

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen **13**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Abril **2004**
January-April

Artículo:

Superantígenos

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com



Superantígenos

Dra. Patricia Gómez García,* Dra. Sara Elva Espinosa Padilla**

RESUMEN

Los superantígenos (SAG) son una familia de proteínas exógenas producidas por virus y bacterias con capacidad para activar la proliferación de linfocitos T policlonales CD4+, CD8+ y algunas veces $\gamma\delta$ del humano y de varias especies animales. Las propiedades inmunoestimuladoras de los SAG son resultado directo de su interacción con el dominio V β del receptor de células T (TCR) y las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II sobre la superficie de las células presentadoras de antígeno. Los SAG han sido implicados como agentes etiológicos en el síndrome de choque tóxico, en la fiebre reumática, psoriasis y enfermedad de Kawasaki. Nosotros describimos en esta revisión las propiedades moleculares, biológicas e inmunológicas y papel en autoinmunidad de los SAG. Comentamos las principales patologías en que se encuentran involucrados.

Palabras clave: Superantígeno.

ABSTRACT

Superantigens are a family of protein exotoxins viral and bacterial exhibiting a highly potent polyclonal lymphocyte proliferating activity for CD4+, CD8+ and sometimes $\gamma\delta$ T cells of human and (or) various animal species. The potent immunostimulatory properties of superantigens are a direct result of their simultaneous interaction with the V β domain of the T-cell receptor (TCR) and the major histocompatibility complex (MHC) class II molecules on the surface of an antigen presenting cell. Superantigens have been implicated as etiologic agents in toxic Shock Syndromes, rheumatic fever, psoriasis and Kawasaki disease. We describe in this review the molecular, biological and immunologic properties of the superantigen toxins and their roles in autoimmune disease.

Key words: Superantigen.

INTRODUCCIÓN

El término de SAG fue acuñado por White y cols. en 1989 para designar a un grupo de proteínas virales y toxinas bacterianas proteicas o mitógenos que presentaban una gran capacidad para activar a linfocitos T humanos y de varias especies de animales policlonales CD4, CD8 y algunos $\gamma\delta$.

Actualmente se definen a los SAG como proteínas inductoras de una gran respuesta inmune ya que activan

en un 5 a 30% de los linfocitos T y actúan a concentraciones fentomolares. Tienen sitios de unión a dos receptores del sistema inmune. A las cadenas β del TCR y a la cadena α o β de las moléculas del MHC clase II. No requieren procesamiento intracelular por las células presentadoras de antígeno (CPA) y éstos no son restringidos a un alelo en particular de las MHC clase II.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS SUPERANTÍGENOS

Los SAG bacterianos son proteínas no glucosiladas pequeñas, generalmente de 22 a 30 kd. Se transportan como proteínas con un péptido señal amino-terminal que al ser enzimáticamente cortado permite el plegamiento de la proteína madura con actividad inmunom-

* Médico Pediatra Residente de V año de la Subespecialidad de Alergia e Inmunología Clínica Pediátricas.

** Médico Inmuno-Alergólogo adscrito al Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

duladora. El superantígeno bacteriano típico tiene 2 dominios: un dominio que tiene una estructura beta "grasp" y otro dominio que tiene una estructura plegada similar a la encontrada en las moléculas de inmunoglobulinas. Los SAg bacterianos son secretados como productos solubles por los microorganismos. Hay poca información de cómo los SAg logran llegar a la superficie de la célula infectada, se cree que éstos son coexpresados con las moléculas MHC clase II. En estudios recientes se ha demostrado que los SAg virales son procesados proteolíticamente muy probablemente por las CPA u otras proteasas aún no caracterizadas. Demostrando que el procesamiento de los SAg virales y su unión a moléculas MHC clase II, es un requisito para la activación de las células T.¹

PROPIEDADES DE LOS SUPERANTÍGENOS

Los SAg son moléculas altamente estables mantienen su función con valores de pH de 2.5 a 11 y a temperaturas mayores de 60°C. Ellos se unen a múltiples alelos de antígenos y a varias especies de antígenos MHC clase II. Aunque la mayoría de los SAg se unen a casi todas las moléculas MHC clase II hay relativa preferencia de algunos SAg por ciertos productos alelos clase II. Los SAg se unen exclusivamente a las regiones no polimórficas de las moléculas clase II, aunque algunos ocasionalmente se unen a la parte DR que se une al péptido antigénico. El segmento del TCR $V\beta$ que reconoce al SAg es un poco variable dependiendo del SAg, se cree que todos los SAg tienen una configuración de unión única. En general los SAg se unen a la porción solvente expuesta de las moléculas MHC clase II (cadena α -1) formando un puente entre el TCR ($V\beta$) y el MHC II. La interacción también ocurre entre el TCR $V\alpha$ y la molécula MHC clase II; el superantígeno se une a la molécula MHC clase II por un puente junto con un átomo de zinc lo que le da mayor afinidad. La unión del SAg al TCR es más débil que la unión del SAg con el MHC clase II. Las implicaciones funcionales de estas propiedades son que los SAg deben primero unirse al MHC, una vez completada esta unión la unión al TCR se puede llevar a cabo. Cada SAg ya sea viral o bacteriano tiene un distinto patrón de reactividad con los productos de los genes del TCR β .²

MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE SUPERANTÍGENOS

Los SAg son producidos por bacterias Gram negativas, bacterias Gram positivas, micoplasmas, virus y parásitos. De los SAg producidos por estafilococo aureus se encuentran las clásicas enterotoxinas A, B, C (variantes C1, C2, C3) D, E y las de reciente descubrimiento G, H, I y la toxina del síndrome de choque tóxico (TSST-1)

con su variable bovina, las toxinas exfoliativas EFA y ETB. Las enterotoxinas constituyen una familia de polipéptidos de ocho cadenas (de 26-28Kda, y 228-239 residuos de aminoácidos) con un bucle típico disulfuro el cual puede contribuir a la actividad emética de estos SAg. Estas enterotoxinas pueden ser divididas en 2 grupos en base a su homología de secuencias de aminoácidos entre otros SAg. El primer grupo consiste de SEA, SEE, SED y SEH. El segundo grupo incluye a SEB, SEC, SEG. El TSST-1 (22Kda con 194 residuos de aminoácidos) carecen de bucle bisulfuro y no tienen homología significativa con otros SAg a pesar de tener actividades biológicas semejantes. Las toxinas exfoliativas A y B también llamadas exfoliantes o toxinas epidermolíticas son proteínas biológicamente relacionadas pero inmunológicamente distintas. Estas toxinas están involucradas en la patogénesis del síndrome de piel escaldada estafilocócico. Su peso molecular de las toxinas A y B es de 26,951 y 27,318 Da (242 y 246 residuos de aminoácidos) respectivamente. Ellas comparten un 55% de secuencias idénticas, pero no tienen homología con enterotoxinas ni con TSST-1.

Los SAg producidos por los estafilococos piógenos incluyen: las clásicas toxinas eritrogénicas A y C también llamadas exotoxinas pirógenas estreptocócicas A y C (SPEA y SPEC), y las de más reciente descubrimiento son la SPEF, el SAg estreptocócico (SSA), mitógeno del *S. pyogenes* (SPM) y SPM-2, SME2, SEPG, SPEH, SPEJ y SME2-2. La proteína M del estreptococo tiene propiedades del SAg. La forma madura de las exotoxinas A y B comprenden 228 y 208 residuos de aminoácidos con un peso molecular de 25,787 y 24,354 Da, respectivamente. La exotoxina A comprende 3 residuos de cisteína con un puente bisulfuro en Cys 87 y Cys 98 mientras que la exotoxina C posee un único residuo de cisteína.

En base a las secuencias de proteínas se han clasificado a los SAg en 4 familias (Figura 1).

Las enterotoxinas del *Clostridium perfringens* (CPET) involucradas en el envenenamiento por alimentos producida por el *C. perfringens* se ha reportado que actúa como SAg al inducir la proliferación importante de células T humanas que expresan cadenas $V\beta$ 6-9 y $V\beta$ 22 en sus TCR.

De los microorganismos Gram negativos conocidos que producen SAg está la *Yersinia pseudotuberculosis* la cual causa enteritis y linfadenitis mesentérica. La toxina producida por la *Y. pseudotuberculosis* denominada YPM (mitógeno derivado de la *Y. pseudotuberculosis*) es una proteína de 14.5 KDa (131 residuos de aminoácidos). Hasta el momento se han reportado tres variantes de ésta YPMa, YPMb, YPMc. La *Yersinia enterocolitica* también se ha documentado que produce SAg.

El micoplasma artritis produce SAg llamados MAM (mitógeno de micoplasma artritis) de 25kda (213 resi-

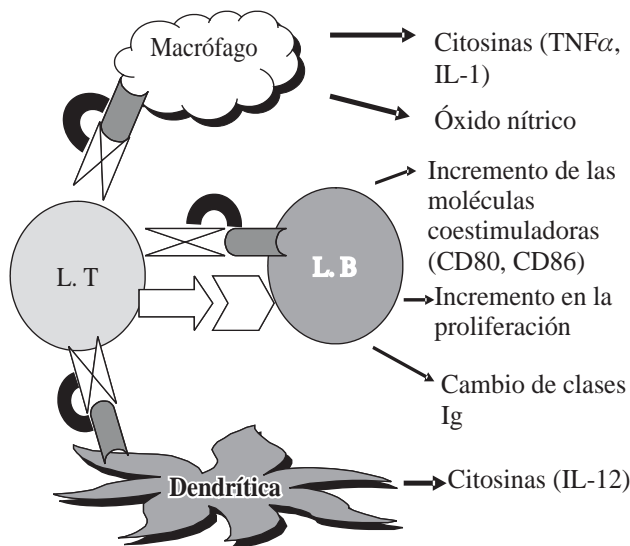


Figura 1. Consecuencias secundarias a la estimulación de las células B, dendríticas y macrófagos.

duos de aminoácidos) esta toxina no tiene homología con los SAg de estreptococos y estafilococos.

Aunque es evidente que otros virus pueden codificar para superantígenos la mayoría de datos experimentales se han basado en el estudio del virus de tumor mamario el cual produce SAg endógeno, a pesar de reportes que sugieren la actividad de ciertas proteínas virales producidas por el HIV, herpes virus, Epstein-Barr y virus de la rabia que actúan como SAg falta aún mucho por investigar.¹

PROPIEDADES INMUNOLÓGICAS DE LOS SUPERANTÍGENOS

Recientes avances en el conocimiento de la estructura tridimensional de los SAg bacterianos y del complejo MHC clase II y las cadenas β del TCR han permitido el entendimiento de cómo estos potentes mitógenos esquivan los mecanismos normales para la activación por el MHC y el péptido, y como ellos estimulan a las cadenas B del TCR expresadas en los linfocitos T de diferentes familias, resultando en la activación policlonal de las células T. Los SAg realizan la activación policlonal de las células T al subvertir el proceso normal de presentación del antígeno y activación de las células T. En el sistema inmune sano las moléculas MHC clase I y clase II llevan a cabo el papel de asegurar la activación de las células T específicas. Las moléculas MHC clase I y clase II están bien caracterizadas, éstas tienen dos dominios extracelulares que forman una hendidura en la cual un fragmento del péptido es atrapado durante la síntesis u ensamblaje de la molécula MHC, posterior-

mente es transportada a la superficie celular para ser presentado a las células T. Como consecuencia el TCR de las células T se une al MHC que se encuentra unido al péptido. Las moléculas MHC clase I procesan los péptidos que se encuentran en el citosol de las células T, mientras que las moléculas MHC clase II se unen a péptidos que fueron internalizados por medio de vesículas del espacio extracelular tanto por los fagocitos como las células B y presentados para su reconocimiento por células Th1 o Th2. Después del reconocimiento del MHC, el péptido y el TCR las células T son estimuladas por la liberación de un amplio espectro de moléculas efectoras, incluyendo citosinas que son responsables de la expansión clonal de linfocitos. Sólo 0.001% - 0.0001% de las células T son activadas por la presentación de un antígeno normalmente.

Los superantígenos se unen principalmente a la $V\beta$ CDR2 y en menor cantidad a la región $V\beta$ CDR1 y a una región adicional hipervariable o HV4. El reconocimiento del SAg está determinado principalmente por la región V de los genes que expresan $V\beta$ de los cuales hay de 20 a 50 en ratones y humanos, por lo cual un superantígeno puede estimular un 2 a 20% de las células T periféricas. Esto lleva a una drástica movilización de las células T $V\beta$. Las células T que sufrieron expansión pueden subsecuentemente existir en estado de anergia o llegar a la apoptosis. Concomitantemente la proliferación de células T lleva a una liberación masiva de citosinas derivadas de los linfocitos (como son IL-2, factor de necrosis tumoral β , interferón γ) y citosinas derivadas de los monocitos (IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral α). Estas citosinas pro inflamatorias sirven de mediadores para la hipotensión, fiebre alta, choque y rash eritematoso difuso que caracteriza al síndrome de choque tóxico.

PAPEL DE LOS SUPERANTÍGENOS Y ENFERMEDAD

El prototipo de la enfermedad mediada por superantígenos es el **síndrome de choque tóxico** (TSS). El cual es provocado por la toxina TSST-1 en el 50% de los casos no menstruales y en un 25% de los casos menstruales, el otro 25% del TSS está provocado por los superantígenos SEB y SEC. Los linfocitos T $V\beta 2$ se incrementan durante la fase aguda del síndrome lo que causa un aumento en la liberación de IL-2, TNF- α e interferón- γ por linfocitos y macrófagos.

En relación a la epidemiología

-TSS menstrual (95%): colonización cervicovaginal por estafilococo productor de toxina y en ciertos taponnes de alta absorbencia.

-TSS no menstrual (40 %): de cualquier otro tipo de infección estafilocócica, ya sea después de cirugía, uso de diafragma, posinfluenza y en el síndrome descamativo recalcitrante que acompaña al SIDA.

La presentación clínica del TSS se caracteriza por fiebre alta, malestar general, mialgias, cefalea, rash e hipotensión. Son comunes el rash eritematoso sobre el tronco y extremidades, eritema y descamación de palmas y plantas así como eritema de membranas mucosas y conjuntiva. En fases tempranas de la enfermedad generalmente hay leucocitosis con bandemia posteriormente puede existir linfopenia, trombocitopenia y datos de laboratorio que correlacionan con la hipoperfusión y daño orgánico. Pudiendo desarrollar coagulación intravascular diseminada. Anticuerpos contra TSST-I no se detectan o se encuentran en títulos bajos en pacientes con TTS en relación a sujetos sanos, lo cual sugiere que la ausencia de inmunidad a la toxina puede ser un factor de riesgo para el TSS.

El TTS producido por las toxinas del estreptococo del grupo A (SPEA, SPEB) puede manifestarse de forma más dramática y con resultados letales. El estreptococo infeccioso puede entrar al cuerpo a través de la piel causando dolor en el sitio de infección lo cual siempre precede a los síntomas. Posteriormente progresa a fascitis necrotizante o miositis, o la infección puede localizarse a pelvis o abdomen, el rash sólo se presenta en el 10% de los casos, pueden evolucionar a choque, falla orgánica múltiple. Frecuentemente se encuentran niveles muy altos de CPK reflejando la necrosis muscular. La progresión es rápida por la gran destrucción tisular, la muerte ocurre en menos de 24 h de iniciado el cuadro.

En vista a la evolución tan rápida del TSS el diagnóstico debe sospecharse por clínica. El diagnóstico formal se basa en el aislamiento del estreptococo del grupo A en un sitio normalmente estéril, hipotensión e involucro multiorgánico.

El tratamiento del TSS se basa en el inicio rápido de la terapia antimicrobiana, la restitución de líquido y un adecuado soporte cardiopulmonar.

Las enterotoxinas del estafilococo aureus (SEB y SEC-1) causan **intoxicación alimentaria** manifestada por dolor abdominal agudo, vómito y diarrea. Posterior a la ingesta de comida contaminada con *S. aureus*.

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica que se presenta en niños, la cual tiene muchas características del TSS. Se caracteriza por tres fases: la aguda o febril que dura de 7 a 14 días presentándose hiperemia conjuntival, lengua en fresa, labios rojos con fisuras, edema de manos y pies, rash cervical y linfadenopatía, la fase subaguda inicia al desaparecer la fiebre dura menos de 25 días caracterizada por descamación de dedos de pies y manos, artritis, artralgia y trombocitosis. La última etapa de convalecencia donde desaparecen los signos y la velocidad de sedimentación globular disminuye. Se acompaña de alteraciones cardíacas en un 20 a 50% de los pacientes. Durante la fase aguda los pacientes presentan frecuentemente elevación de las células T V β 2 y V β 8.1, las cuales regresan a la normalidad en la etapa de

convalecencia. Cultivos de la piel y membranas de pacientes con enfermedad de Kawasaki han reportado *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* productores de TSST-1 y de SPED/SPCE respectivamente. El tratamiento con altas dosis de gammaglobulina intravenosa es dramáticamente efectivo junto con salicilatos.

Es posible también la participación del SAg en la patogénesis de algunas formas de psoriasis, ya que esta enfermedad es generalmente precedida de faringitis estreptocócica con un incremento en los niveles de antiestreptolisinas, en las lesiones de piel hay un infiltrado de células T CD4 y CD8 V β 2+.

El papel de los superantígenos en la **dermatitis tóxica** (DA). El estafilococo aureus frecuentemente coloniza la piel de pacientes con DA. Lo que ha sugerido que las células T activadas por el superantígeno pueden liberar varias citosinas lo cual exacerba y prolonga la inflamación asociada con DA. La reducción de la colonización bacteriana de las lesiones ha sido un tratamiento efectivo en estos pacientes. Investigaciones sugieren que los efectos benéficos de los antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas pueden ser atribuidos no sólo a la reducción de las bacterias en la superficie de la piel sino también a la supresión en la producción de superantígenos del *S. aureus*.¹

CONCLUSIONES

Los SAg son proteínas producidas por microorganismos, los cuales tienen la capacidad de activar a las células T en una forma indiscriminada lo cual inicia una liberación masiva de citosinas principalmente proinflamatorias, las cuales juegan un papel importante en la patogénesis de las enfermedades provocadas por los SAg.

El conocimiento del SAg como desencadenante de estas enfermedades ha llevado al uso de nuevos tratamientos, sin embargo el reconocimiento de los SAg en otras enfermedades continúa siendo tema de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Müller-Alouf H, Carnoy C, Simonet M, Alouf JE. Superantigen bacterial toxins: state of the art. *Toxicon* 2001; 39: 1619-1701.
- <http://www.bath.ac.uk/~bssrn/ravi/-/super.html>
- Rodgers JR, Rich RR. Antigens and antigen presentation. In: Rich. *Clinical Immunology* 2001: 7.11-7.15.
- Adachi Y, Akamatsu K, Horio T. The effect of antibiotics on the production of superantigen from *Staphylococcus aureus* isolated from atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science* 2002; 28: 76-83.

Dirección para correspondencia:
Dra. Patricia Gómez García
Instituto Nacional de Pediatría,
Insurgentes Sur 3700-C,
Col. Cuicuilco,
CP. 04530 México D.F.