



ARTIGO

O PAPEL DAS HEAT SHOCK PROTEINS NO ENTENDIMENTO DAS INFECÇÕES GINECOLÓGICAS

PAULO C. GIRALDO^{1,2}; JOSE A. SIMÕES²; AYRTON D. RIBEIRO-FILHO²;
ANDREAS NEUER¹; SANDRA S. FEITOSA²; STEVE S. WITKIN¹.

RESUMO

Os autores enfocam a importância da biologia molecular no avanço do entendimento dos processos fisiopatogênicos das doenças infecciosas.

As Heat Shock Proteínas, tidas como importante mecanismo de defesa celular quando estas estão submetidas ao estresse, são descritas em detalhes, classificando-as e dando suas principais funções.

Os efeitos destas proteínas no organismo humano foram considerados, mostrando-se como hipoteticamente o aumento de sua produção, poderia ajudar o indivíduo em determinadas circunstâncias, favorecendo o combate de

algumas infecções e eventualmente, potencializando a recuperação celular. As situações desfavoráveis também foram destacadas, uma vez que mais esporadicamente, em alguns casos, pode haver possíveis reações imunogênicas cruzadas, levando ao aparecimento de doenças crônicas.

ABSTRACT

The importance of molecular biology has been focused on, by the authors, to be able to understand the pathophysiological process of infectious diseases.

Heat shock proteins, known to be important mechanisms of cell defense, when these are submitted to stress, are described in detail. They are classified and given their principal function.

The effects of these proteins, in the human organism, were taken into account showing how hypothetically the increase of their products could help the individual in special circumstances, aid the combat of some infections and sometimes potencialize cell recovery. Unfavorable situations were also highlighted and in some cases, there can be crossed immunological reactions, leading to the appearance of chronic diseases.

¹ Department of Obstetrics and Gynecology Cornell University Medical College, N.Y, USA.

² Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Campinas, S.P, Brasil.

Palavras-chave: Heat Shock Protein, infecção ginecológica, biologia molecular

Key words: Heat Shock Protein, gynecological infection, molecular biology

Endereço para correspondência:

Paulo Cesar Giraldo

Cornell University Medical College

515 East 71 Street

New York NY 10021 Fax: (1) 212/ 746 8799

e-mail: pgiraldo@voicenet.com

USA

*"Heat Shock Proteínas"
são proteínas produzidas por
todas células vivas (humana,
bacteriana, fúngica, etc)
em resposta a uma
situação de "Stress".*

INTRODUÇÃO

Neste último século, as ciências básicas foram pródigas em fazer inúmeras descobertas, muitas das quais, foram colocadas a disposição dos clínicos, na tentativa de ajudá-los a entender e tratar uma série de doenças até então não compreendidas. Apesar disso, muitos casos continuam desafiando a compreensão médica. E ainda impossível, por exemplo, obter-se explicações convincentes a respeito de várias afecções infecciosas, apenas por simples investigações microbiológicas. Assim sendo, muitas destas doenças (dentro e fora do campo ginecológico), necessitam uma melhor explicação fisiopatogênica, das causas básicas que favorecem o seu aparecimento.

A Doença inflamatória pélvica assintomática, as infecções urinárias repetitivas e as vulvovaginites recorrentes, são exemplos dentro da área genitourinária, que desafiam a compreensão dos mais experientes profissionais, não só pelo processo infeccioso *per se*, mas principalmente pelos fatores que promovem o aparecimento, a instalação e a recorrência da doença em apenas um determinado grupo de mulheres.

Neste particular, a biologia molecular através de seus múltiplos caminhos, vem auxiliando a construir o raciocínio imunopatogênico em muitas das doenças ainda pouco conhecidas em seu mecanismo de ação. Com o aparecimento da AIDS, muitos dos estudos na área da biologia molecular, virologia e imunologia, tomaram um impulso extraordinário, deixando o entendimento destas complexas afecções, muito mais claro.

Em especial, a "Infecção", nas suas mais variadas formas de apresentação, constitui-se num problema de primaríssima ordem em todos os campos da medicina.

O estudo das Heat Shock Protein (HSP) ou proteínas produzidas sob ação de estresse, vem despertando interesses científicos e ajudado a construir um novo raciocínio dentro das doenças infecciosas e imunológicas.

Neste trabalho os autores enfocam conceitos básicos sobre as HSP, bem como suas propriedades e áreas de aplicação.

HEAT SHOCK PROTEIN

"Heat Shock Proteínas" são proteínas produzidas por todas células vivas (humana, bacteriana, fúngica, etc) em resposta

a uma situação de "Stress", na tentativa de preservar inalterada, as funções destas células. Na verdade, em condições normais este tipo de proteína já é produzida em pequenas quantidades, contudo, quando submetidas a situações desfavoráveis, as células aumentam rápida e intensamente a produção de HSP com a finalidade de evitar riscos a sua estabilidade funcional (1).

O calor tem sido a forma mais frequentemente empregada no estudos experimentais destas proteínas, resultando numa alta produtividade das mesmas quando um grupo de células é exposto a um aumento de temperatura de 5 a 10 graus acima do ideal homeostático. Outros fatores como infecção, inflamação, exposição a agentes químicos, etc, poderão também conduzir a uma resposta celular semelhante (1).

"In vitro", substâncias como: Oxidantes, metais, etanol, análogos de aminoácidos, arsênico e microrganismos patogênicos além de certas condições como falta de oxigenação e o calor (febre), tem sido usados para provocar esta resposta, chamada de "Heat shock Response" (2).

Filogeneticamente falando, a estrutura destas proteínas tem ficado significativamente conservada através dos tempos, o que acabou determinando uma alta similaridade na seqüência de aminoácidos que constituem uma parte importante destas proteínas, mesmo se tratando de seres diferentes como a espécie humana, bacteriana e fúngica(3). Este fato pode ter uma implicação direta na resposta imunológica humana, pois em alguns casos, existe a possibilidade de haver uma resposta imune cruzada, já que esta importante parte da proteína anteriormente mencionada (Epitope), são responsáveis em grande parte pelas características antigênicas destas proteínas(4).

As HSP desempenham um papel preponderante no processo de recomposição de proteínas denaturadas, importantes para o metabolismo celular, promovendo a reconstituição de

Após a agressão tecidual pela bactéria ou fungo, leva-se alguns dias até que a resposta imunológica "Antígeno-Anticorpo" se desenvolva.

sua conformação natural. Algumas delas, tomam parte da construção de novas proteínas, servindo de "Chaperones" ou orientadoras nesta "LINHA de MONTAGEM"(5). Outras HSP servem ainda para manter glicocorticoides, andrógenos, receptores de progesterona e certas cinases celulares em seus estados não ativos(6).

Como já é conhecido, após a agressão tecidual pela bactéria ou fungo, leva-se alguns dias até que a resposta imunológica "Antígeno-Anticorpo" se desenvolva. Neste período, uma série de mecanismos próprios de defesa natural e imunológica, são usados para conter a infecção (lizosimas, isohemaglutininas, interferon gama, etc). O aumento na produção de H-HSP, provavelmente e mais um deles.

Como as HSP são freqüentemente proteínas imunodominantes, uma grande parte das respostas dos linfócitos T e B contra os microorganismos agressores serão direcionados especificamente contra as HSP produzidas por estes microorganismos, e não apenas contra os antígenos de superfície dos mesmos.

Da mesma forma que as células humanas reagirão ao stress produzindo H-HSP (heat shock proteína humana), as bactérias e fungos também o farão, determinando uma maior produção de heat shock proteína bacteriana ou fúngica. Em outras palavras, as bactérias ao tentar invadir os tecidos, sofrerão uma contra agressão do organismo humano na tentativa de conter a evolução do processo, aumentando portanto a sua heat shock respostas. Por uma questão lógica de mecanismo imunogênico de reconhecimento de "SELF" e "Não Self", serão criados na maioria das vezes (mas não sempre), anticorpos contra as B-HSP ou F-HSP que resultarão numa memória imunológica remanescente(6,7). Em alguns casos, postula-se a possibilidade de haver uma reação cruzada destes anticorpos contra as HSP proteínas humanas, uma vez que, como já dissemos, por serem proteínas altamente conservadas na evolução das espécies, guardaram muitas semelhanças estruturais (seqüência de aminoácidos), o que determinara a manutenção do quadro, como se a infecção ainda estivesse presente(6).

Em alguns casos (doença crônica principalmente), este fato singular entretanto, poderá talvez, explicar a persistência da doenças, sem a presença do agente agressor. Teoria proposta

por exemplo, para o caso de infecção clamidiana crônica com cultura negativa ou mesmo para algumas arites assépticas.

Assim sendo, as HSP poderiam talvez em parte, explicar uma série de doenças crônicas de fisiopatogênese parcialmente entendida. Artritis assépticas (8), Síndrome de Behcet (9), Lime Disease(10), infecções crônicas Clamidianas (11,12) e fúngicas (13), Lupus Eritematoso Sistêmico (14), entre outras, são exemplos possíveis.

Este tipo de proteína pode estar envolvida também com mecanismos de evolução e controle de células tumorais. Muitas células transformadas (tumores) ou infectadas com DNA virus, expressarão HSP em suas superfícies direcionando a resposta imune contra a célula como um todo.

As HSP poderão atuar principalmente, em duas importantes funções no organismo humano:

- 1 - No turnover de outras proteínas essenciais para a recomposição celular e seu perfeito funcionamento .
- 2 - Na resposta imunogênica de combate ao agente agressor.

HISTÓRICO

A primeira menção indireta sobre as heat shock proteínas foi feita em 1962 por Ritossa e colaboradores (15), mas somente 12 anos depois, e que o termo "heat shock proteína" foi criado(16). As observações iniciais sobre as HSP foram feitas em *Drosóphila melanogaster* há mais ou menos 30 anos atrás. A partir daí, experimentos semelhantes com bactérias, plantas, fungos e mamíferos foram repetidos, mostrando da mesma forma, mudanças no tipo de expressão genética quando o calor era empregado previamente. Existem inúmeros trabalhos atualmente, ligando estas proteínas as atividades celulares básicas, bem como, as diferentes manifestações clínicas, nas áreas da

Quatro principais grupos foram criados para designá-las de forma mais sistematizada e didática: HSP-90, HSP-70, HSP-60, and the small HSP (ou HSP15-30).

oncologia, imunologia e doenças infecciosas, uma vez que os genes que as codificam, estão muito bem descritos e localizados dentro da estrutura cromossômica (17). Drogas envolvidas com a promoção da produção das hsp, tem sido investigadas e já se encontram em fase II do desenvolvimento dos "Trials" clínicos (18), prometendo a princípio, interessantes avanços terapêutico para o futuro.

PRINCIPAIS TIPOS DE HEAT SHOCK PROTEIN

As funções das HSP tem sido definidas constantemente em consequência de novas e contínuas descobertas. Algumas destas funções, necessariamente terão que ser testadas ainda e outras, já estão sabidamente comprovadas. Em decorrência destas constantes novidades, a literatura tem atribuído vários diferentes nomes a este singular grupo de proteínas. A terminologia, convenientemente foi baseada em função da migração das diferentes "Bandas Proteicas" observadas, ao submetê-las a um período de eletroforese.

Quatro principais grupos foram criados para designá-las de forma mais sistematizada e didática: HSP-90, HSP-70, HSP-60, and the small HSP (ou HSP15-30). Na verdade cada tipo de HSP representam grupos de proteínas que tem pesos moleculares que se aproximam. Desta maneira por exemplo, as HSP 70 representam um grupo de HSP que tem pesos moleculares que vão desde 66 quilo-daltons (kDa) até 78 kDa.

HSP-90:

Além de ser a proteína de "stress" mais abundante no citosol do seres Eucariontes (19), é também altamente conservada em bactérias, fungos e em mamíferos. Acredita-se que elas, poderiam prevenir a agressão celular, ligando-se as proteínas parcialmente montadas ou ainda, regular suas funções ao formar complexos específicos com outras proteínas.

HSP-70:

As HSP 70 homólogas, ocorrem em todos os grupos de organismos desde archebactérias,

eubactérias e eucariontes. Por exemplo, os homólogos das hsp70 são todos idênticos entre 50 e 98 % em sua seqüência de aminoácidos. Este tipo de extrema conservação na evolu-

ção do diferentes seres, faz deste tipo de proteína, algo ideal para estudos de comportamento evolucionário. Uma recente comparação conclue que as archebactérias estão mais próximas das bactérias gram negativas que dos eucariontes(20).

HSP-60:

HSP 60 também chamada de "Chaperones" (Ajudantes), foram inicialmente identificadas em vários laboratórios nos anos 70, como sendo as proteínas hospedeira codificadas, necessárias para a morfogêneses de "bacteriophages" em *E.coli*.

Duas principais subunidades foram individualizadas, sendo a primeira chamada de **GroEL** e ficando com peso molecular ao redor de 60 kDa. A segunda, ao redor de 10 kDa, foi denominada de **GroEs**. Ambas são essenciais para o crescimento da *E.coli* em altas temperaturas. **GroEL** e conhecida por ser imunogenicamente similar a um imunogen dominante que determina a expressão de um Antígeno bacteriano comum, encontrado em muitas infecções humanas(21).

As HSP 60 são essencialmente proteínas chamadas de Chaperones por sua função de auxílio na formação de outras proteínas vitais para o desempenho das funções celulares(22). O conceito de "Chaperones moleculares" ou auxiliares de montagem molecular, e definido como proteínas que assistem a correta montagem não covalente de estruturas de outras proteínas, mas que não fazem parte destas estruturas quando as proteínas estão exercendo suas funções biológicas normais *in vivo*.

SMALL HSPTS

Existem vários grupos de "stress" proteínas e diferentes organismos contem um número diverso delas. Estas small proteínas são aquelas menos entendidas em termos de funções específicas. Estas pequenas proteínas apresentam

grande similaridade na região com terminal "Carboxy" das proteínas maiores (alfa-B-crystallin) da lente ocular (23,24)

Do ponto de vista imunogênico, as HSP 70 e 90 participam muito de perto da produção das imunoglobulinas.

tanto, se for encontrado em proporções exageradas, poderá se tornar contra o hospedeiro, causando destruição celular. A situação poderá ser ainda pior, para aqueles casos onde a HSP

APLICAÇÕES DAS HSP

Os efeitos benéficos das HSP têm sido apontados, baseados em sua função de "Chaperones" ou seja, no fato de que estas proteínas servem como "auxiliares de produção" ou "supervisoras de formação" ou mesmo verdadeiros "moldes" de outras proteínas, consideradas fundamentais para o perfeito funcionamento da célula. Diversos estudos tem obtido evidências de autoproteção celular durante o curso de processos infecciosos pela elevação da síntese de HSP. Do ponto de vista imunogênico, as HSP 70 e 90 participam muito de perto da produção das imunoglobulinas.

O sistema imunológico dos indivíduos, primeiramente consegue distinguir o que são suas próprias moléculas (Self), das moléculas dos microorganismos invasores e num segundo momento, sabe diferenciar os diversos patógenos entre si (25). Para atingir tal poder discriminatório, passa a se valer do reconhecimento de pequenas porções muito específicas de cada organismo, chamado "Epitope". Estes Epitopes representam uma pequena região da proteína antigênica, que combina de 6 a 12 aminoácidos podendo se apresentar de maneira muito semelhante tanto no hospedeiro como no invasor e conseqüentemente podendo causar em certos casos, uma confusão de reconhecimento por parte do sistema imunológico. A curta extensão destas regiões e também o alto grau de preservação durante os tempos, torna as HSPs membros importantes deste grupo de proteínas. Como a denaturação de proteínas representa o primeiro passo do processamento do antígeno, as HSP podem deparar-se com este sistema, mais frequentemente que a média das proteínas próprias do indivíduo (outras proteínas antigênicas)(25). Este fato poderá ser bom para o hospedeiro, pois muitas dos agentes agressores podem conter hsp semelhantes, o que já terá estimulado o sistema de defesa em ocasiões anteriores, fato que pode conferir ao indivíduo uma memória imunológica cruzada. Tal acontecimento entre-

e comum não só ao parasita e ao hospedeiro, mas também a certos alimentos ingeridos diariamente.

Em determinadas circunstâncias (mas não sempre), já foi provado que prolongados e repetitivos episódios de infecções podem desencadear uma resposta imunogênica cruzada, especialmente contra hsp 60 humana, que possui epitopes muito semelhantes as HSP 60 de bactérias (4,25), resultando num processo autoimune. Como conseqüência prática, este tipo de autoimunidade poderia levar a uma inibição do desenvolvimento de gravidez em fase iniciais de algumas mulheres.

Muitas mulheres com problemas de fertilidade, especialmente aquelas onde a causa predominante é o fator tubáreo (tuba de Fallopio ocluída), já tiveram uma infecção persistente pela *Chlamydia trachomatis* (26,27). Esta infecção pode ter sido sintomática, mas em aproximadamente 70% das vezes, assumem caráter insidioso e sem sintomatologia (DIP Silente). Acreditasse que muito mais importante que a própria ação direta da bactéria no epitélio, haja a necessidade de uma interação antígeno-anticorpo, direcionada contra a hsp clamidiana inicialmente e, talvez numa fase subseqüente, contra a própria hsp humana, em decorrência de uma reação cruzada. Isto explicaria o porque algumas mulheres com infecção confirmada pela C.t. não desenvolvem lesões tubáreas importantes enquanto outras, onde a confirmação da presença da bactéria e impossível por cultura, tem lesões aderenciais graves.

HSP estão também, entre as primeiras proteínas produzidas nas fase inicial do processo de embriogênese, além de serem essenciais para o desenvolvimento do embrião (28,29,30). Estão presentes ainda no endométrio humano, durante o ciclo menstrual e principalmente na fase de implantação pós ovulatória (31). A Hsp60 tem sido identificada na descídua humana entre 7-11 semanas de gestação (32, 33), representando portanto um alvo potencial, para reação cruzada de anticorpos e uma fonte

A biologia molecular, a imunologia e provavelmente as heat shock proteínas, estarão fazendo parte importante desta nova medicina.

para reativação de linfócitos previamente sensibilizados por hsp60 (34). Apesar disto, o mecanismo preciso relacionando a hsp60 ao processo imunopatogênico, ainda necessita ser confirmado.

Abortamentos precoces, em fases iniciais da gestação, talvez possam estar regulados por um prejuízo direto do desenvolvimento fetal e/ou da viabilidade dos tecidos celulares maternos, causados pelos anticorpos anti-hsp60 ou por linfócitos previamente sensibilizados, ou mesmo ainda por interferência dos mecanismos reguladores da resposta imune responsáveis por prevenir a rejeição semi-alogenética do embrião.

Mulheres submetidas a programas de fertilização *in vitro* (IVF) com imunidade cervical contra *Chlamydia trachomatis* hsp60, têm taxas de prevalência de insucessos maiores quando comparadas aquelas com títulos de anticorpos negativos (27). Existe ainda uma associação direta entre a presença de IgA específica contra hsp60 humana e clamidiana e maiores taxas de falha de implantação de embriões neste grupo de mulheres (35). Estes dados implicam numa relação entre a resposta imune do tracto genital direcionada contra as hsp60 e perdas gestacionais precoces. Neuer e cols (1997), para determinar possíveis envolvimento e contribuição das hsp60 no processo de embriogêneses, determinaram a prevalência de anticorpos para hsp60 humana no soro de mulheres submetidas a um programa de fertilização *in vitro*. Os resultados mostraram que os níveis de IgG para nestes casos são significativamente maiores ($p = 0,004$) nas mulheres cujo desenvolvimento embrionário havia estacionado, comparados com aquelas com embrião em franco desenvolvimento e que foram transferidos para o útero.

Não se pode prever como será a medicina no próximo século, não tão pouco como a ciência evoluirá, contudo muitos conceitos atuais em fase inicial de aprendizagem, se tornaram nas bases do desenvolvimento de diagnóstico e terapêutica para muitas doenças. A biologia molecular, a imunologia e provavelmente as heat shock proteínas, estarão fazendo parte importante desta nova medicina. Talvez em pouco tempo, doenças crônicas de causas imunológicas ou infecciosas poderão estar dismistificadas.

REFERÊNCIAS:

- 1-Ellis R.J. Proteins as a molecular chaperones, Nature 328:378 (1987)
- 2- W.J. Welch. The mammalian stress response: cell physiology and biochemistry of the stress, Stress Protein in Biology and Medicine (R.I. Mimoto, A. Tissieres, and C. Georgopoulos eds.) Cold Spring harbor laboratory Press, New York 1990, p223.
- 3- Shinnik TM: Heat shock proteins as antigens of bacterial and parasitic pathogens. Current Topics Microbiol. Immunol. 167:145-160, 1991.
- 4- Kaufmann SH: Heat shock proteins and the immune response. Immunol Today 11:129-136, 1990.
- 5-R.J.Ellis (ed). Molecular chaperones.Semin.Cell Biol.1:1-73(1990)
- 6- Pratt W.B., Scherrer L.C., Hutchinsón K.A., and Dalman F.C.. A model of glucocorticoid receptor unfolding and stabilization by a heat shock protein complex, J. Steroid Biochem. 41:223 (1992).
- 7- Lamb JR, Bal V, Mendez-Samperio P, Melhert A, Rothbard J, Lindal S, Young RA, Young DB. Stress proteins may provide a link between the immune response to infection and autoimmunity.Intern Immunol 1:191-196, 1989
- 8-Toivanen, A & Toivanen P.Reactive arthritis, CRC Press, Boca Raton, Florida 1988, p.186.
- 9-Pervin, K., Childerstone,A., Shinnick, Mizushima,Y., van der Zee, K., Hasan, A., Vaughan, R., and Lehner, T. T cell epitope expression of micobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behcet's disease. J. Infect. Dis. 151:2273 (1993)
- 10- Girouard, L. Laux, D.C., Jindal, S., and Nelson D R. Immune recognition of human hsp60 by Lyme disease patient sera. Microb. Pathogen.14:287(1993).
- 11 Witkin, S.S. Jeremias, J., Toth, M, andLedger, W., cell-mediated immune response to the recombinant 57-kDa heat shock protein of Chlamydia trachomatis in women with salpingitis, J.Infect. Dis. 167:1379(1993).
- 12- Witkin, S.S. Jeremias, J., Toth, M, andLedger, W., Proliferative response in conserved epitope of the Chlamydia trachomatis and human 60 kilodalton heat shock protein by lymphocytes from women with salpingitis, Am. J. Obstet. Gynecol.171:455 (1994).
- 13-Dabrowsa, N. and Howard, D. Nutritional stress proteins in *Candida albicans*. Infect. immun. 44:537(1984)
- 14-Windfield, J.B.& Järjour,N. Stress Protein in Systemic Lupus Erythematosus in Stress protein in Medicine (ed Willen van Eden &Douglas B. Yong) p187-195,1996.
- 15-Ritossa, F.A. A new puffing pattern induced by a temperature shock and DNP in *Drosophila*. Experientia 1962; 18: 571-573
- 16-Tissiere, A., Mitchell H.K., Tracy, U. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosomal puffs.. J. Mol. Biol. 1974;84: 389-398
- 17-Westwood, J.T., Clos, J., Wu, C. Stress-induced oligomerization and chromosomal relocation of heat shock factor. Nature 1991; 353: 822-827
- 18-Vigh, L. Literati, P.N., Horvath, I., Torok, Z., Balogh, G., Glatz, A., Kovacs, E., Boros, I., Ferdinandy, P., Farkas, B., Jászits, L., Jednakovits, A., Korsanyi, L., Maresca, B. Bimoclonolol: A novel, non-toxic, hydroxylamine derivate with stress protein inducing activity and wide cytoprotective effects. Nat. Med. 1997; 3: 1150-1154.
- 19- Georgopoulos, C., and Welch, W.J. Role of the major heat shock proteins as molecular chaperones. Ann.Rev.Cell Biol. 9:601 (1993).
- 20- Gupta R.S.and.Singh B. Cloning of hsp 70 gene from *Halobacterium marismortui*: relatedness of archeobacterial HSP70 to its eubacterial homologs a model for the evolution of the HSP70 gene, J.Bacteriol.174:4594 (1992).
- 21- Hemminggen S.M., Woolford C.,Van der Vies S.M., Tilly K., Dennis D.T., Georgopoulos C.P., Hendrix R.W., and Ellis R.J. Homologous plant and bacterial proteins chaperone oligomeric protein assembly, Nature 333:330 (1988).
- 22-R.J.Ellis, R.A. Laskey, and G.H. Molecular Chaperones -Lorimer,eds., Chapman and Hall, London,1992,p.121.
- 23- Jacob J., Gaestel M., Engel K., and Buchner J. Small heat shock proteins are molecular chaperones, J.Biol.Chem.:268:1517 (1993)
- 24- Horovitz J. Alpha-crystallin can function as a molecular chaperone,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:10449(1992)
- 25- Damlan, R.T., Molecular mimicry:antigen sharing by parasite and host and its consequences, Am. Naturalist 98:129(1989).
- 26-Cates W. Wasserheit JN: Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am J Obstet Gynecol 164:17711781,1991.
- 27- Witkin SS, Sultan KM, Neal GS, Jeremias J, Grilo JA, Rosenwaks Z. Unsuspected Chlamydia trachomatis infections in the female genital tract and in vitro fertilization outcome. Am J Obstet Gynecol 171:1208-1214, 1994
- 28- Bensaude O, Dabinet C, Morange M, Jacob F: Heat shock proteins, first major products of zygotic gene activity in mouse embryo. Nature 305:331-333, 1983
- 29-Bensaude O, Morange M: Spontaneous high expression of heat shock proteins in mouse embryonal cells and ectoderm from day 8 mouse embryo. EMBO J. 2:173-177, 1983.
- 30-Loones MT, Rallu M, Mezger V, Morange M: Hsp gene expression and HSF2 in mouse development. Cell Mol Life Sci 53:179-190, 1997
- 31-Talibzadeh S, Kong QF, Satsyawarop PG, Babaknia A: Heat shock proteins in human endometrium throughout the menstrual cycle. Hum Reprod 11:633-640, 1996.
- 32-Mincheva Nilain L, Baranov V, Yeung MM, Hammarstrom S, Hammarstrom ML: Immunomorphologic studies of human decidua-associated lymphoid cells in normal early pregnancy. J Immunol 152: 2020-2032, 1994.
- 33- Neuer A, Ruck P, Marzusch K, Diehl J, Kaiserling E, Horny HP, Witkin SS: Human heat shock proteins in first trimester human decidua. Inf. Dis Obstet Gynecol 4: 188-189, 1996.
- 34- Heybourne K, Fu YX, Nelson A, Farr A, O'Brien R, Born W: Recognition of trophoblasts by g1 T-cells. J Immunol 2918-2926, 1996.
- 35- Witkin SS, Jeremias J, Neuer A, David S, Klagnan I, Toth M, Willner E, Witkin K: Immune recognition of the 60KD heat shock protein: Implications for subsequent fertility. Infect Dis Obstet Gynecol 4: 152-158, 1996.