiempleo o “*moonlighting proteins*”<sup>12</sup>, ya que están involucradas en múltiples procesos metabólicos, fisiológicos o patológicos. Se ha demostrado que tienen una participación relevante durante el embarazo<sup>13,14</sup> y la esteroidogénesis<sup>15,16</sup>, así como en la preeclampsia<sup>17,18</sup>, el cáncer<sup>19</sup>, la diabetes<sup>20,21</sup>, la resistencia a la insulina<sup>22</sup>, en enfermedades cardiovasculares<sup>23,24</sup>, la aterosclerosis<sup>25</sup> y la respuesta inmune<sup>26,27</sup>, entre otras.

En este sentido, una misma HSP puede tener diferentes funciones, las cuales dependerán de su estructura y localización en los diferentes compartimentos intracelulares, o de si son traslocadas a la

**Tabla 1.** Localización, función y estructura de las HSP

Familia	Localización	Función	Estructura
HSP110 (HSPH)	Citoplasma Núcleo	Replegamiento Disociación Degradación	Anillo hexamérico <sup>5</sup>
HSP90 (HSPC)	Citoplasma Retículo endoplásmico Mitocondria Núcleo	Plegamiento Señalización Apoptosis Respuesta inmune	Dímero <sup>6</sup>
HSP70 (HSPA)	Citoplasma Retículo endoplásmico Mitocondria Núcleo	Transporte Plegamiento	Dímero <sup>7</sup>
HSP60 (HSPD o mitocondrial)	Extracelular Citoplasma Retículo endoplásmico Mitocondria	Transporte Plegamiento Respuesta inmune Apoptosis Señalización tumoral Señalización célula-célula	Complejo oligomérico de doble anillo (heptámero o tetradecamérico). Forma un complejo con la HSP10 (HSPDE) <sup>8,9</sup>
HSP40 (DNAJ)	Citoplasma Núcleo	Plegamiento Degradación Transporte Cofactor de HSP70	Dominio de unión a nucleótidos N-terminal y un dominio de unión a sustrato <sup>7</sup>
Small HSP (HSPB)	HSP10-Mitocondria	Co-chaperona de HSP60	Oligómeros <sup>10</sup>
	HSP27-Citosol, núcleo	Chaperona molecular Apoptosis	
TRiC (CCT o citosólica)	Citosol	Plegamiento Previene la agregación de aprox. 10% del proteoma	Hexadecámero, dos anillos antiparalelos de ocho subunidades paralogas <sup>11</sup>

Clasificación de las HSP con base en su peso molecular y al símbolo genético asignado por la HUGO-GNC (de sus siglas en inglés: Human Genome Organisation Gene Nomenclature Committee).



Foto: Peseú/Andrea Pasquadio

superficie o al medio extracelular cuando la célula se encuentra en condiciones de estrés. Bajo estas condiciones, las HSP actúan principalmente como una señal de alerta del sistema inmunitario<sup>28-30</sup>.

#### LAS HSP EN EL SISTEMA INMUNE

Dentro de las funciones que realizan las HSP está la que se asocia al sistema inmunológico, donde actúan como un indicador para evitar la propagación del daño. Se ha identificado a las proteínas HSP27, Grp78, HSP60, HSP70, Grp94 o HSP90 en la superficie celular y en el fluido extracelular de pacientes en condiciones patológicas. Se sugiere que el mecanismo de translocación o la vía secretora de las HSP a las membranas o a la circulación puede ser a través de vesículas; sin embargo, no se conoce a detalle y es motivo de investigación<sup>31</sup>. En este contexto, se ha sugerido que las HSP actúan como “moléculas de señalización” o “moléculas inmunomoduladoras” alertando y activando al sistema inmunológico innato y adaptativo durante el proceso inflamatorio en enfermedades infecciosas causadas por virus o bacterias, o incluso en algunas alteraciones como el cáncer<sup>32,33</sup>.

Se ha descrito que la HSP60, HSP70, HSP90, GP96 (HSP90B1, HSPC4) y la calreticulina (una

HSP de retículo endoplásmico de 46 kDa) actúan como activadores del sistema inmune innato que inducen la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) o interleucinas (IL-1, 6 y 12)<sup>34</sup>, así como la activación de los receptores tipo Toll (TLR, Toll-like receptor) 4 y 2<sup>35</sup>. Específicamente, la actividad de HSP60 se ha asociado con la activación de los linfocitos-T citotóxicos<sup>36</sup>; así como a los receptores CD14, CD40 y TLR<sup>37</sup>. A estas HSP que participan en el sistema inmunológico se les ha denominado como “chaperocinas”, ya que además de presentar la función de chaperona pueden activar el mecanismo para la producción de citocinas<sup>38</sup>.

#### FORMACIÓN DE COMPLEJOS HSP-PÉPTIDOS EN EL SISTEMA INMUNE

Diversos estudios han demostrado que las HSP forman complejos con péptidos derivados de partículas antigénicas virales o bacterianas, provenientes de células infectadas o de células bacterianas completas<sup>39,40</sup>. Estos péptidos se generan por dos vías, la endocítica o exógena y la citosólica o endógena.

En la vía exógena, los antígenos se adhieren a la membrana de los macrófagos, donde son fagocitados y procesados por enzimas endosomales y lisoso-

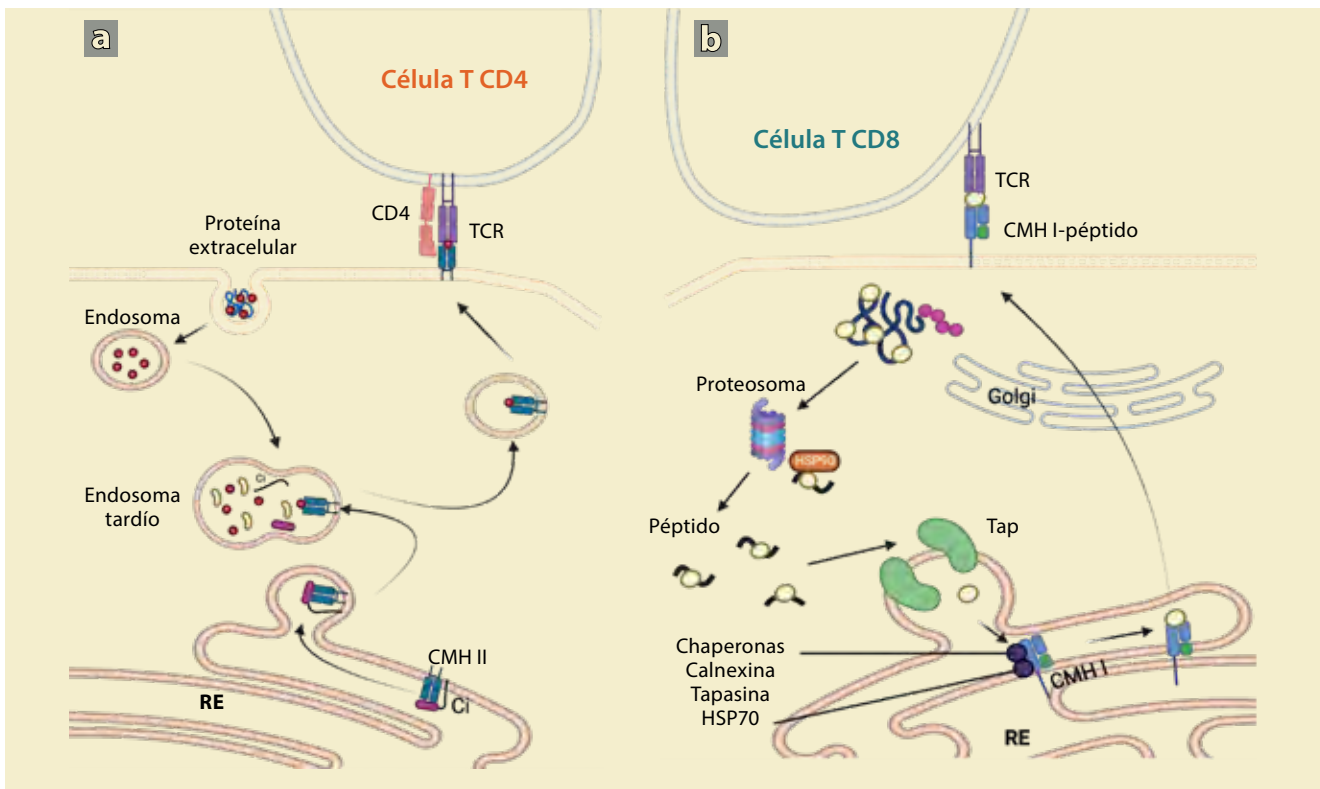


Figura 1. a) Vía exógena o endocítica

El antígeno es reconocido y endocitado por el receptor de células T (TCR). En el endosoma, el antígeno es procesado por proteasas y enzimas lisosomales para la generación de péptidos de 13-18 aminoácidos. El MHC II es transportado por vesículas hasta el endosoma tardío donde es liberado de la cadena invariable para unirse a los péptidos proteicos. La vesícula con el complejo MHC II-péptido se fusiona con la membrana plasmática y el complejo queda expuesto hacia el exterior de la célula. RE = retículo endoplásmico; Ci = Cadena invariable. b) Vía endógena o citosólica. Los antígenos son procesados por el proteosoma generando péptidos de entre 8 y 16 aminoácidos. Los péptidos son reconocidos por la HSP90 y transportados hasta el retículo endoplásmico donde son translocados por la proteína TAP. En el interior del retículo, el péptido se une al complejo PLC y al MHC I. Una vez formado el complejo MHC I-péptido, las HSP se liberan y el complejo se dirige a la superficie celular donde los péptidos se presentan a los linfocitos CD8+ generando la respuesta inmunitaria. Modificado de: McCarthy MK, Weinberg JB, 2015<sup>41</sup>.

males. Los péptidos generados son reconocidos por el complejo principal de histocompatibilidad clase II (*major histocompatibility complex type II*, MHC II) y dirigidos a la membrana celular para ser presentados a los linfocitos T CD4+ (figura 1a). Por otro lado, los antígenos endógenos (proteínas víricas sintetizadas dentro de la célula), se procesan por el proteosoma o inmunoproteosoma por la vía citosólica, generando péptidos de entre 8 y 16 aminoácidos que son reconocidos por el complejo principal de histocompatibilidad clase I (*major histocompatibility complex type I*, MHC I)<sup>41</sup>. Estos péptidos, los generados por el proteosoma, son transportados al

retículo endoplásmico por la proteína TAP (transportador asociado con la presentación de antígeno) donde se unen al MHC I / PLC (*peptide-loading complex* o complejo de carga del péptido), el cual está formado por chaperonas como la calreticulina, tapasina, calnexina y la enzima ERp57. Se ha descrito que la HSP90 interacciona con el proteosoma para proteger a los péptidos recién generados<sup>42</sup> y que la HSP70 se asocia con la proteína TAP, lo que promueve su función<sup>43</sup> (figura 1b).

Una vez que el péptido es reconocido por el MHC I, las chaperonas del complejo PLC se liberan y el MHC I-péptido se dirige hacia la superficie

celular donde el péptido se presenta a los linfocitos CD8+. Durante este proceso, desde la liberación del péptido y hasta su presentación a las células CD8+, la actividad de las HSP resulta indispensable, ya que los péptidos antigénicos no pueden permanecer libres en un ambiente acuoso sin ser degradados.

En la vía exógena, la formación del complejo HSP-péptido permite a las HSP70, HSP90, GP96 y calreticulina asociarse con las células presentadoras de antígenos a través del receptor CD91 (también llamado receptor alfa 2-macroglobulina), internalizarse y coadyuvar en el incremento en la presentación de antígenos a los linfocitos CD4+ y CD8+ para promover la respuesta inmune; sin embargo, la inmunogenicidad se anula al disociarse el complejo HSP-péptido<sup>40,44</sup>, lo que significa que las HSP o los péptidos no presentan efecto inmunogénico per se.

La sobreexpresión de las HSP durante procesos infecciosos ha sido de interés para su estudio como blancos terapéuticos o marcadores de daño celular en la regulación de la respuesta inmune. Se han utilizado proteínas purificadas o péptidos sintéticos de la HSP60 y HSP70 para estimular a las células T y NK. En este sentido, se han administrado de forma exógena péptidos dnaJPI derivados de HSP-dnJ (una HSP bacteriana homóloga de la HSP40 humana) como inmunoterapia en pacientes con artritis reumatoide. El tratamiento despertó diversas respuestas inmunes y cambios en la función proinflamatoria y reguladora de las células T, se incrementó la producción de IL-4, IL-10 y disminuyó la expresión de IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ <sup>45,46</sup>. Los resultados del tratamiento sugieren una tendencia hacia la eficacia en la aplicación clínica, ya que la susceptibilidad al tratamiento se basa en la coexpresión de moléculas que puedan contribuir a disminuir la baja respuesta de la inmunidad adaptativa.

### LAS HSP Y LAS INFECCIONES VIRALES

Las HSP tienen una participación diferencial en función de cómo se llevan a cabo los procesos moleculares en una infección. Se ha descrito que las HSP se secretan al medio extracelular en condiciones patológicas donde presentan actividad inmunomoduladora e inducen la activación de macrófagos, la respuesta inmune y antiinflamatoria, así como

la regulación de la apoptosis y procesos de comunicación celular<sup>30</sup>. Además de estar involucradas en la internalización, replicación, transcripción y expresión génica viral, la HSP60, HSP70 y HSP90 actúan como proteínas hospederas, colaboran con el plegamiento de proteínas virales, favorecen la propagación y la eficacia de la infección<sup>47,48</sup>, así como la activación de los macrófagos<sup>49</sup>. De ahí la importancia de su localización cuando se detecta la infección viral.

De manera particular, se ha descrito que la HSP60 tiene una función importante en la vía del inflammasoma, en la síntesis y liberación de proteínas pro y antiinflamatorias como p53, interleucinas y el factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ <sup>50-52</sup>; interacciona con la proteína HBx del virus de la hepatitis B, la cual es esencial para su replicación y la persistencia de la infección<sup>53</sup>. De igual forma, la HSP90 participa regulando la replicación del virus de la hepatitis C y del virus de la influenza, donde también tienen una función la HSP40 y la HSP70<sup>54,55</sup>.

Con base en las diferentes actividades antivirales y proinfección de las HSP, se ha sugerido que estas pueden tener una participación importante en la enfermedad del COVID-19, causada por el virus del SARS-CoV-2 (del inglés: *severe acute respiratory syndrome (SARS)-like coronavirus*). La infección por este tipo de coronavirus ocasiona un daño severo a nivel respiratorio, corazón, hígado, riñones, cerebro, sistema nervioso y gástrico<sup>56</sup>. La infección viral inicia cuando la proteína espiga (o *spike*) del SARS-CoV-2 reconoce como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie celular, donde por vía endosomal o fusión con la membrana celular, inyecta su genoma al citoplasma para iniciar la replicación y la formación de los viriones que son liberados por exocitosis para mantener la progresión de la infección<sup>57</sup>.

El virus del SARS-CoV-2 presenta cuatro proteínas estructurales principales: la *spike* (o de espiga), las de membrana, las de envoltura y las de la nucleocápside; además de otras accesorias como ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9 y ORF1<sup>57</sup>. Mediante análisis bioinformático (Immune Epitope Database and Analysis Resource), Marino Gamazza et al. (2020) compararon la secuencia de

**Tabla 2.** Aminoácidos con potencial inmunogénico/antigénico con el SARS-CoV-2

Proteína	Epítoto viral	UniProt
Heat shock 70 kDa protein 13 (Microsomal stress-70 protein ATPase core)	3543- <b>TILGSA</b> -3548	P48723
Heat shock 70 kDa protein 4 (Heat shock 70-related protein APG-2)	5221- <b>LPYPDP</b> -5226	P34932
Heat shock 70 kDa protein 4L (Heat shock 70-related protein APG-1, Osmotic stress protein 94)	618- <b>GTVYEK</b> -623	O95757
60 kDa heat shock protein (Mitochondrial, Hsp60)	1205- <b>EIPKEE</b> -1210	P10809
Heat shock 40 kDa protein 1 (DnaJ homolog subfamily B member 1)	632- <b>EEKFKE</b> -637	P25685
DnaJ homolog subfamily C member 25	1144- <b>LLAPLL</b> -1149	Q9H1X3
DnaJ homolog subfamily B member 2	72- <b>GLTGTG</b> -77	P25686
DnaJ homolog subfamily C member 9 (HDJC9)	5481- <b>VLSBRE</b> -5486	Q8WXX5
DnaJ homolog subfamily C member 14	6057- <b>DFSRVS</b> -6062	Q6Y2X3
Alpha-crystallin A chain (Heat shock protein beta-4, HspB4)	6752- <b>DDFVEI</b> -6757	P02489
Heat shock protein HSP 90-beta	370- <b>KDKKKK</b> -375	P08238
Sacsin, (DnaJ homolog subfamily C member 29, DNAJC29)	3531- <b>LKELLQN</b> -3537	Q9NZJ4
FK506-binding protein-like (WAF-1/CIP1 stabilizing protein 39, WISp39)	88- <b>LVAELEG</b> -94	Q9UIM3
Stress-responsive DNAJB4 (Hsp40)-interacting membrane protein 1	48- <b>LGSPLSL</b> -54	Q6ZPB5

Datos publicados en: Lucchese G, Flöel A, 2020<sup>58</sup>.

aminoácidos de las proteínas de SARS-CoV-2 con 20,365 proteínas de humano. Los resultados demostraron que diferentes HSP, que corresponden a proteínas de la familia de la HSP70, HSP60, HSP40 y HSP90, comparten un segmento de seis aminoácidos con potencial inmunogénico/antigénico con el SARS-CoV-2 y que estos hexapéptidos corresponden a los epítopes inmunogénicos predichos para los linfocitos B/T<sup>58</sup> (**tabla 2**). Con estos resultados, Marino Gammazza et al. (2020) sugieren que cuando las células se encuentran en condiciones de estrés provocado por el SARS-CoV-2, se incrementa la translocación de HSP al espacio extracelular y se desencadenan diversos procesos asociados con la autoinmunidad<sup>58</sup>. Igualmente, experimentos realizados por Lucchese y Flöel (2020) demostraron que fosfoproteínas de la nucleocápside y ORF4b del SARS-CoV-2 comparten un hexapéptido con potencial inmunogénico con proteínas de la familia de HSP90 (KDKKKK) y HSP60 (EIPKEE) respectivamente, lo que “constituye el candidato ideal para obtener una respuesta autoinmune contra HSP90B,

H90B2 y HSP60, así como un potencial mecanismo patogénico de neuropatía como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2”<sup>59</sup>.

### La participación de la HSP60

Se ha mostrado que el péptido CIGB-258 (APL1 o CIGB-814) derivado de la proteína HSP60, puede inducir un efecto inmunorregulador y antiinflamatorio en pacientes con artritis reumatoide<sup>60</sup>. Se demostró también que el péptido tiene un efecto terapéutico al administrarse a pacientes con COVID-19 que se encontraban en condición crítica con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Después de 48 horas de tratamiento con CIGB-258, los pacientes mostraron una recuperación importante y una disminución significativa en los niveles de IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , granzima B y perforina, al parecer a través de la activación de los linfocitos T reguladores<sup>61</sup>.

También se han identificado concentraciones elevadas de HSP60 circulante (en plasma y suero) en diversas enfermedades, principalmente en pacientes

Estudios basados en modelado molecular del dominio de unión al receptor de la proteína espiga del SARS-CoV-2 y el dominio de unión a sustrato de la GRP78, sugieren que la proteína espiga puede presentar hasta 4 sitios de unión con la GRP78. Debido a que esta proteína es esencial para el anclaje e internalización del virus a la célula hospedera, es probable que la inhibición de esta interacción disminuya la velocidad de la infección viral. En suero de pacientes con neumonía positivos para SARS-CoV-2, se ha identificado un incremento de hasta 4 veces los niveles de la GRP78, lo que sugiere un blanco terapéutico potencial para el uso de inhibidores y moléculas con actividad antiviral para suprimir la replicación del SARS-CoV-2.

con hipertensión o enfermedades cardiovasculares<sup>23,62</sup>. En este sentido, se ha descrito a las HSP circulantes como mediadores de procesos patológicos debido a su actividad inmunogénica.

Se ha demostrado que HSP60 está involucrada en la internalización, transcripción y replicación de diferentes virus, ya que favorece el plegamiento y estabilización de las proteínas virales<sup>63</sup>. Se ha descrito que la HSP60 muestra características de DAMP (del inglés: *canonical damage-associated molecular pattern*)<sup>64</sup>, el cual participa en la activación de la respuesta inmune innata al estimular la señal inflamatoria a través de los receptores TLR y de la vía NK- $\kappa$ B, e induce la liberación de citocinas proinflamatorias y óxido nítrico<sup>28,65</sup>. Contrario a los efectos positivos descritos en las secciones anteriores, los resultados sugieren que la HSP60 podría participar en el mecanismo responsable del desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) e inflamación microvascular sistémica o fase hiperinflamatoria relacionada con la tormenta de citocinas durante el COVID-19<sup>64,66</sup>.

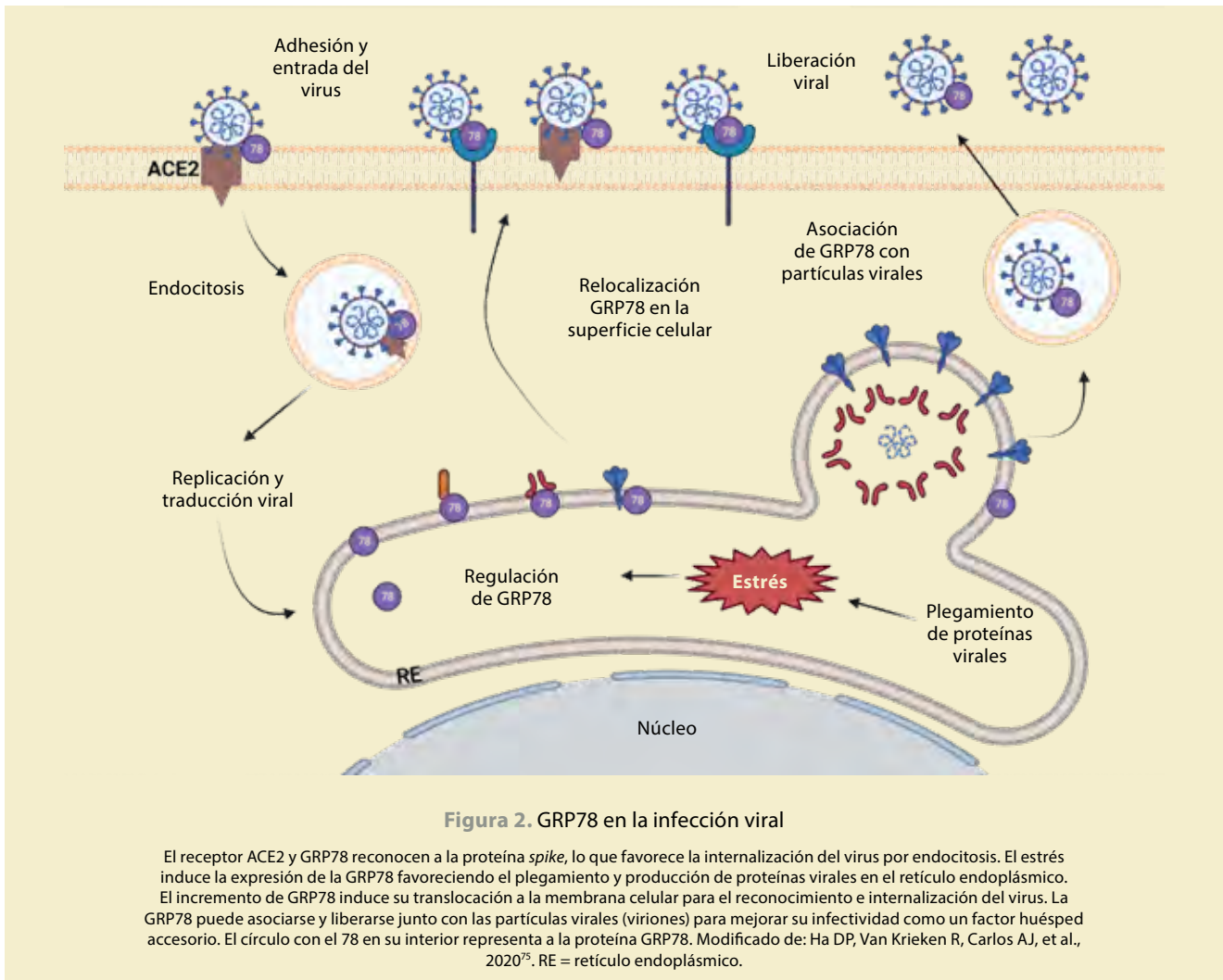
Es necesario insistir, como se comentó al inicio, que las funciones de las HSP dependen de una serie de factores, por lo que ciertas condiciones contribuyen a combatir una infección vírica, pero en otras favorecen la replicación viral.

### Las funciones de laHSP70

La HSP72 (o HSPA1A) es una proteína de la familia de las HSP70 que participa en los procesos inflamatorios en pacientes con resistencia a la insulina y diabetes. Se sugiere que la disminución en la concentración de HSP72 en pacientes con diabetes se asocia con la expresión de proteínas involucradas en la respuesta inflamatoria como JNK, TNK- $\alpha$  y NF- $\kappa$ B y, por lo tanto, a la inhibición del factor de transcripción HSF-1<sup>67,68</sup>. Se ha demostrado que la concentración de HSP72 en plasma y suero se encuentra elevada en pacientes con diabetes tipo 1 y obesos con diabetes tipo 2, por lo que HSP72 podría funcionar como un biomarcador de diabetes<sup>69</sup>.

Otra proteína de la familia de las HSP70 es la GRP78 (*glucose-regulated protein 78* o HSPA5), una chaperona molecular inducible por estrés que participa en el plegamiento de proteínas y en la translocación de polipéptidos sintetizados a través de la membrana del retículo endoplásmico<sup>70</sup>. Cuando la célula se encuentra en condiciones de estrés, incrementa la concentración de proteínas no plegadas en el retículo endoplásmico activándose la vía de señalización UPR (*unfolded protein response*) conformada por la cinasa PERK (*protein R-like ER kinase*), IRE1 (*inositol-requiring enzyme 1*) y ATF6 (*activating transcription factor 6*). El incremento de proteínas no plegadas provoca que la GRP78 se transloque a la membrana celular donde actúa como receptor de diversos virus como el SARS-CoV-2, MERS-CoV, influenza, zika o ébola, favoreciendo su internalización a la célula hospedera<sup>71-73</sup>.

En este sentido, estudios basados en modelado molecular del dominio de unión al receptor de la proteína espiga del SARS-CoV-2 y el dominio de unión a sustrato de la GRP78, sugieren que la proteína espiga puede presentar hasta cuatro sitios de unión con la GRP78. Debido a que la proteína espiga es esencial para el anclaje e internalización del virus a la célula hospedera, es probable que la inhibición de esta interacción disminuya la velocidad de la infección viral<sup>74</sup>. En suero de pacientes con neumonía positivos para SARS-CoV-2, se ha identificado un incremento de hasta cuatro veces los niveles de la GRP78, lo que sugiere un blanco terapéutico potencial para el uso de inhibidores y



moléculas con actividad antiviral para suprimir la replicación del SARS-CoV-2<sup>75,77</sup> (figura 2).

Por el contrario, también se ha sugerido que, en respuesta al estrés, la HSP70 presenta actividad antiinflamatoria. La HSP70 se une al complejo NF- $\kappa$ B/I- $\kappa$ B atenuando la activación y migración de NF- $\kappa$ B al núcleo, e inhibe la tormenta de citoquinas ocasionada por el virus<sup>78</sup>. Los pacientes con COVID-19 son susceptibles de presentar síntomas graves, sobre todo aquellos con patología previa como hipertensión, obesidad, diabetes, enfermedades respiratorias o cardiovasculares<sup>79</sup>.

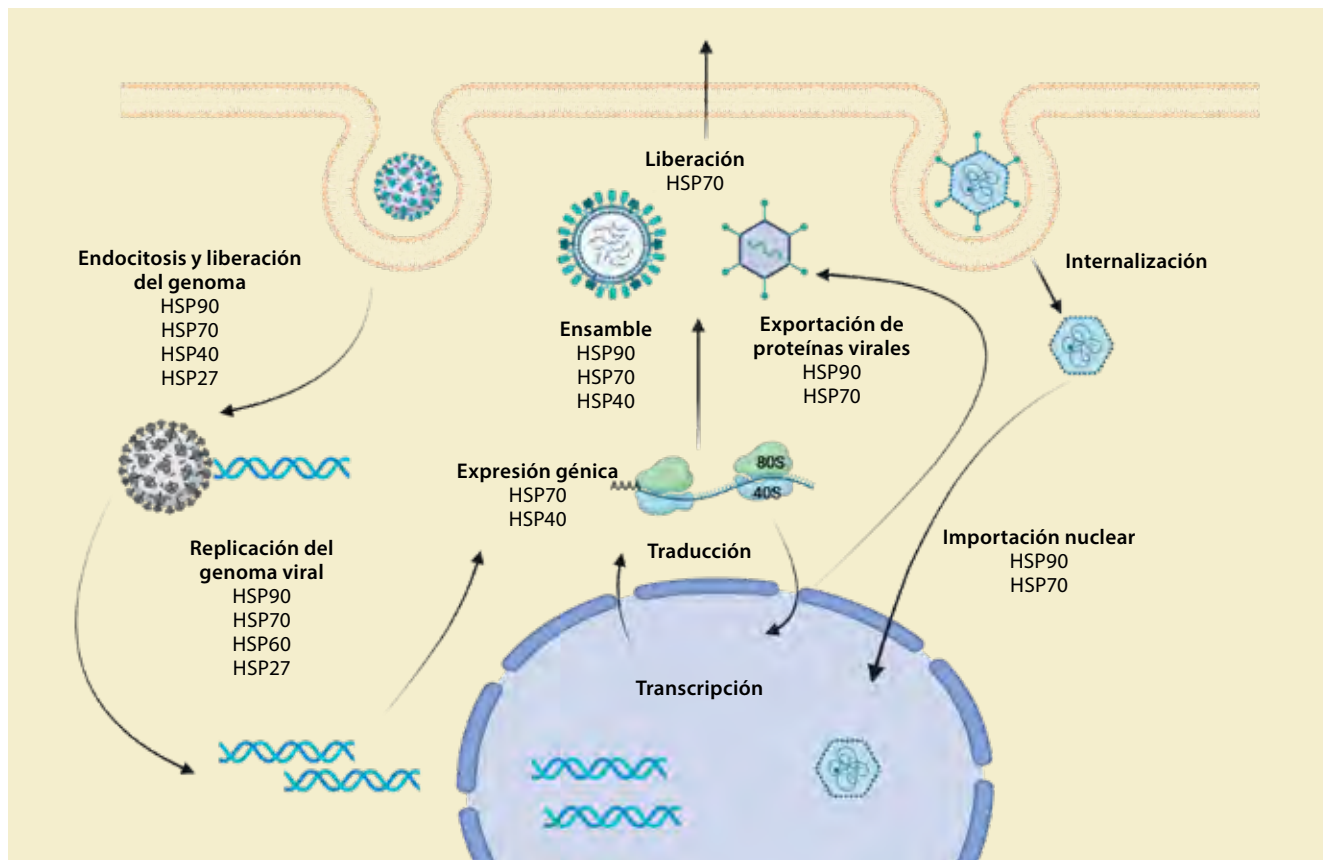
Se ha observado un decremento en la expresión de HSP70 y del factor transcripcional de choque

térmico HSF-1, principalmente en pacientes con obesidad y diabetes mellitus; esta disminución se relaciona con la activación persistente del UPR y del inflammasoma y, por lo tanto, a la producción masiva de citoquinas inflamatorias que inducen una condición conocida como fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), el cual se ha identificado en pacientes infectados con SARS-CoV-2<sup>80</sup>.

#### La HSP90 en los procesos virales

HSP90 es otra proteína chaperona que ha tomado relevancia durante la infección viral. En experimentos in vitro, Li et al. (2020) demostró que la inhibición de HSP90 afectan la replicación vírica de MERS-CoV





**Figura 3.** Participación de las HSP en el ciclo viral

Se presenta la participación de diferentes HSP en el proceso de la infección viral, interviniendo desde la entrada y liberación del genoma viral al citoplasma de la célula huésped, hasta su ensamblaje y su liberación. Modificado de: Wan Q, Song D, Li H, He ML, 2020<sup>84</sup>.

y que existe una interacción directa entre HSP90 y proteínas de la nucleocápside. Esta relación mantiene la integridad funcional y estabilidad de las proteínas víricas, lo que permite sugerir que este tipo de interacción sería una posible estrategia terapéutica, ya que el uso de inhibidores de HSP90 puede desestabilizar a las proteínas de la nucleocápside SARS-CoV-2<sup>81</sup>. A este respecto, se ha demostrado que los inhibidores de HSP90 reducen la inflamación<sup>82</sup>, lo que indica que podrían tener una función importante durante las infecciones virales asociadas con procesos inflamatorios. El uso de inhibidores de HSP90 para la actividad anticancerígena ha demostrado que tienen una efectiva distribución celular y son bien tolerados por los pacientes<sup>83</sup>, lo que sugiere que esta podría

ser una estrategia terapéutica alternativa contra la infección del coronavirus.

### CONCLUSIONES

Las HSP tienen múltiples funciones, y su actividad biológica está íntimamente ligada con su estructura, conformación oligomérica y localización intra y extracelular. A la vez, las posibles funciones en cada evento biológico dependerán específicamente de lo que las células requieren. Sobresale el papel que desempeñan en la respuesta inmune como chaperonas, lo que complementa y fortalece ante una infección, incluidas las virales, un mecanismo que coadyuva al sistema inmunológico para evitar el daño causado por estos agentes dañinos (**figura 3**).

Sin embargo, las mismas HSP pueden participar coadyuvando a propagar las infecciones virales, lo que sigue siendo motivo de estudios. En un futuro no lejano se podrá entender con mayor claridad las funciones de estas proteínas para su aplicación en la práctica médica.

### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado de manera parcial por los proyectos IN211715; IN215518 e IN200521 de la Dirección General de Apoyo al Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México y de la Facultad de Medicina, División de Investigación. Los autores agradecen al trabajo artístico de la Dra. Norma Lilia Morales García por la elaboración de las figuras para este artículo. ●

### REFERENCIAS

1. Richter K, Haslbeck M, Buchner J. The heat shock response: life on the verge of death. *Molecular Cell*. 2010;40(2):253-266.
2. Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*. 2009;14(1):105-111.
3. Chatterjee S, Burns TF. Targeting heat shock proteins in cancer: A promising therapeutic approach. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1978.
4. Mogk A, Ruder-Herreros C, Bukau B. Cellular functions and mechanisms of action of small heat shock proteins. *Annu Rev Microbiol*. 2019;73:89-110.
5. Zolkiewski M, Zhang T, Nagy M. Aggregate reactivation mediated by the Hsp100 chaperones. *Arch Biochem Biophys*. 2012;520(1):1-6.
6. Jackson SE. Hsp90: structure and function. *Top Curr Chem*. 2013;328:155-240.
7. Takakuwa JE, Nitika, Knighton LE, et al. Oligomerization of Hsp70: Current perspectives on regulation and function. *Front Mol Biosci*. 2019;6:1-7.
8. Enriquez AS, Rojo HM, Bhatt JM, et al. The human mitochondrial Hsp60 in the APO conformation forms a stable tetradecameric complex. *Cell Cycle*. 2017;16(13):1309-1319.
9. Caruso Bavisotto C, Alberti G, Vitale AM, et al. Hsp60 Post-translational modifications: Functional and pathological consequences. *Front Mol Biosci*. 2020;7:1-11.
10. Boelens WC. Structural aspects of the human small heat shock proteins related to their functional activities. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25(4):581-591.
11. Collier MP, Moreira KB, Li KH, et al. Native mass spectrometry analyses of chaperonin complex TRiC/CCT reveal subunit N-terminal processing and re-association patterns. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-15.
12. Jeffery CJ. Protein moonlighting: what is it, and why is it important? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;373(1738):1-8.
13. Molvarec A, Tamási L, Losonczy G, et al. Circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) in normal and pathological pregnancies. *Cell Stress Chaperones*. 2010;15(3):237-47.
14. Dvorakova L, Ivankova K, Krofta L, et al. Expression profile of heat shock proteins in placental tissues of patients with preterm prelabor rupture of membranes and spontaneous preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(4):10.1111/aji.12698.
15. Monreal-Flores J, Espinosa-García MT, García-Regalado A, et al. The heat shock protein 60 promotes progesterone synthesis in mitochondria of JEG-3 cells. *Reprod Biol*. 2017;17(2):154-161.
16. Olvera-Sanchez S, Espinosa-García MT, Monreal J, et al. Mitochondrial heat shock protein participates in placental steroidogenesis. *Placenta*. 2011;32(3):222-229.
17. Hromadnikova I, Dvorakova L, Kotlabova K, et al. Circulating heat shock protein mRNA profile in gestational hypertension, pre-eclampsia & foetal growth restriction. *Indian J Med Res*. 2016;144(2):229-237.
18. Álvarez-Cabrera MC, Barrientos-Galeana E, Barrera-García A, et al. Secretion of heat shock -60, -70 kD protein, IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  levels in serum of a term normal pregnancy and patients with pre-eclampsia development. *J Cell Mol Med*. 2018;22(11):5748-5752.
19. Yun CW, Kim HJ, Lim JH, et al. Heat shock proteins: Agents of cancer development and therapeutic targets in anti-cancer therapy. *Cells*. 2019;9(1):1-30.
20. Bellini S, Barutta F, Mastrocola R, et al. Heat shock proteins in vascular diabetic complications: Review and future perspective. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2-26.
21. Skórzyńska-Dziduszko KE, Kimber-Trojnar Ž, Patro-Małyśza J, et al. Heat shock proteins as a potential therapeutic target in the treatment of gestational diabetes mellitus: what we know so far. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):1-14.
22. McCarty MF. Induction of heat shock proteins may combat insulin resistance. *Med Hypotheses*. 2006;66(3):527-534.
23. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ. Heat shock proteins and cardiovascular disease. *Physiol Int*. 2018;105(1):19-37.
24. Ranek MJ, Stachowski MJ, Kirk JA, et al. The role of heat shock proteins and co-chaperones in heart failure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;373(1738):20160530.
25. Deniset JF, Pierce GN. Heat shock proteins: Mediators of atherosclerotic development. *Curr Drug Targets*. 2015;16(8):816-826.
26. Binder RJ. Heat shock protein vaccines: from bench to bedside. *Int Rev Immunol*. 2006;25(5-6):353-375.
27. Pockley AG, Henderson B. Extracellular cell stress (heat shock) proteins-immune responses and disease: an over-

- view. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1738):20160522.
28. Sedger L, Ruby J. Heat shock response to vaccinia virus infection. *J Virol.* 1994;68(7):4685-4689.
  29. De Maio A, Vazquez D. Extracellular heat shock proteins: a new location, a new function. *Shock.* 2013;40(4):239-246.
  30. Reddy VS, Madala SK, Trinath J, et al. Extracellular small heat shock proteins: exosomal biogenesis and function. *Cell Stress Chaperones.* 2018;23(3):441-454.
  31. De Maio A. Extracellular heat shock proteins, cellular export vesicles, and the Stress Observation System: a form of communication during injury, infection, and cell damage. It is never known how far a controversial finding will go! Dedicated to Ferruccio Ritossa. *Cell Stress Chaperones.* 2011;16(3):235-249.
  32. Wells AD, Malkovsky M. Heat shock proteins, tumor immunogenicity and antigen presentation: an integrated view. *Immunol Today.* 2000;21(3):129-132
  33. Wallin RP, Lundqvist A, Moré SH, et al. Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends Immunol.* 2002;23(3):130-135.
  34. Basu S, Binder RJ, Suto R, et al. Necrotic but not apoptotic cell death releases heat shock proteins, which deliver a partial maturation signal to dendritic cells and activate the NF-kappa B pathway. *Int Immunol.* 2000;12(11):1539-1546.
  35. Quintana FJ, Solomon A, Cohen IR, et al. Induction of IgG3 to LPS via Toll-like receptor 4 co-stimulation. *PLoS One.* 2008;3(10):e3509.
  36. Feng Z, Huang B, Zhang G, et al. Investigation on the effect of peptides mixture from tumor cells inducing anti-tumor specific immune response. *Sci China C Life Sci.* 2002;45(4):361-369.
  37. Pockley AG, Multhoff G. Cell stress proteins in extracellular fluids: friend or foe? *Novartis Found Symp.* 2008;291:86-95;discussion 96-100,137-140.
  38. Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nat Med.* 2000;6(4):435-442.
  39. Basta S, Stoessel R, Basler M, et al. Cross-presentation of the long-lived lymphocytic choriomeningitis virus nucleoprotein does not require neosynthesis and is enhanced via heat shock proteins. *J Immunol.* 2005;175(2):796-805.
  40. Guo QY, Yuan M, Peng J, et al. Antitumor activity of mixed heat shock protein/peptide vaccine and cyclophosphamide plus interleukin-12 in mice sarcoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011;30(1):24.
  41. McCarthy MK, Weinberg JB. The immunoproteasome and viral infection: a complex regulator of inflammation. *Front Microbiol.* 2015;29:6-21.
  42. Yamano T, Mizukami S, Murata S, et al. Hsp90-mediated assembly of the 26 S proteasome is involved in major histocompatibility complex class I antigen processing. *J Biol Chem.* 2008;283(42):28060-28065.
  43. Chen D, Androlewicz MJ. Heat shock protein 70 moderately enhances peptide binding and transport by the transporter associated with antigen processing. *Immunol Lett.* 2001;75(2):143-148.
  44. van Eden W. Immune tolerance therapies for autoimmune diseases based on heat shock protein T-cell epitopes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1738):20160531.
  45. Prakken BJ, Samodal R, Le TD, et al. Epitope-specific immunotherapy induces immune deviation of proinflammatory T cells in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(12):4228-4233.
  46. Koffeman EC, Genovese M, Amox D, et al. 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 Rheum.* 2009;60(11):3207-3216.
  47. Wyżewski Z, Gregorczyk KP, Szczepanowska J, et al. Functional role of Hsp60 as a positive regulator of human viral infection progression. *Acta Virol.* 2018;62(1):33-40.
  48. Lubkowska A, Pluta W, Strońska A, et al. Role of heat shock proteins (HSP70 and HSP90) in viral infection. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9366.
  49. Vega VL, Rodríguez-Silva M, Frey T, et al. Hsp70 translocates into the plasma membrane after stress and is released into the extracellular environment in a membrane-associated form that activates macrophages. *J Immunol.* 2008;180(6):4299-4307.
  50. Vabulas RM, Ahmad-Nejad P, da Costa C, et al. Endocytosed HSP60s use toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 to activate the toll/interleukin-1 receptor signaling pathway in innate immune cells. *J Biol Chem.* 2001;276(33):31332-31339.
  51. Swaroop S, Mahadevan A, Shankar SK, et al. HSP60 critically regulates endogenous IL-1 $\beta$  production in activated microglia by stimulating NLRP3 inflammasome pathway. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):317.
  52. Ghosh JC, Dohi T, Kang BH, Altieri DC. Hsp60 regulation of tumor cell apoptosis. *J Biol Chem.* 2008;283(8):5188-5194.
  53. Tanaka Y, Kanai F, Kawakami T, et al. Interaction of the hepatitis B virus X protein (HBx) with heat shock protein 60 enhances HBx-mediated apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;318(2):461-469.
  54. Okamoto T, Nishimura Y, Ichimura T. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by FKBP8 and Hsp90. *EMBO J.* 2006;25(20):5015-5025.
  55. Batra J, Tripathi S, Kumar A, et al. Human Heat shock protein 40 (Hsp40/DnaJB1) promotes influenza A virus replication by assisting nuclear import of viral ribonucleoproteins. *Sci Rep.* 2016;6:19063.

56. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, et al. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618.
57. Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J Mol Biol.* 2021;433(2):166725.
58. Marino Gammazza A, Légaré S, Lo Bosco G, et al. Human molecular chaperones share with SARS-CoV-2 antigenic epitopes potentially capable of eliciting autoimmunity against endothelial cells: possible role of molecular mimicry in COVID-19. *Cell Stress Chaperones.* 2020;25(5):737-741.
59. Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress Chaperones.* 2020;25(5):731-735.
60. Del Carmen Domínguez M, Cabrales A, Lorenzo N, et al. Biodistribution and pharmacokinetic profiles of an altered peptide ligand derived from heat-shock proteins 60 in Lewis rats. *Cell Stress Chaperones.* 2020;25(1):133-140.
61. Hernandez-Cedeño M, Venegas-Rodríguez R, Peña-Ruiz R, et al. CIGB-258, a peptide derived from human heat-shock protein 60, decreases hyperinflammation in COVID-19 patients. *Cell Stress Chaperones.* 2021;26(3):515-525.
62. Qu B, Jia Y, Liu Y, et al. The detection and role of heat shock protein 70 in various nondisease conditions and disease conditions: a literature review. *Cell Stress Chaperones.* 2015;20(6):885-892.
63. Wan Q, Song D, Li H, et al. Stress proteins: the biological functions in virus infection, present and challenges for target-based antiviral drug development. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):125.
64. Jakovac H. COVID-19 and hypertension: is the HSP60 culprit for the severe course and worse outcome? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;319(4):H793-H796.
65. Tian J, Guo X, Liu XM, et al. Extracellular HSP60 induces inflammation through activating and up-regulating TLRs in cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2013;98(3):391-401.
66. Romagnoli S, Peris A, De Gaudio AR, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: from the bench to the bedside. *Physiol Rev.* 2020;100(4):1455-1466.
67. Krause M, Keane K, Rodrigues-Krause J, et al. Elevated levels of extracellular heat-shock protein 72 (eHSP72) are positively correlated with insulin resistance in vivo and cause pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and death in vitro. *Clin Sci (Lond).* 2014;126(10):739-752.
68. Chung J, Nguyen AK, Henstridge DC, et al. HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(5):1739-1744.
69. Rodrigues-Krause J, Krause M, O'Hagan C, et al. Divergence of intracellular and extracellular HSP72 in type 2 diabetes: does fat matter? *Cell Stress Chaperones.* 2012;17(3):293-302.
70. Pobre KFR, Poet GJ, Hendershot LM. The endoplasmic reticulum (ER) chaperone BiP is a master regulator of ER functions: getting by with a little help from ERdj friends. *J Biol Chem.* 2019;294:2098-2108.
71. Chu H, Chan CM, Zhang X, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus and bat coronavirus HKU9 both can utilize GRP78 for attachment onto host cells. *J Biol Chem.* 2018;293:11709-11726.
72. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elfiky AA. GRP78: A cell's response to stress. *Life Sci.* 2019;226:156-163.
73. Sabirli R, Koseler A, Goren T, et al. High GRP78 levels in Covid-19 infection: A case-control study. *Life Sci.* 2021;265:118781.
74. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elshahat ME, Elfiky AA. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *J Infect.* 2020;80(5):554-562.
75. Ha DP, Van Krieken R, Carlos AJ, et al. The stress-inducible molecular chaperone GRP78 as potential therapeutic target for coronavirus infection. *J Infect.* 2020;81(3):452-482.
76. Palmeira A, Sousa E, Kösel A, et al. Preliminary virtual screening studies to identify GRP78 inhibitors which may interfere with SARS-CoV-2 infection. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(6):132.
77. Rayner JO, Roberts RA, Kim J et al. AR12 (OSU-03012) suppresses GRP78 expression and inhibits SARS-CoV-2 replication. *Biochem Pharmacol.* 2020;182:114227.
78. Chen HW, Kuo HT, Wang SJ et al. In vivo heat shock protein assembles with septic liver NF-kappaB/I-kappaB complex regulating NF-kappaB activity. *Shock.* 2005;24(3):232-238.
79. Zheng F, Liao C, Fan QH, et al. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci.* 2020;40(2):275-280.
80. Heck TG, Scomazzon SP, Nunes PR, et al. Acute exercise boosts cell proliferation and the heat shock response in lymphocytes: correlation with cytokine production and extracellular-to-intracellular HSP70 ratio. *Cell Stress Chaperones.* 2017;22(2):271-291.
81. Li C, Chu H, Liu X, et al. Human coronavirus dependency on host heat shock protein 90 reveals an antiviral target. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2663-2672.
82. Kim JM, Lee DH, Kim JS, et al. 5,7-dihydroxy-3,4,6-trimethoxyflavone inhibits the inflammatory effects induced by *Bacteroides fragilis* enterotoxin via dissociating the complex of heat shock protein 90 and I kappaB alpha and I kappaB kinase-gamma in intestinal epithelial cell culture. *Clin Exp Immunol.* 2009;155(3):541-551.
83. Geller R, Taguwa S, Frydman J. Broad action of Hsp90 as a host chaperone required for viral replication. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(3):698-706.
84. Wan Q, Song D, Li H, He ML. Stress proteins: the biological functions in virus infection, present and challenges for target-based antiviral drug development. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):125.