

EL COMPORTAMIENTO DE LOS SUPERANTÍGENOS EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

El médico clínico actual, y especialmente aquel cuyo quehacer está relacionado con las enfermedades infecciosas tiene la obligación de conocer algunos aspectos ligados a la inmunología para comprender el lenguaje de la literatura actual, la forma de producción de algunas patologías y también determinados tratamientos.

Uno de estos conceptos, es el mecanismo a través del cual los antígenos exógenos son presentados a los LT. Los antígenos convencionales ingresan al organismo como proteínas totales, son procesados dentro de las células presentadoras de antígenos, células que tienen en su superficie moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II. Algunos fragmentos antigénicos se fijan en un surco de la cadena pesada de las moléculas de clase II, y son así presentados al linfocito T CD4.

El receptor del linfocito T tiene una cadena α y una β , cada una de ellas tiene los llamados segmentos variables (V) y de unión (J), y la cadena β , tiene además un segmento de diversidad (D). El complejo péptido antigénico-HLA II se une al receptor del LT en una zona específica que tiene parte de cadena α y β . Las cadenas α y β , son codificadas por distintos genes, dando diferentes reordenaciones de DNA, lo que implica la variabilidad de las diferentes cadenas. El número de regiones variables (V) de cadenas β , de los LT es limitado, existiendo poca variabilidad. Se dice hoy en día que existen alrededor de 25 genes $V\beta$ en el humano.

El reconocimiento de un antígeno convencional por parte de los LT es entonces muy específico porque debe existir el procesamiento intracelular del antígeno,

el reconocimiento de un fragmento antigénico por determinadas moléculas clase II del sistema mayor de histocompatibilidad, y especialmente por la unión de la asociación péptido molécula HLA clase II con determinados LT CD4. Considerando que existe una gran diversidad de receptores de los LT con genes diferentes que codifican para una gran diversidad de cadenas α y β , se produce como resultado una extrema especificidad de reconocimiento por parte de las células T. En la práctica esto significa que un antígeno convencional estimula <1% de los LT totales, es decir alrededor de 1 de cada 10.000 LT.

A diferencia de lo convencional, existen antígenos que estimulan gran cantidad de LT saltándose la ruta normal de presentación, y que reciben el nombre de superantígenos, siendo sus características principales las siguientes: No sufren el procesamiento intracelular en las células presentadoras de antígenos, se unen como proteínas intactas y directamente a las moléculas de histocompatibilidad clase II a un nivel distinto del surco de unión normal del péptido, se fijan a la mayoría de las formas alélicas de las moléculas de clase II, y el complejo superantígeno-HLA II se une al receptor del LT a nivel del segmento variable de la cadena β , y no en el punto normal de unión compuesto por parte de cadenas α y β .

Los superantígenos se unen prácticamente a todas las células T que tienen una región V β , concreta. Como existen alrededor de 25 probabilidades distintas de especificidad V β , esto implica que un superantígeno se une +/- a 1 de cada 5 LT, o dicho de otra manera puede estimular al 20% de los LT de un individuo, a diferencia de un antígeno convencional que estimula al 1% de los LT o 1 de cada 10.000 LT. Hoy en día sabemos que existen dos clases diferentes de superantígenos: exógenos al huésped, que corresponden en su mayoría a toxinas bacterianas, y superantígenos endógenos que son aquellos transportados en el genoma del huésped.

Del punto de vista infectológico, existen al día de hoy, algunas entidades clínicas en que se involucran evidencias de mayor o menor peso en cuanto a la

participación de superantígenos bacterianos o virales en su patogenia, cuales son enfermedad de Kawasaki, artritis reumatoidea, shock tóxico por *Staphylococcus aureus*, infección por virus de inmunodeficiencia humana e infecciones por *Streptococcus pyogenes*, las que analizaremos suscintamente.

La **enfermedad de Kawasaki** es definida como una vasculitis aguda multisistémica descrita aún en nuestros días como de causa desconocida. Se conoce objetivamente que la enfermedad de Kawasaki provoca determinados efectos sobre el sistema inmune que son básicamente una gran activación de LT y de macrófagos, con una gran producción de citoquinas inflamatorias, principalmente IL-1 β , IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa e interferón-gama. Otro hecho objetivo de la enfermedad de Kawasaki es que su principal complicación es la formación de aneurismas de las arterias coronarias, siendo la primera causa de enfermedad cardíaca adquirida en los niños.

¿Qué se ha visto con enfermedad de Kawasaki y superantígenos?, 1) Aumento significativo de la expresión de LT V β 2 y V β 8.1 en etapa aguda de enfermedad, lo que no se observa en etapa de convalecencia ni en controles sanos; 2) aislamiento en 13 de 16 pacientes estudiados con enfermedad de Kawasaki de lo que se ha descrito como un nuevo clon de *Staphylococcus aureus* productor de la toxina 1 del Síndrome de shock tóxico, y aislamiento de *Streptococcus pyogenes* productor de toxina pirogénica B y C. Se sabe que estas toxinas son capaces de estimular justamente los LT subtipos V β 2 y 8.1 que son los subtipos preferencialmente expandidos en los individuos que desarrollan enfermedad de Kawasaki; y 3) el tratamiento precoz con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) disminuye la frecuencia de lesiones coronarias. La IGIV contiene anticuerpos neutralizantes que inhiben las toxinas de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* y por lo tanto inhiben la activación de los LT26-28.

Se sugiere entonces que en la etapa aguda de la enfermedad habría una infección bacteriana con producción de superantígenos, con la consiguiente

activación de LT V β específicos y producción desmedida de citoquinas inflamatorias.

Está bien definida la asociación del **Síndrome de shock tóxico con cepas de *Staphylococcus aureus*** productoras de toxina 1, y también está bien definido el comportamiento de esta toxina como superantígeno. El planteamiento: "El síndrome de shock tóxico estafilocócico es producido por un superantígeno", se basa en los siguientes hechos: 1) La toxina 1 del síndrome de shock tóxico estafilocócico estimula la proliferación y activación de LT con la consiguiente producción de citoquinas, lo que tendría un rol preponderante en la patogénesis de esta enfermedad induciendo fiebre e inflamación. 2) existe una expansión de LT V β 2 en pacientes con síndrome de shock tóxico por *Staphylococcus aureus* sin expansión significativa de otros subtipos V β ; 3) el nivel de V β 2 vuelve a lo normal luego de 1 a 4 meses de la etapa aguda de la enfermedad³⁰; y 4) se ha visto que ratones deficientes en número o función de LT (tratados con ciclosporina) son resistentes a la producción de shock inducido por enterotoxina B de *Staphylococcus aureus*, lo que implica que la toxicidad de esta toxina es dependiente de la presencia de LT.

Enfermedades autoinmunes como la **Artritis reumatoide**, en el LT se ha postulado como la célula efectora más importante en un número de enfermedades autoinmunes. Esto se basa en 2 hechos concretos: la asociación de ciertas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide con tipos específicos de HLA -DR, y la presencia de gran número de LT en el sitio de la inflamación.

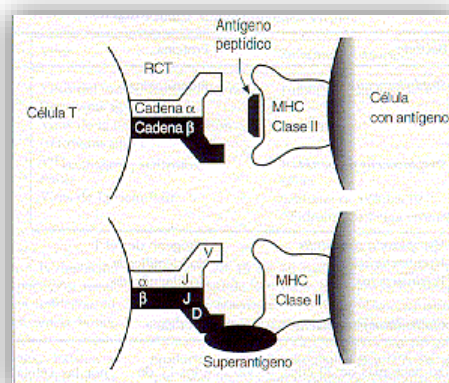
Se dice que ciertos superantígenos están relacionados a la patogenia de las enfermedades autoinmunes porque existe expansión selectiva de ciertas células T que expresan determinados V β y podrían actuar como poblaciones T autorreactivas.

Las principales toxinas mencionadas como superantígenos de ***Streptococcus pyogenes***, de ellas, la con mayor evidencia científica en cuanto a su

mecanismo como superantígeno es la toxina pirogénica A, principal responsable implicada en la patogénesis del síndrome de shock tóxico estreptocócico. En una revisión de pacientes con esta enfermedad, 74% de las cepas de *Streptococcus pyogenes* eran M1 o M3 y de éstas 85% tenían el gen que codifica para la producción de toxina pirogénica A, comparado con 15% de la población genera.

La proteína M, factor de virulencia fundamental para este patógeno bacteriano, también ha sido mencionado como superantígeno, a través de la acción de ciertos péptidos provenientes de las proteínas M de algunos serotipos de *Streptococcus pyogenes*. Llama la atención en este punto que casi todos los fragmentos de proteína M que actuarían como superantígenos lo harían actuando sobre $LT V\beta 4$, lo que se relaciona en la clínica con cepas que producen enfermedad reumática, sugiriendo un posible rol de superantígenos en esta secuela de tipo autoinmune de las infecciones estreptocócicas. En este punto de la proteína M y sus fragmentos es tan reciente la información y tan poco definida aún, que hay ciertos autores que piensan que la actividad de proteína M como superantígeno no es tal, y corresponde a una contaminación de las muestras estudiadas dada por otras toxinas estreptocócicas.

Como conclusión, los superantígenos existen, su mecanismo de acción es claro, lo mismo que las distintas formas en que pueden producir daño al ser humano. El punto está en tener moderación, en no culpar de todo aquello que no tiene aún una explicación satisfactoria desde el punto de vista fisiopatológico a los superantígenos, y en encontrar el equilibrio entre los nuevos conocimientos que nos entrega la literatura a diario y lo que realmente va quedando como un concepto sólido y permanente.



BIBLIOGRAFÍA

1. BRODSKY F, GUAGLIARDI LE. The cell biology of antigen processing and presentation. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 707-44.
2. SISSONS JGP. Superantigens and infectious diseases. *Lancet* 1993; 341: 1627-8.
3. HUMMELL DS. The role of T-cell receptors in health and disease. *Compr Ther* 1994; 20: 616-22.
4. MÖLLER G. Superantigens. *Immunol Rev* 1993; 131: 1-200.
5. HERMAN A, KAPPLER J, MARRACK P. Superantigens: Mechanism of T cell stimulation and role in immune responses. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 745-72.
6. WATANABE OR, AELION J, LEGROS L ET AL. Characterization of unique human TCR Vbeta specificities for a family of streptococcal superantigens represented by rheumatogenic serotypes of M protein. *J Immunol* 1994; 152: 2066-73.
7. SCHMIDT KH, GERLACH D, WOLLWEBER L ET AL. Mitogenicity of M5 protein extracted from *Streptococcus pyogenes* cells is due to streptococcal pyrogenic exotoxin C and mitogenic factor MF. *Infect Immunol* 1995; 63: 4569-75.