

## Isı Şoku (Stres) Proteinleri ve İmmünoloji

Dr.Orhan SEZGİN'  
Doç. Dr. Olcay A YDIN TUĞ "

Ökaryot ve prokaryot hücreler, ani ısı artışına maruz kaldıklarında ısı şoku proteinleri [Heat Shock Proteins (HSP)] olarak adlandırılan proteinler sentezlenir (1-5). Filogenetik olarak hem fonksiyon hem yapı bakımından çok iyi korunmuş ve doğada çok yaygın olarak bulunan bu proteinlerin artık bütün canlılarda sentezlenebildiği anlaşılmıştır. Hücrelerde zaten mevcut oldukları ve sadece ısı şokuna karşı değil, hücreye yönelik değişik saldırılara cevap olarak üretimlerinin hızlandığı gösterildiğinden "Stress Proteinleri" (SP) olarak adlandırılmaları daha uygun görülmüştür (1-5).

Stres proteinleri, pek çok patojenik ajanın konakta immün yanıtı sebep olan başlıca antijenlerdendir (1,11). Stress proteinlerine karşı gelişen immün yanıtlar ileri derecede kros-reaktif olup anti-self reaksiyona bile yolaçabılır. Bir tür T hücre tipinin hem yabancı hem self SP'ni tanıyabildiği gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerin, enfekte, transforme veya herhangi bir şekilde strese maruz kalmış kendi hücrelerinden arınmak için self-stress protein determinantlarına karşı immün cevap verebilme kapasitelerini kullanabilecekleri ileri sürülmektedir (1-3). İşte bu anti-self kapasiteyi düzenleme-deki bozuklukların, bazı otoimmün hastalıklara yol açabileceği düşünülmektedir (2). Stress proteinleri immün cevap hedefi olmak yanısıra antijen sunulmasında da önemli rol oynayabilirler (1-5).

Bu makalenin amacı son yıllarda üzerinde çok araştırma yapılan ve her geçen gün kendileriyle ilgili yeni bazı fonksiyonların literatüre eklendiği SP hakkında klasik bilgiler yanısıra yeni çalışmaların sonuçlarını aktarmak ve özellikle otoimmün hastalıklardaki yerleri üzerinde durmaktır.

### Stress Protein Aileleri

Stress proteinleri, molekül ağırlıklarına göre "aile" olarak adlandırılan bazı altgruplara ayrılırlar (Tablo 1) (2-5). Bir ailenin üyeleri sadece büyüklük yönünden değil başka bazı özellikleriyle de benzeşirler. HSP60

Tablo 1. Molekül ağırlıklarına göre ayrılan HSP ailesi

Aile	Başlıca Üyeleri
HSP 90	HSP 90, HSP 83
HSP 70	HSP 70, BIP, grp 78
HSP 60	HSP 60, HSP 65, groEL
Ubiquitin	Ubiquitin, HSP20, HSP 28

ve HSP70 aileleri, ister bakteri, ister küf, ister bitki veya hayvan hücresinde olsun benzer fonksiyonlar görülür ve amino asit sıralanmaları %50'nin üstünde benzerlik gösterir (2,3).

### Stress Proteinlerinin Fizyolojik Fonksiyonları

Stress proteinlerinin önemi, diğer proteinlerle ilişkiye girip onların fonksiyon ve kaderlerini değiştirebilme özelliklerine dayanır. Bu proteinlerin bazı fonksiyonel özellikleri aşağıda sıralanmıştır;

1. HSP90, steroid reseptörlerine bağlanarak, steroid hormonlar bağlanıncaya kadar, steroid reseptörlerin nükleer DNA'ya bağlanmasını engeller. Böylece steroid reseptörler ile DNA arasında zamanından önce oluşacak bir etkileşimi önlemiş olur (2-5).

2. HSP60 ve HSP70 ailelerinin bireyleri, intrasellüler polipeptidlerin katlanma, açılma ve translokasyonunda olduğu kadar oligomerik protein komplekslerin toplanıp birleşme ya da ayrılmalarında da önemli rol oynar. Bu grup SP, sitoplazmik proteinleri açarak mitokondri, kloroplast veya endoplazmik retiküluma taşır ve bu kompartmanların içinde tekrar katlanmalarını ve gerekiyorsa oligomerik kompleksler halinde birleşmelerini sağlarlar. Bu fonksiyon için verilebilecek en güzel örnek HSP70 ailesinden olan Ağır Zincir Bağlayıcı Protein'dir (2,5). Bu protein, endoplazmik retikülum içinde, immün globullin (Ig) hafif zinciriyle birleşme

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji BD, ANKARA

oluncaya kadar Ig ağır zincirine bağlı olarak kalır. Böylece, ağır zincirlerin prematür bir şekilde kendi aralarında birleşmesini engeller. Hafif zincir yokluğunda, devamlı olarak ağır zincire bağlı kalarak onu endoplazmik retikülüm içinde tutar.

3. HSP70 ailesi, açılmış proteinleri yakalayıp parçalanmaya hazır hale getirir. Düşük molekül ağırlıklı HSP olan ubiquitin'in protein parçalanmasında bizzat rol aldığı bildirilmiştir (12).

### Stress Cevabının Özellikleri

Stress proteinlerinin fizyolojik fonksiyonları hücre ısı şokuna maruz kaldığında daha önemli hale geçer. Stress proteinlerinin görevi, ısı şoku altında oligomerik komplekslerin ayrılmasını, polipeptidlerin açılmasını önlemek ya da tersine çevirmektir. Tekrar katlanma imkansız hale gelmişse, SP denature olmuş proteinlerin atılmasını hızlandırır. Hücre içinde denatüre proteinlerin varlığı SP'nin yapımını uyarır (13).

Schistosoma, malarla, trypanosoma ve Leishmania gibi patojenler, 25°C'lik poikilotermik vektörden 37°C'deki konakçıya geçerken ani ısı değişikliğine maruz kalırlar. Bu ani ısı değişikliği SP sentezine yol açarak patojen organizmaların ortama uyumunda rol oynar

Isı şoku dışında SP yapımını uyarıcı diğer etkenler Tablo 2'de özetlenmiştir. Mikrobiyal patojenler konakçı fagositlerinin yarattığı stressten kendilerini korumak için SP'nin sentezini hızlandırır. Hücre içi patojen olan Salmonella typhimurium önceden H2O2 ile muamele edildiğinde, SP'i artmış ve bu durum onu daha yüksek ve öldürücü doz H2O2 etkisinden korumuştur (2). Genel olarak yüksek dozda SP üreten mutantların ısı ve oksidan ajanlara ileri derecede dirençli olduğu, buna karşılık SP'ne ait genlerinde bozukluklar olan mutantlarda aktive makrofajların öldürücü etkisine ileri derecede hassasiyet olduğu gösterilmiştir (2).

Stress proteinlerinin en ilginç tarafı, konakçı cevabında da SP'nin yeri olmasıdır. Fagositler, başlıca reaktif oksijen metabolitleri olmak üzere, kendi ürettikleri zararlı maddelerden kendilerini korumak için SP'nin sentezinden faydalanırlar. Fagositoz ve oksidatif patlamaya yol açan fizyolojik uyarıların SP'nin sentezine yol açtığı gösterilmiştir (2). Çeşitli vira! patojenlerle infek-

Tablo 2. Yüksek ısı dışında stres proteini sentezine neden olan faktörler

- Anoksi
- Oksitleyici ajanlar
- Viral infeksiyonlar (hücresinin enfekte edilmesi)
- Ağır metaller
- 6-interferon stimülasyonu
- Glukoz yoksunluğu

siyonu takiben memeli hücrelerinde SP'nin sentezi artar. HSP70 ailesinin hücresele onkojenlerle de ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Intraselüler bakteri ve protozoonlarla enfekte hücrelerindeki SP'nin durumu henüz çok iyi bilinmemektedir.

### Stress Proteinleri ve İmmün Yanıt

Protein sentezinde, SP'nin oynadığı "şaperon" rolünden yukarıda bahsedildi, interlökin ve mitojenlerle lenfosit ve makrofaj aktivasyonu sırasında oluşan değişik polipeptidler mRNA ve protein düzeyinde SP'nin artmasına yolaçar (14). HSP70 ailesinden olan ağır zincir bağlayıcı proteinin Ig molekülünün oluşmasındaki rolü buna güzel bir örnektir.

Bazı SP genleri majör histokompatibilite kompleksi (MHC) içinde yer almaktadır (15). Sıçanlarda HSP70 ailesini kodlayan genlerin MHC lokusunda kompleman komponentleri ile tümör nekrozis faktör (TNF) arasında ve MHC III genlerine yakın olarak oturduğu gözlenmiştir (16).

Hedef hücrelerin 42°C'ye maruz bırakılmaları TNF ile lizise direnci arttırmıştır (2). Sikloheksimid gibi bir protein sentez blokörü eklendiğinde direncin kaybolması olayın protein sentezi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Subletal dozda uyarılarla SP'nin indüklenmesi nasıl daha sonraki letal doz uyarılara karşı koruyuculuk sağlıyorsa, TNF ya da gama interferon uyarıları da natural killer hücreler ve lenfokinle uyarılmış killer hücrelerin yapacağı saldırıya karşı hedef hücre direncini arttırmıştır (1).

Ubiquitin'in, lenfosit-high endotelial venül ilişkisinde rolü olan lenfosit reseptörlerinden birinin yapısında yer aldığı ve böylece lenfosit trafiğinde de SP'nin rolü olabileceği ileri sürülmüştür (2).

Stress proteinlerinin, özellikle de HSP60 ve HSP70 ailelerinin, diğer proteinlerin açılması, taşınması, parçalanması ve katlanmasındaki rolleri, SP'nin antijen işleme ve sunmada rolleri olabileceğini düşündürmekte ve bu konuda araştırmalar yapılmaktadır (1-3).

### Stress Proteinlerinin Antijenitesi

Virüs ile transforme edilmiş ya da kimyasal olarak oluşturulmuş tümör hücrelerinde SP'nin arttığı gözlenmiştir (1,2). Bu hücrelerin tanınip red edilmesinde SP'nin, özellikle de HSP90 ailesinin rolü olabileceği düşünülmektedir (2).

Stress proteinlerinin pek çok patojende majör antijen olduğu artık bilinmektedir (1-11). Ökaryot hücrelerde, in vitro viral infeksiyonu takiben çeşitli SP'nin arttığı gözlenmiştir (Tablo 3). Daha önce de belirtildiği gibi, konağın patojene uyguladığı stress, patojende SP'nin yapımını arttırmakta ve böylece belki de çok bol

Tablo 3. Ökaryot hücrelerde HSP sentezine yol açan virüsler

- Paromiksovirüsler
- Adenovirüsler
- Herpesvirüsler
- Paponavirüsler
- Alfavirüsler
- Rabdovirüsler

Tablo 4. Hasta serumlarında HSP65 (HSP ailesine)'e karşı antikor saptanan hastalıklar

- Q Humması
- Lejyoner hastalığı
- Sittiliz
- Lyme Hastalığı
- Trahom
- Tüberküloz
- Lepra

Tablo 5. Hasta serumlarında HSP 70'e karşı antikor saptanan hastalıklar

- Malarya
- Trypanosomiasis
- Leishmaniasis
- Schistosomiasis
- Brugiasis
- Onchocercasis
- Tüberküloz
- Lepra

\* Malarya ve Tripanosomiasis te HSP 90'da antijenik hedef olabilmektedir.

hale geldiklerinden, SP, immün repertuarı tetikleyen başlıca antijen konumuna geçmektedir. Pek çok helmint, protozoa ve bakteri infeksiyonunda, HSP70 ve HSP60 ailelerinin üyelerine karşı antikorlar gösterilmiştir (Tablo 4,5). HSP60 ailesinin bir üyesi olan HSP65'in hemen hemen bütün bakterilerde bulunduğu düşünülmektedir (1-11).

HSP65, T hücrelerini de aktive edebilir (1,2). Özellikle tüberküloz ve leprada HSP65'e spesifik T hücreleri tanımlanmıştır. Mycobacterium tuberculosis ile immunize edilmiş farelerde M. tuberculosis'e karşı gelişen T hücrelerinin %10-20'sinin HSP65'e spesifik olduğu gösterilmiştir (1-4). Ancak, hiç bir hastalık belirlisi göstermeyen, tamamen normal insanlarda da HSP65'e reaktif T hücrelerinin bulunması, HSP65'e olan immün cevabın değişik mikroorganizmalar tarafından paylaşılan ortak bir epitopa karşı olduğuna işaret etmektedir. O halde, böyle ortak bölgelere karşı gelişmiş antikor ya da T hücrelerinin gösterilmesi belli bir patojenle infek-

siyonun varlığına işaret edemez. Bir takım mikroorganizmalarla önceden geçirilmiş subklinik infeksiyonlar belli bir düzeyde ve nonspesifik karakterli ama ortak bir epitopa karşı spesifik immüniteye yol açmış olabilir. Bu tür immünitenin mikrobiyal patojenlere karşı koruma sağlayıp sağlamadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Ancak infeksiyonun erken safhasındaki direnç katkısında bulunduğu ve değişik mikroorganizmaların SP'ne karşı gelişmiş krosreaktif immünitenin, doğal immünite (innate immunity) ile spesifik immün yanıt arasındaki boşluğu doldurmada faydalı olduğu ileri sürülmektedir. Değişik mikroorganizmalara ait SP'ne tekrarlayıcı biçimde maruz kalmak, "booster" (yardımcı) etkisiyle yüksek düzeyde devam eden immünite sağlayabilir (1-4).

Patojen mikroorganizmalara yapılan SP, çeşitli infeksiyonların ortak aktivitesini oluşturarak immün yanıt için ortak bir hedef teşkil edebilir. Böylece bir patojen tarafından yapılan SP'ne karşı gelişen immünite, ilgisiz bir başka patojene karşı koruyuculuk sağlayabilir. Bu düşünce tarzı bazı patojenlerle olan Enfeksiyonlarda, infekte kişilerin neden sadece bir kısmının aşikar klinik hastalık gösterdiğini açıklayabilir. O halde, bakteriyel SP, sınırlı derecede olmakla birlikte, geniş bir dizi patojene karşı etkin olabilecek aşuların oluşturulmasında önemli olabilirler.

İster doğal infeksiyon ister aşılama ile olsun filogenetik olarak iyi korunmuş protein antijenlere karşı immünizasyonun olumsuz etkileri olabileceğini de unutmamak gerekir. Patojenlerin oluşturduğu SP ile konağın ürettiği SP arasındaki yakın yapısal benzerlik nedeniyle konak, patojen proteinlerin yabancı olduğunu farketmeyebilir ya da daha kötüsü bir patojene ait SP'ne devamlı olarak maruz kalış self-toleransı kırarak otoimmün reaksiyonu başlatabilir. Bu şekilde konakçının kendi SP'ne ve krosreaksiyon veren diğer yapılarına karşı otoimmün cevap ortaya çıkabilir (18,21).

### Otoimmün Hastalıklarda Stress Proteinleri

Bazı otoimmün hastalıklarda, SP'ne karşı yüksek düzeyde otoantikor saptanmış ancak önemleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (Tablo 6) (1-4,17). Stress proteinlerinin genel olarak hücre içinde bulunduğu düşünülmekteyse de stress altında kalan bazı hücrelerin yüzeylerinde SP'ni gösterebileceklerine dair kanıtlar vardır. Bu hücreler, anti-SP antikorlar için hedef teşkil ederek diğer otoimmün reaksiyonları tetikleyebilirler. Stress proteinlerinin hem ekzojen patojenlerde hem de endojen memeli organizmasında bulunması ve inflamasyon gibi stress hallerinde artmaları, SP'nin otoimmünitenin tetiklenmesinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 6. Çeşitli otoimmün hastalıklarda saptanan anti-HSP antikorları

— RA	Periferik kan ve sinoviyada HSP 65'i bağlayan IgG ve IgA Ab		
— SLE	HSP 90'a karşı	IgG	Ab
	HSP 70'e karşı	IgG, IgM	Ab
	Ubiquitin'e karşı	Ab	
— AS*	HSP 90 ve HSP 60'a karşı Ab		
— Primer Sjören send.	Golgi kompleksine** karşı IgG Ab		

\* Ankilozan Spondilit

\*\* Golgi kompleksinde HSP 100 bulunmaktadır.

insan ve *M. tuberculosis* HSP65'leri arasında yaklaşık %65 benzerlik vardır. En azından 10 amino asitlik bir bölge hemen tamamen aynıdır. Bu durum HSP65'i otoimmün T hücreler için iyi bir aday haline sokmaktadır, insandaki mikobakteryal HSP'ne karşı gelişen reaksiyonlar, insan HSP homologlarına yöneliyor olabilir. Ancak herhangi bir inteksiyöz ya da otoimmün hastalığı olmayan normal bireylerde de self-HSP65 epitoplarına karşı T hücrelerinin varlığı gösterilmiştir (1-3, 18-20).

Stres (ısı, viral infeksiyon, gama interferon stimülasyonu) altında kalan konakçı hücrelerinin de HSP65'e karşı T hücre cevabında hedef rolü oynayabileceği ve self-SP'nin işlenip Class I MHC molekülleriyle birlikte T hücrelerine sunulabileceği düşünülmektedir (1).

Bu bulguların ışığı altında, SP'nin otoimmünitedeki muhtemel rolleri aşağıdaki şekilde toparlanabilir:

1. Bakteri ve insan SP'nce paylaşılan epitopları tanıyan T hücre ve antikorların hiç olmazsa bir kısmı tolerans mekanizmalarından kaçmakta ve dolayısıyla pek çok bireyde mevcut bulunmaktadır.

2. Bu T hücre ve/veya antikorlar mikrobiyal infeksiyonlar sırasında mikrobiyal SP ile karşılaşınca aktive olmaktadır.

3. Bazı stress durumları altında kalmış konak hücreleri de self-SP epitoplarını tek başına ya da MHC kompleksleriyle ilişkili olarak hücre yüzeyine çıkarabilmektedir.

4. Stres altındaki hücrelerin, ortak epitoplara karşı gelişmiş T hücreleri ve/veya antikorlarca tanınmaları otoimmün cevaba yol açmaktadır. HSP65'e karşı T hücrelerinin mutlaka insan ve bakteri arasında ortak olan epitoplara karşı gelişmesi gerekmez ve sadece mikroplara has olan SP'ne karşı gelişmiş T hücreleri de otoimmünitede rol alabilir (1-5).

Stress proteinleri ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki başlıca otoimmün hayvan modelleri ve romatoid artritte incelenmiştir. Romatoid artritli hastalarda mikobakteryal HSP 65 ve 70 ailelerine karşı antikör düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (18-22). Roma-

toid artritli hastalarda sinovyal sıvı T hücrelerinin in vitro 65-kd HSP taşıyan mikobakteryal antijen varlığında proliferasyon olduğu ve bu olayın hastalığın erken safhalarında daha belirgin olduğu bildirilmiştir (23). Monoklonal anti-65-kd mikobakteryal HSP antikorlar kullanılarak, adjuvan artritli sıçan ve romatoid artritli hastaların sinovyal membranlarında, özellikle de sinovyal hücrelerin sitoplazmalarında 65-kd mikobakteryal HSP antijenlerinin varlığı gösterilmiştir (20). Bu sonuçlar artrit hastalıklarının immünopatogenезinde 65-kd HSP ya da bir kros-reaktif molekülün rolü olabileceğini düşündürmektedir.

### Stress Proteinleri ve Gama-delta (T/5) T Hücreleri

T lenfositleri, ya a/p" ya da TÖ T hücre reseptörlerini taşırlar, T/6 T hücreleri, fonksiyon ve yerleşimlerinin özellik göstermesi ve yakın zamana kadar hangi antijenleri tanıdıklarının bilinmemesi nedeniyle üzerinde çok tartışılan hücrelerdir. Bu hücreler farede, epidermis ve barsak epitelinin başlıca lenfosit tipidir. Epidermal T/5 T hücreleri dendritik epidermal hücreler olarak adlandırılır ve keratinositlerle temas halindedirler. Büyük oranda hareketsiz olup sitolitik aktivite ve sınırlı T hücre reseptör re-aranjmanı gösterirler. Bütün bu özellikleri nedeniyle dendritik epidermal hücrelerin, değişik hücre saldırlar sonucunda ortaya çıkmış stress protein determinantları aracılığıyla, stress altındaki keratinositleri tanıdıkları ileri sürülmüştür.

T/6 T reseptörü taşıyan bir grup T lenfositin hem self hem yabancı SP'ne ait determinantları tanıma kapasitesi taşıdığı gösterilmiştir (1-3,24). T/6 reseptörü taşıyan neonatal timositlerden elde edilmiş bir dizi fare T hücre hibridinin 1/3'den fazlasının antijen eklenmediği halde spontan olarak IL-2 yaptığı ve bu IL-2 yapımının r6 reseptörünün katılımını gerektirdiği gösterilmiştir. Bu da, bu hücrelerin bizzat T hücre hibridleri yani kendi üzerlerindeki bir antijen tanıdıklarına işaret eder. Spontan olarak IL-2 oluşturan bu hiditler PPD (protein purified derivative) ve daha zayıf olmakla beraber saf-laştırılmış mikobakteryal HSP60'da IL-2 oluşturarak yanıt vermişlerdir (25). Bu bulguların yorumu, self-antijenin bir fare stress proteini olduğu ve T hücre hibritlerinin self-stress protein determinantları gösterebildiğidir.

Sonuç olarak, otoimmün hayvan modellerinden elde edilen bilgiler, bazı şartlar altında, HSP60'ın otoimmün fenomenlere zemin hazırlayabileceğini desteklemektedir. Ancak romatoid artrit HSP60 otoimmünitesinin basit bir sonucu olduğunu söylemek mümkün olmadığı gibi otoreaktif T hücrelerinin tek hedefi stress proteinleri de değildir, immunologlara düşen iş böyle otoreaktif T hücrelerinin normal immün cevabın bir parçası olarak nasıl işlev gördüklerini ve insan otoimmün hastalıklarında gerçekten bir rol oynayıp oynamadıklarını araştırmaktır.

## KAYNAKLAR

1. Young RA. Stress proteins and immunology. *Annu Rev Immunol* 1990; 8:401-20.
2. Kaufmann SHE. Heat shock proteins: immunity and immunopathology. *Immunol Today* 1990; 11:129-35.
3. Lydyard PM, vanEden W. Heat shock proteins: immunity and immunopathology. *Immunol Today* 1990; 11:228-30.
4. Winrow VR, Mclean L, Morris CJ, Blake DR. The heat shock protein response and its role in inflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:128-32.
5. Margulis BA, Zhivotovski BD, Pospelova TV, Smagina LV. Patterns of protein synthesis in various cells after extreme heat shock. *Experiment Cell Res* 1991; 219-22.
6. Latchman DS. Heat-shock proteins. *The Lancet* 1991; 337: 424.
7. Zimarino V, Wilson S, Wu C. Antibody-mediated activation of *Drosophila* heat shock factor in vitro. *Science* 1990; 249:546-8.
8. Allan B, Linseman M, MacDonald LA, Lam JS, Kropinski AM. Heat shock response of *Pseudomonas aeruginosa*. *J bacteriol* 1988 Aug; 170:2668-74.
9. Engman DM, Dragon EA, Donelson JE. Human humoral immunity to hsp 70 during *Trypanosoma cruzi* infection. *The J Immunol* 1990; 144:3987-91.
10. Kumar N, Zhao Y, Graves P, Folgar JP, Molay L, Zheng H. Human immune response directed against *Plasmodium falciparum* heat shock related proteins. *Infect Immun* May 1990; 58:1408-14.
11. Andersen JS, Jensen JS, Uldun SA, Lind K. Heat shock protein in *mycoplasma pneumoniae* shown by immunoblotting to be related to the bacterial Common Antigen. *J Infect Dis* 1990; 161:1039-40.
12. Parag HA, Raboy B, Kulka RG. *EMBO J* 1987; 6:55.
13. Anathan J, Goldberg AL, Voellmy R. *Science* 1986; 232:522-24.
14. Ming Y, Cheng F, Uirich H, Arthur LH. The mitochondrial chaperonin hsp60 is required for its own assembly, *Nature* 1990;348:455-8.
15. Milner C, Campbell RD. Structure and expression of the three MCH-llinked HSP70 genes, *immunogenetics* 1990; 32:242-51.
16. Riabowol KT, Mizzen LA, Welch WJ. Heat shock is lethal to fibroblasts microinjected with antibodies against hsp70. *Science* 1988;242:433-36.
17. Bahr GM, Yousof AM, Majeed HAM, Behbeani K. Agalactosyl IgG, antibodies to the heat shock proteins, and acute rheumatic fever. *Ann Rheum Dis* 1990; 383-6.
18. Haregewoin A, Singh B, Gupta RS, Finberg RW. A mycobacterial heat shock protein-responsive T cell clone also responds to the homologous human heat-shock protein. A possible link between infection and autoimmunity. *The J Infect Dis* 1991; 163:156-60.
19. Rook GAW, Brealey RJ, Vander Zee R, Elson CJ. Autoimmun reactions to heat shock proteins in pristane-induced arthritis. *Eur J Immunol* 1990; 20:2479-84.
20. de 'iraeff-Meeder ER, Voorhorst M, vanEden W, Schuurman HJ, Huber J, Barkley D, Maini RN. Kuis W, Rijkers GT, Zegers JM. Antibodies to the Mycobacterial 65-kd Heat-shock Protein are reactive with synovial tissue of adjuvant arthritis and osteoarthritis. *Am J Pathol Nov* 1990; 137:1013-17,
21. Lewin R. Stress proteins: Are links in disease. *Science* 1988; 240:1732-33.
22. Bernstein RM, ed. Heat-shock proteins and arthritis. *Br J Rheumatol* 1989; 28:369-73.
23. Holoshitz J, Koning F, Collgan JE. *Nature*, 1989; 339:226-9.
24. Born W, Happ MP, Dallas A. Recognition of heat shock proteins and T5 cell function. *Immunol Today* 1990; 11:40-3.
25. O'Brien RL, Happ MB, Dallas A. *Cell* 1989; 57:667-74.