

# Isı Şok Proteinleri ve Kanser

Müfide Öncel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Konya Numune Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı

*Eur J Basic Med Sci* 2012;2(1): 16-23

Received: 12.03.2012

Accepted: 23.03.2012

**Correspondence (Yazışma Adresi):**  
Müfide Öncel  
Konya Numune Hastanesi Biyokimya  
Laboratuvarı, Konya, Turkey

## Heat Shock Proteins and Cancer

### ABSTRACT

Heat shock proteins are a group of proteins in all living cells. They are synthesized due to various environmental factors, not only against high-temperature. These proteins are preserved in all prokaryotes and eukaryotes. Heat shock proteins play in part many pathological conditions such as autoimmune diseases, infectious diseases, heart diseases and cancer. Their effects on cancer development are provided by suppression of anticancer mechanisms such as apoptosis, cellular aging, activated immune system and increased metastatic gene expression. The inhibitors of heat shock proteins have been involved in the treatment of cancer due to their targeting cancer specific proteins and inhibitions of autonomous growth.

**Key words:** Heat shock proteins, cancer, apoptosis, anticancer activity

### ÖZET

Isı şok proteinleri bütün canlı hücrelerde bulunan bir grup proteindir. Sadece yüksek ısı değil birçok çevresel etkene karşı da sentezlenir. Bu proteinler bütün prokaryot ve ökaryotlarda korunmuştur. Isı şok proteinleri, otoimmun hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, kalp hastalıkları gibi birçok patolojik durumda rol oynarlar. Kanseri gelişimindeki etkileri apoptoz, hücre yaşlanması gibi anti kanser mekanizmaların baskılanması, immün sistem aktivasyonu ve metastatik genlerin ekspresyonlarının hızlandırılması gibi mekanizmalarla sağlanmaktadır. Isı şok protein inhibitörleri kansere özgü proteinleri hedef alması ve otonom büyümeyi inhibe etmesi nedeni ile kanser tedavisinde önemli bir yer tutmaya başlamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Isı şok proteinleri, kanser, apoptoz, anti kanser aktivite

## GİRİŞ

Ferruccio Ritossa 1962'de *Drosophila melanogaster*'ın tükürük salgısından yüksek ısıya bağlı bir protein sentezlendiğini gözlemlemiş, bu olayı deneysel ortamda tekrarladığında da elde ettiği bu proteinleri ısı şok proteini (İŞP) olarak isimlendirmiştir (1). Isı şok yanıtı ise bu proteinlerin hızlı gen ifadeleri ile karakterizedir. Bu proteinler klasik olarak ısı stresine yanıt olarak sentezlenirken çok geniş ısı harici faktörler ve farmakolojik ajanlara karşı da sentezlenirler. Bu yüzden stres proteini ve stres yanıtı terimleri daha uygun olacaktır (2). Bu proteinlerin moleküler ağırlıkları 7 ile 110 kDa arasındadır ve intraselüler, ekstraselüler, plazma membranı yerleşimli olabilirler. İntraselüler yerleşimli olanlar, hemen her hücrenin sitoplazma, mitokondri, çekirdek gibi kompartmanlarında bulunur (Tablo 1) (3,4).

Isı şok proteinleri hücre metabolizması kontrolünde anahtar rol oynarlar (5). İŞP90 hücre siklusu ve mitogenezin düzenlenmesinde, İŞP70 de apoptozda görev alır ve bunu da birkaç anahtar proteinle etkileşime girerek gerçekleştirir. Bu moleküler şaperonlar, ısı şoku boyunca protein kümelenmesi ve katlanmaları durumunda görev alırlar (6). Çok sayıda proteinin agregasyonu ısı şok proteinleri aracılığı ile engellenir. İŞP27,70 ve 90'ın etkisi ile denatüre proteinler tanınır ve ardından şaperonlar yardımı ile tekrar katlanmış hale getirilir (7). Proteinlerin denatürasyon ve agregasyonu apoptozu güçlü bir şekilde tetikler. İŞP'nin apoptozu engelleyici özellikleri ile güçlü antiapoptotik özellik geliştirirler ve böylece proteinlerin onarılması için zaman aralığı sağlanmış olur (8,9). İŞP'nin protein katlanmasındaki görevleri ve hücre koruyucu özellikleri, malign progresyon boyunca tümör hücrelerinin korunması ve yaşamını devam ettirmesinde büyük rol oynamaktadır (10).

### Kanserde Isı Şok Proteinlerinin Rolü

Tümör gelişimi bir dizi moleküler ve morfolojik değişiklikleri içerir. Hanahan ve Weinberg hücre fizyolojisindeki değişiklikleri 6 grupta özetlemişlerdir (11).

- 1-Büyümede kendi kendine yeterlilik
- 2-Büyüme inhibisyonuna duyarsızlık
- 3-Programlı hücre ölümünden kurtulma
- 4-Sınırsız replikatif potansiyel
- 5-Devam eden anjiogenez

### 6-Doku inazyonu ve metastaz

Isı şok proteini ekspresyonundaki artışlar sadece bu tümör gelişim aşamalarında değil, ilaca dirençli fenotip gelişiminde de rol oynar. İŞP'leri kanser gelişimindeki etkilerini yaşlanma ve apoptoz gibi anti kanser mekanizmalarının baskılanmasına neden olmalarına ilaveten, immün sistem yoluyla tümör rejeksiyonunun arttırılması ve metastatik genlerin ekspresyonlarının hızlandırılması gibi mekanizmalarla da sağlamaktadır. Diğer yandan membran aracılı İŞP ve ekstraselüler İŞP kanser immünterapisinde kullanılır (12).

Kanserde İŞP genlerinin artmış transkripsiyonu birkaç mekanizma ile açıklanabilir. Normal hücrelerde İŞP regülasyonu için temel mekanizma; tümör supresör p53 ve bununla ilişkili p63 proteinini içerir. Bu proteinler, İŞP geninin protomer bölgelerinde bulunan NF-Y transkripsiyon faktörüne bağlanarak İŞP genlerinin transkripsiyonunu baskılar (13,14). p53 mutasyonu, transformasyon boyunca genetik değişikliğe neden olur. Bu değişiklikler İŞP70'in artmış transkripsiyonuna neden olur (15-18).

Tümör hücrelerindeki İŞP'lerinin indüksiyonu, p53 protein ailesinin tümör baskılayıcı özelliğinin tersine çevrilmesine ilave olarak İŞP yolağının sinyal elemanları aracılığı ile transkripsiyonu arttırıcı etkiye sahiptir (19). İŞP yanıtı boyunca bütün İŞP genlerinin protomer bölgesinde bulunan ısı şok elementi (HSE) ile ısı şok faktörü1'in (İŞF1) etkileşimi İŞP gen ifadesinin artışına neden olur (20,21,22).

Birkaç hücre türünde İŞP70'in fazla üretilmesi ile ilgili çalışmalar, tümör gelişimine doğru giden hücrelerde İŞP70'in arttığı fikrini desteklemektedir (23). İnsan meme kanseri MCF-7 hücre kültürlerinde İŞP70'in aşırı ekspresyonunun G0/G1 fazının kısalması ile hücre çoğalmasının hızlanmasına neden olduğu bildirilmektedir (24). Bu etki, İŞP70'in fazla üretimi ile hücre siklus regülatörü olan D1 siklinin stabilizasyonunun sağlanmasına bağlı olabilir (25).

Isı şok proteini70'in azalması ile ilgili çalışmalar da İŞP'nin tümör hücreleri için önemli olduğunu gösterir. Örneğin; İŞP70 azalması çeşitli tümörlerde apoptoz benzeri hücre ölümüne neden olmaktadır (26). İŞP70'deki azalma kanser hücre kültürlerinde hızlı erken yaşlanmaya neden olmaktadır (27). Aslında hücre yaşlanma, bölünme sayısının sınırlandırılması olarak tanımlanmaktadır. Hücre yaşlanması çok kompleks bir süreç olup yalnız hücre büyümesinin durması

Tablo 1. Isı Şok Proteinleri (2)

İsim	Moleküler ağırlık (kDa)	Yerleşim yeri	Bakteriyel homoloğu	Bilinen fonksiyonu
Ubikitin	8	Sitozol/Nükleus		Lizozomal olmayan yıkım
IŞP 27	27	Sitozol/Nükleus		Moleküler şaperon, hücre korunması
Hem oksijenaz	32	ER'a bağlanır		Hemoglobinin bilirubine yıkımı
IŞP47	47	Sitoplazmada yaygın ER'a bağlanır		Oksidan ajanlara direnç
IŞP60	60	Mitokondri	Gro EL	Kollajen şaperon
IŞP70	72		Dna K	Moleküler şaperon, hücre korunması
IŞP90	90	Sitozol/Nükleus	htpG	Çeşitli ajanlara karşı hücrenin korunması
IŞP110	110	Nükleus/Sitozol	Clp ailesi	Steroid hormon aktivitesinin düzenlenmesi

ile ilişkili değildir. Hücrelerin genişlemesi, vakuolizasyonu, gen diziliminin baskılanması, çeşitli sinyal moleküllerinin salgılanması ve IŞP'nin inhibisyonu da hücre yaşlanmasına etki eder (28).

Yaşlanma süreci, apoptozun aktivasyonuna ilave olarak hücre düzeyinde kanserin ortaya çıkmasının engellenmesinde en büyük olaylardan biri gibi gözükmektedir. Aslında hücre bölünmesinin sınırlandırılması tümör büyümesinin önlenmesinde kusursuz bir yol olarak gözükmektedir ve memeli hücreleri major onkogenlerin indüklediği tümör gelişimine karşı koymak için yaşlanma ve apoptotik sürecin her ikisini de kullanıyor olabilir. Majör onkogenlerin artmış gen ifadeleri EA1 ya da myc aracılığı ile apoptozun aktivasyonu (29-31) ya da raf, fosfataz ve tensin (PTEN), Her-2, ras gibi onkogenlerle yaşlanmanın tetiklenmesi sonucu ortaya çıkıyor olabilir (32-34). Bu şartlar altında apoptoz ve yaşlanma p53 yolağının aktivasyonu ile ilgilidir (35,36). Yakın zamandaki çalışmalar IŞP70'in azalmasının, p53 ve p21'in aktivasyonu ile kanser hücrelerinin yaşlanmasına neden olduğunu düşündürmektedir. Bundan başka p21 indüksiyonu da p53'e bağlıdır. Bu veriler, kanser hücre kültürlerinde IŞP70'in endojen artmış düzeylerinin p53 yolağının kontrolünde kritik role sahip olup hücre çoğalmasına neden olduğunu göstermektedir (12).

Isı şok proteini 70 ailesinin diğer üyelerinin çeşitli kanser hücre kültürlerinde yaşlanmadan korunmada rol aldığı rapor edilmiştir (37). IŞP70-2 p53 yolağının baskılanmasında rol alıyor gibi gözükmektedir ve IŞP70-2 azalması bu kontrol mekanizmasının ortadan kalkmasına ve kusurlu bir yaşlanma sürecinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. IŞP70-2, p53 ü kontrol etmesinin yanında lizozom stabilitesi ve lizozom bağımlı apoptozise benzer bir süreci de kontrol etmektedir (38).

Düşük molekül ağırlıklı ve intraselüler yerleşimli IŞP27, birçok kanserde fazla miktarda eksprese edilmekte bundan dolayı da kanser gelişiminde rol alan faktörlerden olduğu düşünülmektedir. Küçük IŞP'lerin kanserdeki rolleri, IŞP27'nin iyi tanımlanmış anti apoptotik aktivitesinin gösterilmesi ile açıklık kazanmıştır. Apoptotik süreçte IŞP27 tarafından kontrol edilen birçok basamak vardır. Apoptozisin baskılanmasına ilave olarak IŞP27 yaşlanma programını da baskılayabilir. Aslında IŞP27'nin azalması ileri derecede fosforile olmuş p21 indüksiyonu, p53 aktivasyonuna neden olmaktadır. Diğer yandan meme epitelyum hücrelerinde IŞP27'nin fazla üretilmesi, oksidan ve genotoksik ilaçlar tarafından aktive edilen yaşlanma olayının inhibisyonuna neden olmaktadır. Bunun için kanserde IŞP27'nin rolü IŞP70 ile benzerdir. Bu iki protein normal p53 yolağına sahip hücrelerde onkogenlerin indüklediği yaşlanmanın baskılanmasından sorumlu, birbirine alternatif faktörler gibi görev almaktadır (39).

Isı şok proteini27 antiapoptotik ve yaşlanmayı önleyici etkisine ilave olarak, metastaz ve migrasyonda da büyük rol oynamaktadır. Bu fonksiyonun, defektif p53 proteini içeren hücre kültürlerinde de görülmesinden dolayı p53'e bağlı olmadığı düşünülmektedir. IŞP27'nin hücre migrasyonundaki rolü, aktin ile etkileşime girmesiyle açıklanabilir (40,41). IŞP27'nin aktivitesi 15,78 ve 82. pozisyonlarda bulunan serin kalıntılarının fosforilasyonuna bağlıdır (42). IŞP27'nin defosforile halinin tümör hücresi migrasyon ve invazyonun supresyonunda rol aldığı rapor edilmiştir (43). IŞP27 metastaz için gerekli olan MMP-2 ve MMP-9 'un ekspresyonu için de kritik bir role sahip gibi gözükmektedir (44).

Isı şok proteini90, normal hücre bölünmesinde rol alan transkripsiyon faktörleri, protein kinaz ve çoğu reseptörlerin kırılğan yapılarının stabilize edilmesi ve sinyal pro-



olup büyümenin devam etmesine neden olabilir (54). Nekroz ve iskemi sonucu tümör hücre içeriğinin ortama salınması, inflamasyon oluşumuna bu da anjiogenez, invazyon ve metastaz gelişimine neden olur (54,56).

#### **Isı Şok Proteinini ve Hücresel Yaşlanma**

Isı şok proteininin artmış ekspresyonu ve İŞF-1'in aktivasyonu yaşlanmaya direnci artırılması yoluyla hücre yaşam süresinin artmasında önemli derecede etkilidir (57,58). Bütün somatik hücreler, hücre bölünme sayısını sınırlandıran replikatif kontrol mekanizmasına sahiptir (54,59). İŞP90 telomeraz stabilitesi için esansiyeldir (60). Telomer kısalması primer insan hücrelerinde replikatif yaşlanmaya öncülük eder. Kontrol noktaları da p53 ve Rb proteinlerine bağlıdır. P53/Rb inhibisyonu, hücreye bölünmesi için izin verir fakat daha sonra hücre "telomer krizine" girer. Bu periyotta kromozomların yapısı bozulur ve hücre ölümü gerçekleşir. p53 kaybı nedeniyle hücre büyüklüğü kontrol edilemez. Telomer fonksiyonu aksar ve hücre mikro düzeyde bir kaosa sürüklenir. Bu aşamada hücrede meydana gelebilecek ikinci bir genetik değişiklik, hücreyi ya ölüme götürür ya da hücresel değişime yol açar. Genetik kaos, insanda birçok kanser çeşidinin gelişimindeki en önemli adımdır. Telomer krizi, replikatif yaşlanmayı başlatır. Telomeraz ekspresyonu ile replikatif yaşlanma ya da telomer krizi atlatılır ve ölümsüzlük gerçekleşir (61).

#### **Isı Şok Proteinleri ve Anjiogenez**

Tümör hücreleri anjiogenez yolu ile mikrosirkülasyonunu sağlamalıdır (50). İŞP'lerin tümör hücrelerinde transkripsiyon faktör HIF1- $\alpha$  aracılığı ile hipoksinin algılanmasında önemli sensor görevleri vardır. Bu faktör protein stabilitesi aşamasında regüle edilir ve İŞP90 ve 70'in artmış miktarları bunların birikimi ve stabilitesinin sağlanmasında rol alırlar (62). Vasküler endotel hücrelerinin çoğalması ve göçü için HIF1- $\alpha$ 'dan başka vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve nitrik oksit sentaz gibi faktörler de rol alır. Bunların da sentezlenmesi ve stabilizasyonu için İŞP90 gereklidir (45,63,64). Bu faktörler tümörde yeni kapiller oluşumunu sağlayan İŞP90 bağımlı sinyal yolları ile etkileşirler (45). İŞP90'ın bu kritik rolü, tümör anjiogenezindeki artış ve İŞP90'ın artmış ekspresyonu ile arasındaki doğrusal ilişki ile gösterilmiştir. Anjiogenez İŞP90'ı hedefleyen ilaçlar aracılığı ile inhibe edilebilir (65,66). İŞP27'de endotelial hücre proliferasyon ve mobilitesinde rol almaktadır.

İŞP27'nin hiperfosforilasyonu anjiogenetik faktör VEGF aracılığı ile uyarılır. Endotelin, fumagillin, trombospondin-1 gibi antianjiogenik faktörlerle de inhibe edilir (63,64).

#### **Isı Şok Proteinleri ve İnvazyon / Metastaz**

İnvazyon ve metastaz ilerlemiş kanser göstergesidir. İŞF-1 ve İŞP'lerinin arttığı tümör hücrelerinde uzak organlara yayılım ve çevreye invazyon eğiliminde artış görülür. Ancak bunun mekanizması henüz açık değildir (65). Klinik çalışmalar İŞF-1, İŞP27 ve 70'in dolaşımında artmış miktarları ile tümörlerinin invazyon ya da metastatik kapasiteleri arasında pozitif yönde ilişki olduğunu göstermiştir (42). Son zamanlardaki çalışmalarda İŞP90'ın invazyonda anahtar role sahip olan MMP-2'ye bağlanma yolu ile metastazın invazyon aşamasında önemli ekstraselüler role sahip olduğu gösterilmiştir (66). Ayrıca, İŞP27 ve 70'in apoptozu inhibe etmeleri nedeni ile kanser hücrelerinin dolaşımında kalma sürelerini artırılması, İŞP90'ın mutant proteinleri stabilize ederek genetik değişikliklerin ortaya çıkmasını sağlaması, nekrotik hücrelerden salınan İŞP70 aracılığı ile tümörün doğal inflamatuvar ortamındaki değişiklikler gibi mekanizmalarla İŞP'leri invazyon ve metastaz gelişmesinde rol alırlar (42).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda İŞP90 inhibitörlerinin meme kanserindeki kemik metastazlarını arttırması İŞP90 ile ilgili çelişiklere neden olmuştur (67). İŞP90 inhibitörlerinin prometastatik protein olarak bilinen İŞF-1'i aktive etme mekanizmaları henüz anlaşılmış değildir (30). İŞP70 nekroza uğramış hücrelerden salınır ve ekstraselüler alana kaçarak dolaşıma geçer. Ekstraselüler İŞP70 makrofaj ve monositlerden inflamatuvar sitokin ve NO salınımı ve inflamatuvar hücre reseptörleri ile etkileşime girerek güçlü bir proinflamatuvar etki gösterir (68,69). Ekstraselüler İŞP70 tümör büyümesi üzerine hem pozitif hem de negatif etki gösterir. Orta derecedeki nekrozda İŞP70'in bu inflamatuvar etkileri stromal ve tümör hücrelerinde tümör büyüme ve yayılımını arttıran birkaç proteinin normalden fazla ekspresyonunu düzenleyen NF- $\kappa$ B nükleer faktörünün aktivasyonu yolu ile tümör migrasyonunu arttırıyor olabilir (70). Ayrıca tümör hücrelerinde, İŞP70 reseptörleri sentezlenerek İŞP'lerinin hücre yaşam süresini arttırıcı etkisinden dolayı tümör hücresi büyümesini sağlamaktadır (68).

### Kanser Tedavisinde Isı Şok Proteinleri

Başlangıçta İŞP'lerinin kanser tedavisi için hedef alınması pek mümkün görünmüyordu. Yakın zamanlarda İŞP90'ın ATPaz domaininin antikanser tedavisinde kullanılan oldukça etkili ve eşsiz bir hedef olduğu tesbit edildi (60). İŞP90'ı hedef alan ilaçların hem normal hem de kanser hücrelerine saldırmaması beklenirken, özellikle kanser hücrelerini etkilediği görüldü. İŞP90 inhibitörü 17AAG de selektif olarak kanser hücrelerini inhibe ediyordu (71). İlginç bir şekilde bu antikanser ilaçlar normal hücreleri koruyucu özellik gösteriyordu (49).

İŞP90'ı hedef alan inhibitör ilaçlar, onkogenler ve kanserden üretilen mutant proteinlerin gen ifadesinin artmasına neden olurlar. Bu inhibitörler kanserin özgün proteinlerini hedef almaları ve kanserin otonom büyümesini inhibe etmesi dolayısı ile kanser tedavisinde ümit verici gözükmektedirler (47,72-74). Bu ilaçlara karşı muhtemel yan etki dirençli vakaların ortaya çıkması ile meydana gelir (Şekil 2) (52).

Kanserde İŞP'lerinin artması, bunların biyolojik adjuvan özelliğinden dolayı kanser immunoterapisinde kullanılmasına olanak sağlamıştır (68). Örneğin İŞP70 ve 110 tümör antijenleri ile ilişkili olup, kolayca ekstrakte edilerek otolog aşı olarak kullanılabilir (75,76). İŞP'leri kanser hücrelerinde nekrotik mekanizmalar aracılığı ile yıkıma uğrattılırken uzak bölgedeki hücreler, primer hücreden salınan İŞP'lerinin artmasına bağlı olarak spesifik immun yanıt tarafından yıkıma uğrattılırlar (77).

### Sonuç

Sonuç olarak, İŞP'leri, pek çok kanser türünde artış gösterir. Yapılan araştırmalarla kanser ve İŞP arasındaki ilişki hücresel düzeyde ortaya koyulmaya çalışılmaktadır. Araştırma sonuçlarına göre de İŞP'leri kanser progresyonunun çeşitli aşamalarında görev alır. İŞP hücre siklusunun kısılması, apoptozun inhibe edilmesi, mutant genlerin satbilizasyonunu sağlanması ve immun sistemin indüklenmesi gibi mekanizmalarla kanser gelişim sürecine katkıda bulunur. İŞP'lerinin bu etkileri göz önünde bulundurularak geliştirilen ve İŞP inhibitörleri kanser hastalarının tümör materyallerinden ya da kanser hücre kültürlerinden elde edilen rekombinant aşılarda kanser hastaları ve onkologlar için mucizevi bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. İŞP inhibitörleri, kanserin özgün proteinlerini hedef almaları ve kanserin otonom büyümesini inhibe etmesi, aşılarda da immun yanıtı

aktifleyerek kanser hücrelerinde nekrotik yıkıma neden olması dolayısıyla kanser gelişim sürecini baskırlarlar.

### KAYNAKLAR

1. Ritossa F. Discovery of the heat shock response. *Cell stress chaperones* 1996;1(2):97-8.
2. Derek SW, Hector RW. Heat shock response and acute lung injury. *Radical Biology & Medicine* 2007; 42: 1-14.
3. Calderwood SK, Khaleque A, Sawyer DB, Ciocca DR. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends in Biochemical Sciences* 2006; 3(31):164-72.
4. Kiang JG, Tsokos GC. Heat Shock Protein 70 kDa: Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology *Pharmacol Ther* 1998;2(80):183-201.
5. 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.
6. Schlesinger MJ. How the cell copes with stress and the function of heat shock proteins. *Pediatr Res* 1994; 36: 1-6.
7. Hut HMJ, Kampinga HM, Sibon OCM. Hsp70 protects mitotic cells against heatinduced centrosome damage and division abnormalities. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 3776-85.
8. Beere HM. 'The stress of dying': the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis. *J Cell Sci* 2004;117:2641-51.
9. 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;200:425-35.
10. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones* 2005; 10:86-103.
11. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
12. Sherman M, Multhoff G. Heat Shock Proteins in Cancer. *Ann NY Acad Sci* 2007;1113:192-201.
13. Sen T, Sen N, Brait M. et al. DNP63a Confers Tumor Cell Resistance to Cisplatin through the AKT1 Transcriptional Regulation. *Cancer Res* 2011; 71(3):1167-76.
14. 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): 24270-9.
15. 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.
16. Madden SL, Galella EA, Zhu J, Bertelsen AH, Beaudry GA. SAGE Transcript Profiles for p-53 dependent growth regulation. *Oncogene* 1997; 15: 1079-85.
17. Ghioni P, Bolognese F, Duijff PH, Van Bokhoven H, Mantovani R, Guerrini L. Complex transcriptional effects of p63 iso-

- forms: identification of novel activation and repression domains. *Mol Cell Biol* 2002; 22(24): 8659-68.
18. Agoff SN, Hou J, Linzer DJ, Wu B. Regulation of the human hsp70 promoter by p53. *Science* 1993; 259(5091): 84-7.
  19. Khaleque MA, Bharti A, Sawyer D. ve ark. Induction of heat shock proteins by heregulin beta1 leads to protection from apoptosis and anchorage-independent growth. *Oncogene* 2005; 24(43): 6564-73.
  20. Lindquist S, Craig EA. The heat shock proteins. *Annu Rev Genet* 1988; 22: 631-7.
  21. Jolly C, Morimoto RI. Role of the Heat Shock Response and Molecular Chaperones in Oncogenesis and Cell Death. *Jour Nat Cancer Institute* 2000; 92( 19): 1564-72.
  22. Pirkkala L, Nykanen P, Sistonen L. Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond. *FASEB J* 2001; 15: 1118-31.
  23. Volloch VZ, Sherman MY. Oncogenic potential of Hsp72. *Oncogene* 1999; 18: 3648 -51.
  24. Barnes JA, Dix DJ, Collins BW, Luft C, Allen JW. Expression of inducible Hsp70 enhances the proliferation of MCF-7 breast cancer cells and protects against the cytotoxic effects of hyperthermia. *Cell Stress & Chaperones* 2001;6(4):316-32.
  25. Diehl JA, Yang W, Ronald A, Xiao RH, Emili A. Hsc70 Regulates Accumulation of Cyclin D1 and Cyclin D1-Dependent Protein Kinase. *Mol Cel Biol* 2003; 23(5): 1764-74.
  26. Kaur J, Ralhan R. Induction of apoptosis by abrogation of HSP70 expression in human oral cancer cells. *Int J Cancer* 2000; 85(1): 1-5.
  27. Yaglom JA, Gabai VL, Sherman MY. High Levels of Heat Shock Protein Hsp72 in Cancer Cells Suppress Default Senescence Pathways. *Cancer Res* 2007; 67: 2373-81.
  28. Hayflick L. Cell biology of aging. *Fed Proc* 1979; 38(5): 1847-50.
  29. Prendergast GC. Mechanisms of apoptosis by c-Myc. *Oncogene* 1999; 12967-87.
  30. Perez-Sala D, Rebollo A. Novel aspects of Ras proteins biology: regulation and Implications. *Cell Death and Differentiation* 1999; 6: 722-8.
  31. Blyth K, Stewart M, Bell M. ve ark. Sensitivity to myc-induced apoptosis is retained in spontaneous and transplanted lymphomas of CD2-mycERTM mice. *Oncogene* 2000; 19: 773-82.
  32. Ferbeyre G, Stanchina E, Lin AW, Querido E, McCurrach ME, Hannon GH, Lowe SW. Oncogenic ras and p53 Cooperate to Induce Cellular Senescence. *Mol Cell Biol* 2002; 22(10): 3497-508.
  33. 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.
  34. Chen Z, Trotman LC, Shaffer D. ve ark. Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis. *Nature* 2005; 436: 725-30.
  35. Nilsson JA, Cleveland JL. Myc pathways provoking cell suicide and cancer. *Oncogene* 2003; 22: 9007-21.
  36. Eischen CM, Weber JD, Roussel MF. Disruption of the ARF-Mdm2-p53 tumor suppressor pathway in Myc-induced lymphomagenesis. *Genes Dev* 1999;13: 2658-69.
  37. Rohde M, Daugaard M, Jensen MH, Helin K, Nylandsted J, Jäättelä M. Members of the heat-shock protein 70 family promote cancer cell growth by distinct mechanisms. *Genes Dev* 2005; 19(5): 570-82.
  38. Daugaard M, Kirkegaard-Sørensen T, Ostenfeld MS et al. Regulated Guardian of Lysosomal Stability in Human Cancer Lens Epithelium-Derived Growth Factor Is an Hsp70-2. *Cancer Res* 2007; 67: 2559-67.
  39. Garrido C, Schmitt E, Cande C, Vahsen N, Parcellier A, Kroemer G. HSP27 and HSP70: potentially oncogenic apoptosis inhibitors. *Cell Cycle* 2003; 2: 579-84.
  40. Landry J, Hout J. Modulation of actin dynamics during stress and physiological stimulation by a signaling pathway involving p38 MAP kinase and heat-shock protein 27. *Biochem Cell Biol* 1995; 73: 703-7.
  41. Piotrowicz RS, Hicklley E, Levin EG. Heat shock protein 27 kDa expression and phosphorylation regulates endothelial cell migration. *Faseb J* 1998; 12: 1481-90.
  42. Lopes LB, Flynn C, Komalavilas P, Panitch A, Brophy CM, Seal BL. Inhibition of HSP27 Phosphorylation by a Cell-permeant MAPKAP Kinase 2 Inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 382(3): 535-9.
  43. Shin KD, Lee MY, Shin DS et al. Blocking tumor cell migration and invasion with biphenyl isoxazole derivative KRIBB3, a synthetic molecule that inhibits Hsp27 phosphorylation. *J Biol Chem* 2005; 80: 41439-48.
  44. Xu L, Chen S, Bergan RC. MAPKAPK2 and HSP27 are downstream effectors of p38 MAP kinase-mediated matrix metalloproteinase type 2 activation and cell invasion in human prostate cancer. *Oncogene* 2006; 25: 2987-98.
  45. Neckers L, Ivy SP. Heat shock protein 90. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 419-23.
  46. Pratt W, Galigniana MD, Harrell JM, DeFranco BD. Role of hsp90 and the hsp90-binding immunophilins in signalling protein movement. *Cell Signal* 2004; 16: 857-72.
  47. Neckers L. Hsp90 inhibitors as novel cancer chemotherapeutic agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 55-61.
  48. Nimmanapalli R, O'Bryan E, Bhalla K. Geldanamycin and its analogue 17-allylamino-17 demethoxygeldanamycin lowers Bcr-Abl levels and induces apoptosis and differentiation of Bcr-Abl-positive human leukemic blasts. *Cancer Res* 2001; 61: 1799-804.
  49. Peng X, Guo X, Borkan SC et al. Heat shock protein 90 stabilization of ErbB2 expression is disrupted by ATP depletion in myocytes. *J Biol Cem* 2005; 280: 13148-52.
  50. Cronin PA, Wang JH, Redmond HP. Hypoxia increases the metastatic ability of breast cancer cells via upregulation of CXCR4. *BMC Cancer* 2010; 10: 225.
  51. Beere HM. 'The stress of dying': the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis. *Journal of Cell*

- Science 2004; 117: 2641- 51.
52. Calderwood SK. Heat shock proteins in breast cancer progression- asuitable case for treatment? *Int J Hyperthermia* 2010; 26(7): 681-5.
  53. Paul C, Manero F, Gonin S, Kretz-Remy C, Viroit S, Arrigo AP. Hsp27 as a Negative Regulator of Cytochrome c Release. *Mol Cell Biol* 2002; 22(3): 816-34.
  54. Nelson DA, White E. Exploiting different ways to die. *Genes Dev* 2004; 18(11): 1223-6.
  55. Jäättelä M. Multiple cell death pathways as regulators of tumour initiation and progression. *Oncogene* 2004; 23(16): 2746- 56.
  56. Proskuryakov SY, Konoplyannikov AG, Gabai VL. Necrosis: a specific form of programmed cell death? *Exp Cell Res* 2003; 283(1): 1-16.
  57. Hsu AL, Murphy CT, Kenyon C. Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor. *Science* 2003; 300:1142-5.
  58. Soti C, Csermely P. Chaperones come of age *Cell Stress & Chaperones* 2002; 7(2): 186-90.
  59. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell* 2005; 120: 513-22.
  60. Workman P. Altered states: selectively drugging the Hsp90 cancer chaperone. *Trends Mol Med* 2004; 10: 47-51.
  61. Ergün MA, Replikatif Yaşlanma, Hücresel Senesens ve Apoptozis: Sonuçları ve Hastalıklardaki Önemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: S21-6.
  62. Zhou J, Schmid T, Frank R, Brüne B. PI3K/Akt is required for heat shock proteins to protect hypoxia-inducible factor 1alpha from pVHL-independent degradation. *J Biol Chem* 2004; 279(14): 13506-13.
  63. Sun J, Liao JK. Induction of angiogenesis by heat shock protein 90 mediated by protein kinase Akt and endothelial nitric oxide synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(12): 2238-44.
  64. Pfosser A, Thalgott M, Büttner K et al. Liposomal Hsp90 cDNA induces neovascularization via nitric oxide in chronic ischemia. *Cardiovasc Res* 2005; 65(3): 728-36.
  65. Hoang AT, Huang J, Rudra-Ganguly N et al. A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2000; 156(3): 857-64.
  66. Eustace BK, Jay DG. Extracellular roles for the molecular chaperone, hsp90. *Cell Cycle* 2004; 3(9): 1098-100.
  67. Price JT, Quinn JMV, Sims NA et al. The heat shock protein 90 inhibitor, 17-allylamino-17 demethoxygeldanamycin, enhances osteoclast formation and potentiates bone metastasis of a human breast cancer cell line. *Cancer Res* 2005; 65: 4929-38.
  68. Calderwood SK, Theriault JR, Gong J. Message in a bottle: Role of the 70-kDa heat shock protein family in anti-tumor immunity. *Eur J Immunol* 2005; 35: 2518-27.
  69. 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* 200; 6(4): 435-42.
  70. Giffard RG, Han R-Q, Emery JF, Duan M, Pittet JF. Regulation of apoptotic and inflammatory cell signaling in cerebral ischemia - the complex roles of Heat Shock Protein 70. *Anesthesiology* 2008; 109(2): 339-48.
  71. Vishal C, Kumar JU, Swamy CVB, Nandini R et al. Repercussion of Mitochondria Deformity Induced by Anti-Hsp90 Drug 17AAG in Human Tumor Cells. *Drug Target Insights* 2011; 5: 11-32.
  72. Marissa V, Powers, Clarke PA, Workman P. Dual Targeting of HSC70 and HSP72 Inhibits HSP90 Function and Induces Tumor-Specific Apoptosis. *Cancer Cell* 2008; 14: 250-62.
  73. Isaacs JS, Xu W, Neckers L. Heat shock protein 90 as a molecular target for cancer therapeutics. *Cancer cell* 2003; 3: 213-7.
  74. Smith JR, Workman P. Targeting the cancer chaperone HSP90. *Cancer* 2007; 4(4): 219-27.
  75. Manjili MH, Wang XY, Chen X et al. HSP110-HER2/neu Chaperone Complex Vaccine Induces Protective Immunity Against Spontaneous Mammary Tumors in HER-2/neu Transgenic Mice. *J Immunol* 2003; 171: 4054-61.
  76. Srivastava P. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 395-425.
  77. Calderwood SK. Chaperones and slow death-immunotherapy. *Trends Biothechnol* 2005; 23(2): 57.