

RUOLO DELLE *HEAT SHOCK PROTEINS* NELLA PATOGENESI DELLA MIASTENIA GRAVIS

Leila Zummo, Antonella Marino Gammazza

Riassunto

La Miastenia Gravis (MG) è una patologia di tipo autoimmune dovuta alla presenza di specifici anticorpi rivolti contro i recettori dell'acetilcolina (AChR) di tipo nicotinico presenti sulla membrana post-sinaptica della giunzione neuromuscolare. Studi clinici e sperimentali hanno confermato che le HSPs sono coinvolte nei processi di regolazione di alcune patologie autoimmuni, quali l'artrite reumatoide, il diabete, l'aterosclerosi e la sclerosi multipla. Il ruolo patogenetico svolto dalle HSPs nell'ambito di queste patologie autoimmuni lascia ipotizzare un loro coinvolgimento anche nella patogenesi della MG, come confermato ad esempio dall'esistenza di una cross-reattività fra epitopi dell'Hsp60 e dell'AChR. Inoltre, essendo stata descritta una elevata cross-reattività fra epitopi di HSPs umane e batteriche, vorremmo porre l'attenzione sull'importanza che alcune infezioni batteriche croniche e/o persistenti (come ad esempio quelle da Chlamydia) avrebbero nella patogenesi di questa malattia.

Keywords: Chaperonine, Hsp60, malattie autoimmuni

Address of the authors:

Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche, Università degli Studi di Palermo, Via del Vespro 129, 90127 - Palermo.

Send correspondence:

Dr. Leila Zummo
Email: zelyla@hotmail.it

Received: February 15th, 2010

Revised: February 18th, 2010

Accepted: February 22th, 2010

Language of the Article: Italian.

No conflicts of interest were declared.

© CAPSULA EBURNEA, 2010
ISSN: 1970-5492

DOI: 10.3269/1970-5492.2010.5.7

Introduzione

La *Miastenia Gravis* (MG) è una patologia di tipo autoimmune caratterizzata da un difetto di trasmissione sinaptica dovuta alla presenza di specifici anticorpi rivolti contro i recettori nicotinici dell'acetilcolina (ACh) sulla membrana post-sinaptica della giunzione neuromuscolare (1). Secondo numerose fonti storiche fu Willis nel 1672 a descrivere per primo questa entità nosologica (2). In realtà i primi a descrivere la presenza in tali malati di una paralisi bulbare senza riscontro di alterazioni anatomiche furono Erb e Goldflam nella seconda metà del 1800 e per molti anni la malattia venne chiamata Sindrome di Erb e Goldflam (3). A coniare il termine MG pseudoparalitica (per l'assenza di alterazioni anatomiche all'autopsia) fu invece Jolly nel 1895 (3). Tale autore dimostrò che il deficit di forza miastenico del muscolo poteva essere riprodotto dalla stimolazione faradica ripetuta del nervo motore (ponendo così le basi di una delle tecniche strumentali di diagnosi della MG ovvero la stimolazione ripetitiva del nervo messa a punto da Demstet). Nella prima metà del secolo scorso vennero messi a punto da Remen e Walker i primi farmaci attivi contro la malattia ovvero gli anticolinesterasici (4). Le alterazioni timiche nel corso di MG furono descritte nel 1949 da Castleman e Norris (5). La natura autoimmune della malattia venne invece definita da Patrick, Lindstrom, Fambrough, Lennon ed Engel nei primi anni settanta del secolo scorso (6).

Epidemiologia e caratteristiche cliniche generali

Secondo dati italiani, americani e nordeuropei la MG è da considerarsi una malattia rara (7). La prevalenza della malattia appare però in aumento negli ultimi anni forse anche per la migliore qualità diagnostica. Ha classicamente due picchi d'incidenza: età giovanile (seconda terza decade di vita con netta prevalenza nel sesso femminile, rapporto 5:1) ed età anziana (sesta settima decade con prevalenza del sesso maschile, rapporto 3:1) (8).

La MG ha come caratteristica principale l'ipostenia fluttuante di alcuni muscoli volontari, in particolare di quelli innervati dai nuclei motori del tronco encefalico; un'altra caratteristica distintiva è l'esauribilità muscolare, il rapido recupero con il riposo e la risposta ai farmaci anticolinesterasici (9).

Eziologia e patogenesi

La patogenesi della MG è da ricondursi ad un attacco autoimmune diretto contro il recettore dell'acetilcolina (ACh-R) (9). Il ACh-R è una proteina transmembrana la cui attivazione da parte dei quanti di ACh rilasciati dalla terminazione nervosa sinaptica determina l'attivazione di una cascata di eventi che porta alla contrazione muscolare. In genere l'anticorpo riconosce un epitopo sito sulla Main Immunogenic Region (MIR) in tal modo avviene il blocco, l'internalizzazione e la distruzione dello stesso recettore. Gli anticorpi diretti contro il ACh-R sono presenti in circa l'85% dei pazienti affetti dalla forma generalizzata e nel 50-60% dei pazienti con la forma esclusivamente oculare (10).

La trasmissione neuromuscolare può essere compromessa in diversi modi: 1) l'anticorpo può bloccare il legame tra ACh ed il suo recettore, 2) si è dimostrato che le IgG sieriche dei pazienti miastenici sono in grado di incrementare il tasso di degradazione del recettore di due/tre volte e ciò può essere dato dalla capacità degli anticorpi di formare legami crociati con i recettori che vengono raggruppati sulla membrana muscolare e successivamente internalizzati tramite un processo di endocitosi e quindi degradati, 3) gli anticorpi possono causare una distruzione complemento-mediata delle superfici post-sinaptiche (8). In alcune gravi forme di MG (cosiddette oculo-bulbari) sieronegative è stata recentemente dimostrata la presenza di anticor-

pi contro il recettore muscolo-specifico tirosina kinasi (MUSK). Secondo i dati più recenti, circa il 50% dei miastenici sieronegativi sarebbe anti MUSK positivo (11).

Diagnosi

La diagnosi rimane ancora principalmente clinica. La caratteristica che si deve ricercare e che deve mettere in allarme è l'esauribilità: il paziente riferisce una visione sdoppiata dopo un po' che legge e riduzione del tono della voce dopo un lungo colloquio; con il riposo vi è il recupero delle forze (10). E' utile l'effettuazione di una/più di una di queste indagini strumentali:

EMG con stimolazione ripetitiva: stimolazione sovramassimale a 3Hz di un nervo periferico e registrazione di un potenziale di unità motoria (CMAP) dal rispettivo muscolo utilizzando elettrodi di superficie. Il reperto tipico nella MG è un decremento del CMAP con raggiungimento del minimo dell'ampiezza al quarto CMAP. Tale test viene sensibilizzato se è preceduto da esercizio muscolare di almeno 60" o da ischemia. L'assunzione di anticolinesterasici normalizza il test che comunque non è così frequentemente positivo anche in forme chiare e generalizzate di MG (12,13).

EMG a singola fibra: sembra essere un test più sensibile nel supportare la diagnosi della malattia ma è gravato da difficoltà di esecuzione dipendenti sia dall'esperienza del neurofisiologo sia dalle capacità di comprensione e di collaborazione del paziente (14,15). Più controversa ancora era la prova all'edrofonio (Tensilon), oggi non più disponibile in Italia. La prova consisteva nell'iniettare prima 1 mg di Tensilon seguito a distanza di 45" da altri 3-6 mg dopo avere testato la forza di taluni muscoli cranici e valutando obiettivamente l'eventuale miglioramento della stenia degli stessi. Bisognava ricordarsi di tenere a disposizione dell'atropina per gli effetti muscarinici dell'edrofonio (12). La presenza di anticorpi diretti contro il AChR (ACh-R-Ab), repertati con metodo radioimmunologico, è un test sensibile ed altamente specifico. Il numero di sieropositivi varia a seconda delle casistiche (16,17). Newsom-Davis e Vincent hanno riscontrato la presenza di ACh-R-Ab nel 85-90% delle forme generalizzate di MG e nel 60% delle forme puramente oculari. Lo stesso gruppo ha recentemente scoperto gli anticorpi anti

MUSK. In conclusione comunque si può dire che combinando i vari dati strumentali e di laboratorio si può arrivare ad una buona confidenza diagnostica (18,19).

Terapia

Diversi sono gli strumenti terapeutici oggi a disposizione.

Anticolinesterasici: primi ad essere impiegati, essi hanno drasticamente ridotto la mortalità per MG. La più usata è la piridostigmina (Mestinon). Spesso risultano inefficaci nella diplopia delle forme puramente oculari di MG. La formulazione ha una durata di circa 4 ore. Gli effetti collaterali sono quelli muscarinici (20).

Immunoterapie a breve termine: hanno il pregio di agire sui sintomi e segni miastenici in breve tempo. Si tratta della plasmaferesi e delle immunoglobuline ad alte dosi. L'efficacia dei due trattamenti è risultata simile e si rivelano particolarmente utili nel trattare le crisi miasteniche, le esacerbazioni con segni bulbari della malattia. Il limite dei trattamenti è la ridotta durata nel tempo del beneficio clinico (durata media circa 20 giorni) motivo per il quale vengono associati ad altri farmaci, in particolare gli steroidi in grado di essere efficaci in pochi giorni sul controllo dei sintomi e segni (21,22).

Cortisone (Prednisone): come già indicato è efficace in pochi giorni ma per motivi non ancora ben chiariti può dare un peggioramento clinico nei primi giorni di trattamento. Il dosaggio è quello immunosoppressivo cioè relativamente elevato, alcuni autori iniziano con bassi dosaggi per ridurre l'incidenza del deterioramento da inizio terapia ma non vi sono prove certe di questo ed altri autori iniziano subito con i dosaggi immunosoppressivi (23). Il problema dello steroide sono gli effetti collaterali: aumento della pressione arteriosa e della glicemia, la depauperazione di potassio, il rischio di miopatia da steroide, l'aumento del tono oculare e la comparsa di cataratta, l'osteoporosi, specie nelle donne dopo la menopausa, oltre a irsutismo, acne e faccia a luna piena. Per tali motivi è buona regola passare a giorni alterni l'assunzione del farmaco ed arrivare alla dose minima efficace per tenere sotto controllo la sintomatologia (24).

Azatioprina: è un farmaco che se ben tollerato può in alcuni casi sostituire completamente lo steroide, mentre più spesso

è usato in associazione per ridurre il dosaggio. Tra gli immunosoppressori dopo il Prednisone è considerato di prima scelta. Entra in funzione nel controllo clinico non prima di 5-6 mesi è in genere ben tollerato (25).

Timectomia: la prima associazione fra timo e MG è stata fatta nel 1901 (26). Da allora diversi studi di tipo patogenetico hanno dimostrato che nel contesto dell'organo è possibile comprendere la patogenesi stessa della malattia (27). Si pensa infatti che il microambiente timico sia uno stimolo alla risposta autoimmune. Tale considerazione, non ancora del tutto convalidata, apre le porte a questa strategia terapeutica che negli anni ha ottenuto sempre più consensi. È stato visto infatti che l'asportazione del timo (anche in fase precoce di malattia) porta ad un rallentamento nella progressione sintomatologica della malattia (28). Inizialmente la terapia chirurgica era destinata solo ai soggetti in cui la ghiandola aveva subito delle trasformazioni patologiche in senso tumorale o pre-tumorale (29). Nel 1939 Blalock ha dimostrato la remissione della sintomatologia in una donna di 21 anni affetta da MG dopo l'asportazione di un tumore cistico timico (28). Successivamente è stata dimostrata una riduzione della sintomatologia in pazienti non affetti da patologia timica ma ugualmente sottoposti a timectomia (30). Da allora la timectomia è entrata a far parte della terapia della MG insieme ai trattamenti farmacologici dimostrando un rallentamento della sintomatologia e una migliore prognosi a distanza di tempo.

Le Heat Shock Proteins (HSPs) come causa di malattia autoimmune

Studi clinici e sperimentali hanno confermato che le HSPs sono coinvolte nei processi di regolazione di alcune patologie autoimmuni come ad esempio artrite reumatoide, diabete, aterosclerosi e sclerosi multipla (31,32). Le HSPs comprendono un gruppo eterogeneo di proteine suddivisibili in sei famiglie che si differenziano in base al loro peso molecolare (33). Svolgono differenti funzioni (34,35) che possono essere schematicamente suddivise in:

- 1) proteine iperespresse durante le condizioni di stress cellulare;
- 2) proteine che agiscono come "chaperones" nei confronti di nuove proteine proteggendole dai meccanismi di "misfolding";

3) proteine coinvolte nei processi di degradazione di proteine anomale;

4) proteine coinvolte nel trasferimento di antigeni a livello degli MCH.

Durante il processo infiammatorio le cellule sottoposte a stress possono esporre sulla loro superficie HSPs, che possono essere riconosciute dal sistema immune come "non self" dando origine al processo di autoimmunità (35,36). In alcuni modelli animali, infatti, l'immunizzazione con peptidi a base di HSP altera la tolleranza immunitaria inducendo automaticamente l'autoimmunità (36,37).

Risultati sperimentali indicano che la risposta immune contro HSPs esogene è associata all'induzione di cloni autoimmuni di linfociti T (37). A tale proposito è importante sottolineare che diverse classi di leucociti, tra cui i linfociti T gamma/delta, i Natural Killers (NK), le cellule presentanti l'antigene (APC), oltre che specifici anticorpi (Ab), sono coinvolti nel processo di autoimmunità (38,39). Nello specifico è stato osservato che i linfociti T gamma/delta sono stati ritrovati nelle placche di sclerosi multipla e in determinate cellule oligodendrogliali che esprimono HSPs sulla loro superficie (39).

Il ruolo delle HSPs nella patogenesi della MG

Di fondamentale importanza nello studio dei processi di autoimmunità mediati dalle HSP è stato il riscontro di una cross-reattività fra HSPs umane e batteriche in corso di infezioni causate da *Chlamydia Trachomatis* (CT). Tale agente patogeno è infatti in grado di produrre, ed accumulare, grandi quantità di Hsp60 all'interno delle cellule infette favorendo in tal modo il meccanismo autoimmune (46). È stata evidenziata, inoltre, una elevata analogia fra Hsp60 batterica (CT-Hsp60) ed umana (H-Hsp60). Ciò sta a significare che gli anticorpi prodotti contro la variante batterica, in corso di infezione, riconoscono, allo stesso modo, gli epitopi espressi sulla variante umana. In definitiva infezioni ricorrenti e, dunque, una prolungata risposta anticorpale, stimolano il sistema immunitario a produrre anticorpi cross-reattivi alla base dei meccanismi di autoimmunità. È stato infatti dimostrato, in differenti studi, che la risposta autoimmune alle H-Hsp60 è conseguenza di una iniziale risposta immune nei confronti di epitopi di CT-Hsp60 che

cross-reagiscono con la H-Hsp60 (41,42).

Tale ruolo centrale svolto dalle HSPs nell'ambito di diverse patologie autoimmuni, lascia ipotizzare che svolgano un ruolo anche nella patogenesi della MG. Uno studio Giapponese indica la presenza di anticorpi anti-Hsp70 in soggetti affetti da MG in maggiore quantità rispetto ai controlli sani. La presenza di tali anticorpi appare, altresì, strettamente correlata alla progressione clinica della malattia e alla sua risposta terapeutica. Questa stretta correlazione ha fatto ipotizzare l'esistenza di una cross-reattività fra gli epitopi antigenici di Hsp70 e AChR, sebbene non sia stata riscontrata alcuna omologia (43).

Un altro studio indica, invece, in presenza di elevati livelli anticorpali di Ab-anti Hsp60 in pazienti miastenici rispetto ai controlli, una forte omologia fra una sequenza peptidica presente in Hsp60 e nei AChR (44). Ciò lascia supporre un ruolo chiave dell'Hsp60 nella patogenesi.

Lo stesso meccanismo d'azione del Tacrolimus, farmaco di ultima generazione utilizzato per le forme farmaco-resistenti di MG, enfatizza il ruolo delle HSPs nella patogenesi della malattia. Il Tacrolimus infatti agisce bloccando la fosforilazione della calceuina; in questo modo si viene a bloccare la trascrizione nucleare di fattori in grado di attivare le cellule T (43). Allo stesso tempo il farmaco è in grado di ridurre il titolo anticorpale sia contro ACh-R che contro Hsp70 indicando in tal modo una stretta associazione fra i due meccanismi d'azione (43).

Conclusioni

Dai dati fin qui esposti si evince l'importanza del ruolo svolto dalle HSP nei processi di immunoregolazione. Inoltre, la cross-reattività fra epitopi di HSPs umane e batteriche focalizza l'attenzione sulle infezioni croniche nel contesto di malattie autoimmuni. In tali circostanze, infatti, si perde il fisiologico meccanismo di immunotolleranza slantizzando o, in alcuni casi, peggiorando la risposta autoimmune che sta alla base della sintomatologia clinica. Tuttavia, ad oggi mancano studi sull'associazione tra MG e infezione da CT.

Bibliografia

1. Newson-Davis J: Disease of the neuromuscular junction. Philadelphia: WB Saunders, 1992.

2. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *Clin Invest.* 2006; 116:2843-2854.
3. Hughes T: The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2005; 15:878-886.
4. Ohry A: Dr. Remen: a forgotten pioneer in the treatment of myasthenia gravis. *Med Biogr.* 2009; 17:73-74.
5. Castleman-Norris P: The pathology of the thymus in myasthenia gravis: a study of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 1949; 28:27-58.
6. Patrick - Lindstrom P: Autoimmune response to acetylcholine receptors. *Science.* 1973; 180:871-872.
7. Aiello I, Pastorino M, Sotgiu S, Pirastru MI, Sau GF, Sanna G, Rosati G. Epidemiology of myasthenia gravis in northwestern Sardinia. *Neuroepidemiology.* 1997; 16:199-206.
8. Sanders DB: Clinical neurophysiology of disorders of the neuromuscular junction. *J Clin Neurophysiol.* 1993; 10:167-180.
9. Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ: Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Engl J Med.* 1978; 298:1116-1122.
10. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D: Myasthenia gravis. *Lancet.* 2001; 357:2122-2128.
11. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A: Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* 2001; 7:365-368.
12. Nicholson GA, McLeod JG, Griffiths LR: Comparison of diagnostic tests in myasthenia gravis. *Clin Exp Neurol.* 1983; 19:45-49.
13. Kennett RP, Fawcett PR: Repetitive nerve stimulation of anconeus in the assessment of neuromuscular transmission disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993; 89:170-176.
14. Benatar M, Hammad M, Doss-Riney H: Concentric-needle single-fiber electromyography for the diagnosis of myasthenia gravis *Muscle Nerve.* 2006; 34:163-168.
15. Ukachoke C, Ashby P, Basinski A, Sharpe JA: Usefulness of single fiber EMG for distinguishing neuromuscular from other causes of ocular muscle weakness. *Can J Neurol Sci.* 1994; 21:125-128.
16. Howard FM Jr, Lennon VA, Finley J, Matsumoto J, Elveback LR: Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1987; 505:526-538.
17. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD: Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology.* 1998; 51:933.
18. Padua L, Stalberg E, Lo Monaco M, Evoli A, Batocchi A, Tonali P: SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111:1203-1207.
19. Costa J, Evangelista T, Conceição I, de Carvalho M: Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis--relative sensitivity of different muscles. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115:2776-2782.
20. Henze T: Therapy of myasthenia gravis with cholinesterase inhibitors--principles and pharmacologic monitoring. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1996; 64:110-121.
21. Carandina-Maffeis R, Nucci A, Marques JF Jr, Roveri EG, Pfeilsticker BH, Garibaldi SG, de Deus-Silva L: Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis: retrospective study of 26 patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62:391-395.
22. Pérez Nellar J, Domínguez AM, Llorens-Figueroa JA, Ferrá-Betancourt A, Pardo A, Quiala M, Gali Z: A comparative study of intravenous immunoglobulin and plasmapheresis preoperatively in myasthenia. *Rev Neurol.* 2001; 33:413-416.
23. Takatsu M, Toyokura Y: Steroid therapy for neurologic diseases--indications and methods of administration. *Nippon Rinsho.* 1979; 37:1308-1315.
24. Jerusalem F, Geroulanos S: Myasthenia gravis and surgical mortality in thymectomy. *Nervenarzt.* 1976; 47:739.
25. Mertens HG, Hertel G: Immunosuppressive therapy of myasthenias. *Med Welt.* 1973; 24:955-963.
26. Raica M, Cimpean AM, Ribatti D: Myasthenia gravis and the thymus gland. A historical review. *Clin Exp Med.* 2008; 8:61-64.
27. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg.* 1939; 110:544-561.
28. Kirschner PA: Alfred Blalock and thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Tho-*

- rac Surg. 1987; 43:348-349.
29. Kissel JT, Franklin GM: Treatment of myasthenia gravis: A call to arms. *Neurology*. 2000; 55:3-4.
30. Gronseth GS, Barohn RJ: Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000; 55:7-15.
31. van Eden W, Hauet-Broere F, Berlo S, Paul L, van der Zee R, de Kleer I, Prakken B, Taams L: Stress proteins as inducers and targets of regulatory T cells in arthritis. *Int Rev Immunol*. 2005; 24:181-197.
32. Raz I, Eldor R, Naparstek Y: Immune modulation for prevention of type 1 diabetes mellitus. *Trends Biotechnol*. 2005; 23:128-134.
33. Weigl E, Kopecek P, Raska M, Hradilová S: Heat shock proteins in immune reactions. *Folia Microbiol (Praha)*. 1999; 44:561-566.
34. Hartl FU, Hayer-Hartl M: Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science*. 2002; 295:1852-1858.
35. Berwin B, Nicchitta CV: To find the road traveled to tumor immunity: the trafficking itineraries of molecular chaperones in antigen-presenting cells. *Traffic*. 2001; 30:690-697.
36. van Eden W, van der Zee R, Prakken B: Heat-shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5:318-530.
37. van Eden W: Heat-shock proteins as immunogenic bacterial antigens with the potential to induce and regulate autoimmune arthritis. *Immunol Rev*. 1991; 121:5-28.
38. Multhoff G, Botzler C, Jennen L, Schmidt J, Ellwart J, Issels R: Heat shock protein 72 on tumor cells: a recognition structure for natural killer cells. *J Immunol*. 1997; 158:4341-4350.
39. Freedman MS, Buu NN, Ruijs TC, Williams K, Antel JP: Differential expression of heat shock proteins by human glial cells. *J Neuroimmunol*. 1992; 41:231-238.
40. Raulston JE, Paul TR, Knight ST, Wyrick PB: Localization of *Chlamydia trachomatis* heat shock proteins 60 and 70 during infection of a human endometrial epithelial cell line in vitro. *Infect Immun*. 1998; 66:2323-2329.
41. Domeika M, Domeika K, Paavonen J, Mårdh PA, Witkin SS: Humoral immune response to conserved epitopes of *Chlamydia trachomatis* and human 60-kDa heat-shock protein in women with pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis*. 1998; 177:714-719.
42. Sasu S, LaVerda D, Qureshi N, Golendock DT, Beasley D: *Chlamydia pneumoniae* and chlamydial heat shock protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via toll-like receptor 4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation. *Circ Res*. 2001; 89:244-250.
43. Munakata S, Chen M, Aosai F, Kawaguchi N, Nemoto Y, Norose K, Hattori T, Yano A: The clinical significance of anti-heat shock cognate protein 71 antibody in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*. 2008; 15:158-165.
44. Astarloa R, Martinez Castrillo JC: Humoral response to the human heat shock 60 kDa protein in myasthenia gravis. 1996; 135:182-183.

Role of Heat Shock Proteins in the pathogenesis of Myasthenia Gravis

Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disorder of the neuromuscular junction mediated by specific antibodies to the nicotinic acetylcholine receptors. Several clinical and experimental studies have confirmed that the HSPs are involved in the process of regulation of some autoimmune disorders such as arthritis, diabetes, atherosclerosis and multiple sclerosis. The involvement of HSPs within different autoimmune disorders allows to hypothesize their presence in the pathogenesis of the MG, i.e. as suggested by the existence of a cross-reactivity among the antigenic epitopes of Hsp60 and AChR.

Moreover, since a cross-reactivity between human and bacterial epitopes of Hsp60 has also been described, we would like to stress the role played by chronic and/or persistent infections, such as those from *Chlamydia Trachomatis*.

Keywords: Chaperonin, Hsp60, autoimmune diseases

CAPSULA EBURNEA, 5(7):38-44, 2010
