

Süperantijenler ve Hastalıklardaki Rolü

F. Alper TEKELİ*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Süperantijen (SA) terimi normal protein veya peptid antijenlerden çeşitli özellikleri ile ayrılan bir grup mikrobiyal antijeni tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Süperantijenler çok çeşitli hastalıkların patojenik ajanları olarak tanımlanmaktadır. Protein veya peptid antijenler ile süperantijenler arasındaki en önemli ayrıcalık süperantijenlerin; T hücre reseptörleri tarafından (TCR) özellikle TCR beta zinciri (V β) ile daha az olmak üzere de D β , J β , V α , J α ile ilişkili olarak tanınmasıdır. V β genlerinin sayısı kısıtlı olduğundan dolayı organizmaya verilen veya giren bir süperantijen T hücre repertuarının çok büyük bir kısmı ile ilişkiye girebilir. Bu tüm T hücre repertuarının yaklaşık olarak %5-30'u arasındadır, protein veya peptid antijenlerde ise bu oran 1000 T hücresinde 1 T hücresi'dir. T hücre proliferasyonunun bu masif indüksiyonu T hücrelerinin mitojenler tarafından indüksiyonu ile farklılık gösterir. Mitojenler tüm T hücrelerini indükleyebilirlerken süperantijenler yalnızca V β veya daha az olarak D β , J β , V α veya J α zinciri içeren T hücrelerini indükleyebilirler. Peptid antijenler gibi süperantijenler de T hücrelerine sınıf II MHC molekülleri yardımı ile sunulurlar ama sunum sırasında bu antijenler MHC peptid bağlanma bölgesine yerleşmezler, bunun yerine peptid bağlanma bölgesinin dışındaki aminoasit rezidüleri ile ilişkiye girerler. MHC üzerindeki polimorfik değişiklikler peptid yapıdaki antijen ile bağlanmayı etkileyen en önemli faktörken bu süperantijenler için geçerli değildir. Bu nedenle süperantijenlerin hatırlanma olayı MHC bağımlı değildir^[1-3]. MHC II-süperantijen kompleksini tanıyan T hücreleri proliferasyon, sito-

kin üretimi ve sitotoksosite yönünden aktive olurlar^[4].

Süperantijenler iki gruba ayrılırlar:

- Konağa yabancı olan süperantijenler,
- Endojen olarak konağın genomuna taşınan süperantijenler.

Birinci grup içerisine hemen hemen tüm bakteriyel ekzotoksinler girer. Bunların içinde ilk grup stafilokoklar tarafından oluşturulan toksinlerdir. Bunlar: Besin zehirlenmesinden sorumlu olan enterotoksinler; A, B, C1-3, D ve E, toksik şok sendromu toksini (TSST-1), haşlanmış deri sendromu toksinidir (eksfoliyatif toksin A ve B), diğerleri ise A grubu streptokokların oluşturduğu toksinler; pirojenik toksin A, B, C ve D, *Clostridium perfringens* ve *Yersinia enterocolitica*'nın oluşturduğu ekzotoksinler ve *Mycoplasma arthritidis*'in ürünleridir. Bakteriyel ekzotoksin süperantijenler küçük moleküllerdir, sınıf II MHC moleküllerine yüksek afinite ile bağlanırlar ve herbiri T hücrelerini çeşitli V β segmentleri ile stimüle ederler. Ekzojen süperantijenler immün sistemi aşırı şekilde uyarabilirler, bazen uyarım verimsiz veya hasarlandırıcı immün cevap şeklinde de olabilir^[5,6].

İkinci grup süperantijenler kesin olarak farede kanıtlanabilmiştir. Bunlar minör lenfosit stimüle eden determinantlardır. Bu determinantlar "mouse mammary tumour virus (MMTV)" tarafından integre edilen ve vertikal olarak fare genomuna geçen genler tarafından kodlanan protein yapılarıdır^[7].

SÜPERANTİJEN HATIRLANMASINDA ROL OYNAYAN HÜCRE TİPLERİ

Eğer süperantijenler in vivo olarak injekte edilirse MHC sınıf II molekülüleri ve TCR V β zincirleri nedeniyle çeşitli hücre tipleri ile ilişki kurarlar. B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler ile sunum sonrası tüm periferik T hücrelerini ilgilendiren olaylarda rol oynarlar. Antijen sunan hücreler (APC) ve reaktif T hücreleri MHC sınıf II molekülüleri ve TCR yardımı ile sinyalleri iletirler ve APC'ler ile süperantijen reaktif T hücrelerinde aktivasyon ve sitokin üretimi ortaya çıkar.

B Hücreleri ve Monositler

Bakteriyel süperantijenin B hücresi veya makrofaj gibi APC'lere bağlanması ile bu hücrelerde çeşitli değişiklikler ortaya çıkar.

Bunlar:

- Periferik kan monositlerinden tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinlerin sekresyonu artar.
- Süperantijenler B hücrelerinin T hücre bağımsız proliferasyonunu artırırlar.
- Süperantijen MHC sınıf II ilişkisi sonucu B hücresi ve monositlerin adhezyon yetenekleri artar. Bu artış "leukocyte function antigen (LFA)" bağımlı ve bağımsız mekanizmalar ile olur.

T Hücreleri

İnsan ve fare periferik T hücreleri SA ile hızla aktive olurlar. Çok kısa süre içerisinde süperantijene cevap veren T hücreleri, IL-2 ve transferin reseptörünü eksprese etmeye başlarlar. Reaktif T hücrelerinin yüzeyinde bulunan L-selektin (MEL 14) ortadan kalkar. Bunun TCR ile ilişkili bir mekanizma ile oluştuğu tahmin edilmektedir. Ayrıca hiperakut T hücre aktivasyonu sonrası hem in vivo hem de in vitro olarak çok miktarda IL-2, interferon-gamma (IFN- γ) ve TNF gibi sitokinlerin üretimi olur. T hücreleri ile ilgili önemli bir nokta da süperantijene cevap veren T hücrelerinin ilk 24 saat içerisinde azaldığı, injeksiyondan 2-3 gün sonra ise kalan hücrelerin proliferasyonu olduğudur. Azalma DNA parçalanması ile olan programlı hücre ölümü şeklindedir. Süperantijen verilimine karşı T hücresinin yaşaması veya ölmesi emrini ortaya çıkaran olaylar bilinmemektedir. Konu ile ilgili çeşitli hipotezler vardır, araştırma aşamasındadır^[8].

NORMAL MHC SINIF I-II ve ANTİJEN İLİŞKİSİ

T hücrelerine klasik antijen sunumu MHC sınıf I veya sınıf II molekülüleri ile işlenmiş peptid fragmanın

etkileşimi sonucu oluşan bir olaydır. T hücreleri MHC ve peptid kompleksini, klonotipik heterodimerik antijen reseptörü olan TCR ile tanır. α/β TCR'nin özgülüğü α zinciri (V β ve J β) ve β zinciri (V β , D β ve J β) komponentleri ile ilgilidir.

Sınıf I molekülüleri endojen olarak antijen sunan hücrelerde işlenmiş peptid molekülülerini özellikle CD8⁺ T hücrelerine, sınıf II molekülüleri ise ekzojen antijenleri -ki bunlar dışarıdan hücre içerisine alınır ve işlenirler- özellikle CD4⁺ T hücrelerine sunarlar. Antijen, MHC molekülündeki peptid bağlayan bölgede sunulur. Süperantijenler ise APC'ler ile T hücresine değişik bir şekilde sunulurlar. Bu molekülüleri etkili bir biçimde MHC molekülülerine bağlanırlar ama klasik antijen sunumuna ters olarak MHC'de bulunan peptid bağlayan bölgede sunulmazlar, ayrıca önceden APC'ler tarafından işlenmezler. MHC sınıf II süperantijen kompleksinin T hücreleri ile tanınması için CD4 veya CD8 yardımcı molekülülerine ihtiyaç göstermezler. Hem CD4⁺ hemde CD8⁺ T hücreleri uygun süperantijenlerle kompleks yapan MHC sınıf II molekülüleri ile uyandırılabilirler.

SÜPERANTİJEN MHC İLİŞKİSİ

Süperantijen proteinler T hücrelerinin yokluğunda da direkt olarak (örneğin TSST-1) monositlere bağlanıp onların sınıf MHC II molekülülerini aktive ederek IL-1 ve TNF- α salınımına neden olurlar. T hücre-süperantijen-APC ilişkisinde sınıf II MHC molekülüleri rol alır^[9].

T hücrelerine süperantijen sunumunda monositler, makrofajlar, B hücreleri, dendritik hücreler^[10], ve IFN- γ indüklenmiş epidermal keratinositler rol alırlar^[9].

T hücrelerinin süperantijen ile aktivasyonu için gerekli olan ilk olay süperantijenin MHC sınıf II molekülüne bağlanmış olmasıdır. MHC II'ye süperantijen bağlanmasında konvansiyonel antijen sunumunda olduğu gibi toksin molekülünün işlenmesi gerekmektedir^[1,2]. MHC bağlanmasında sınıf II molekülünün hem α hem de β zincirleri rol alır. Süperantijen sınıf II molekülünün antijen bağlanan yuvasından ayrı bir kısmına bağlanır^[2]. Bundan dolayı bu bölgelerdeki mutasyonlar toksini etkileyebilirken peptid antijen bağlanmasını etkilemeyecek, ek olarak konvansiyonel antijenin bağlandığı bölgedeki mutasyonlar peptid antijenleri etkilerken toksinler üzerine etki minimal olacaktır^[1]. Ekzojen süperantijenlerin sunumunda APC'ler rol oynamaktadır. Konvansiyonel antijen sunumu ile süperantijen sunumu arasındaki bir fark da buradan doğmaktadır^[1,9].

Süperantijenlerin MHC molekülü ile ilişkilerinde metal iyonları önemli rol oynamaktadır. Örneğin stafilokokal enterotoksin A (SEA), stafilokokal enterotoksin E (SEE) ve stafilokokal enterotoksin D (SED)'nin yüksek afinite ile sınıf II'ye bağlanması için çinko iyonu gerekmektedir^[2,11].

Süperantijenler ile T hücre stimülasyonları bu moleküllerin bağlandıkları belirli sınıf II molekülleri ile kısıtlı değildir. Stafilokokal enterotoksin (SE) ile T hücre aktivasyonu sınıf II molekülünün izotipi ve allotipinden bağımsızdır. Örneğin sınıf II "human leucocyte antigen (HLA)" HLA-DR, DP ve DQ moleküllerinin herbiri SEA'yı fare T hücrelerine sunabilirler. Ama bağlanma oranları arasında değişiklikler vardır^[1,2].

Özellikle SE'ler ile MHC sınıf II molekülleri arasında olan ilişkiler nispeten aydınlatılmış olmasına karşın Mtv süperantijeni proteinlerinin sınıf II ile olan ilişkisinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır^[11].

SÜPERANTİJENİN TCR TARAFINDAN SINIF II MHC ile TANINMASI

TCR β zinciri süperantijenler için ana ligandır^[2,11]. V β 'nın süperantijen özgüllüğündeki rolü TCR-V β elemanının CDR4 bölgesindeki aminoasitlerin identifikasyonu ile kanıtlanabilmektedir^[12]. TCR'nin diğer parçaları da tanıma olayında rol oynarlar. Süperantijenlere cevap veren hücrelerde az veya çok sıklıkta α zincirinin V bölgeleri de bulunmuştur. Özellikle V β elemanlarının süperantijene zayıf ilişkisi halinde ise α zincirleri veya VDJB bölgesi süperantijen hatırlanmasında rol oynadığı gösterilmiştir^[11]. V α 'nın süperantijen hatırlanmasına etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. V α kalıntıları direkt olarak süperantijen ile birleşebilir ve aynı zamanda V α -V β kombinasyonları da güçlü sınıf II MHC afinitesi için oluşabilir. Alfa zincirinin hatırlama olayındaki rolü olduğu açıktır. Ama süperantijen reaktivitesi ve izole β zincirlerinin süperantijen/MHC kompleksine bağlanma kabiliyeti arasındaki ilişki nedeniyle süperantijen hatırlanmasında α zincirinin rolü az sayıdaki T hücre alt grupları ile sınırlıdır^[1].

Retroviral antijenler ile yapılan çalışmalarda β zincirinin hatırlamada rol oynayan bölgesinin CDR4 (D-E lup) bölgesi olduğu ortaya konulmuştur. CDR4 (D-E lup) bölgesi bakteriyel süperantijenlerin hatırlanmasında da rol oynar. TCR β zincirinin süperantijen ile CDR4 bölgesindeki kalıntılar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen TCR β zincirinin diğer bölgeleri de süperantijen hatırlanmasında rol oynar-

lar. Örneğin MHC molekülünün α helikal bölgeleri ile ilişki halinde olan TCR β zincirinin CDR1, CDR2 ve CDR3 bölgeleri de hatırlanma olayında rol oynarlar. Bu bölgelerde örneğin CDR3'te oluşabilecek muhtemel mutasyonel değişiklikler TCR/MHC ilişkisinde değişikliklere yol açtığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir^[13,12].

SÜPERANTİJEN BAĞIMLI HÜCRE ARACILI SİTOTOKSİSİTE (SDCC)

Süperantijen bağımlı üç tip sitotoksik aktivasyon görülebilir:

- Süperantijenler TCR-V β eksprese eden sitotoksik T hücrelerinin TCR kompleksi tarafından tanınabilen peptid-MHC kompleksine karşı olan sitotoksitesini arttırabilirler^[4].

- Periferik kan mononükleer hücrelerinin süperantijenler ile aktivasyonu T hücrelerinden sitokinlerin salgılanması ve "natural killer (NK)" hücrelerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bazı insan NK hücrelerinin alt grupları sınıf II MHC molekülleri içermektedir, bu nedenle süperantijenler bu grup NK hücrelerini direkt olarak aktive edebilirler^[14,15].

- T hücrelerinin süperantijen ile aktivasyonu sırasında belli hedef hücrelere karşı güçlü bir sitotoksik aktivite oluşur. Bu sitotoksik aktiviteye süperantijen bağımlı hücre aracılı sitotoksiste adı verilir (SDCC). SDCC aktivitesi hedef hücre üzerinde MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonu ile direkt olarak ilişkilidir. SDCC reaksiyonunun incelenmesi sonucunda bunun T hücrelerindeki TCR-V β ile hedef hücre üzerindeki MHC sınıf II molekülleri arasında oluşan bir ilişki ile oluştuğu gösterilmiştir. Çok çeşitli hücreler SDCC reaksiyonu yönünden hedef olarak incelenmişlerdir. Lenfoblastoid hücreler yüksek MHC sınıf II antijen ekspresyonu ve adezyon molekülleri nedeniyle mükemmel hedeflerdir. Bunlara ek olarak taze izole edilmiş lösemi hücreleri ve MHC II eksprese eden kolorektal karsinom hücreleri ayrıca MHC II eksprese eden normal hücrelerde SDCC için hedeftirler^[4].

SÜPERANTİJEN ile İNDÜKLENMİŞ AKTİVASYON

Süperantijenin APC üzerindeki sınıf II molekülüne ve TCR'ye bağlanması güçlü bir stimülatör sinyal ortaya çıkarır. Süperantijen stimülasyonunun erken etkisi; hem T hücrelerinde hem de monositlerde sitokin üretiminin indüksiyonudur.

İn vivo süperantijen uygulanmasının erken etkisi T hücre proliferasyonudur. Bunun sonucu süperantijen reaktif adezyon ve aktivasyon, molekül eksp-

resyonunda değişikliklerle sonuçlanır. Örneğin SEB injeksiyonu sonrası bir saat içerisinde L-selektin ekspresyonunda azalma meydana gelir.

Süperantijenler aynı zamanda CD8⁺ T hücrelerini de indükler. Bu hücreler stafilokokal enterotoksin bağımlı hücre aracılı (SDCC) sitotoksisiteye aracılık ederler. Bu olayda sınıf II MHC molekülü içeren hedefler; B hücreleri, APC'ler ve insandaki T hücreleri rol oynamaktadırlar.

SÜPERANTİJEN ile İNDÜKLENMİŞ İMMÜNSÜPRESYON

Süperantijenlerin erken gözlenen etkilerinden bir tanesi immün cevabın baskılanmasıdır^[1,16]. Antijenle karşılaşma süresi, sonuç olarak ortaya çıkacak aktivasyon veya toleransın meydana gelmesinde önemlidir. Ayrıca çalışmalar göstermiştir ki süperantijenle önceden veya sürekli maruz kalma ile konvansiyonel immün cevaplar etkilenir^[1].

SÜPERANTİJEN ile İNDÜKLENMİŞ TOLERANS-DELESYON

MMTV'nin fare genomuna integrasyonu sonrası endojen süperantijen ekspresyonu artar, bu sayede T hücre toleransının mekanizmasını inceleyen deneysel sistemler oluşturulmuştur. Önceki çalışmalar göstermektedir ki bu süperantijenlere karşı tolerans timustaki klonal delesyon ile T hücre gelişimi sırasında oluşmaktadır. Örneğin minör lenfosit stimulan antijen (Mls-1) Mtv-7 provirüsü tarafından kodlanır ve V β 6, V β 8.1 gibi değişik V β 'lar eksprese eden T hücreleri ile etkileşir. V β 6 ve V β 8 T hücrelerine spesifik monoklonal antikorların kullanılması ile Mls-1 eksprese eden farelerin periferlerinde bu T hücrelerinin bulunmadığı gösterilmiştir. Daha detaylı çalışmalarda gösterilmiştir ki süperantijen aracılı delesyonda, süperantijen reaktif T hücrelerinin immatür popülasyonda, CD4⁺ CD8⁺ (çift pozitif) timositlerde bulunduğu, olgun CD4⁺ veya CD8⁺ (tek pozitif) timositlerde ise bulunmadığı ortaya konulmuştur. Buradan T hücre toleransının timusta timosit gelişiminin belirli bir basamağında klonal delesyon ile oluştuğu sonucu çıkarılabilir^[17,4].

Timik delesyonu etkileyen ve kontrol eden faktörler şunlardır:

- Delesyon paternleri, timusta süperantijen ekspresyonundaki varyasyonlar tarafından etkilenebilir.
- T hücresinin süperantijene aviditesi timositlerin klonal delesyonunu etkiler. Örneğin Mls-1 reaktif V β elemanı eksprese eden T hücreleri sıra ile reaktif olurlar V β 6 > V β 9 > V β 8.1 > V β 7. CD4 eksprese

etmeyen farelerde yapılan çalışmalarda V β 6, V β 9 ve V β 8.1 içeren timositlerin delesyonunun CD4'ten bağımsız olduğu ama V β 7 timositlerin delesyonunun CD4'lere bağımlı olduğu görülmüştür.

Timusta eksprese edilen self antijenlere karşı baskın tolerans mekanizması klonal delesyon olduğu halde düşük afiniteli T hücreleri klonal delesyondan kaçabilir ve periferde klonal inaktivasyon (anergi) veya periferde delesyonla tolerize edilebilirler^[18].

SÜPERANTİJEN ile İNDÜKLENMİŞ TOLERANS-ANERJİ

İmmün hücrelerin antijen ile ilişkisi sonucu; aktivasyon veya cevapsızlık şeklinde iki etki ortaya çıkar. Bunu açıklamak için aktivasyonun 2. sinyal modeli ortaya konulmuştur. İlk sinyal antijenin T hücre tarafından hatırlanmasıdır. 2. sinyal kostimülatör moleküller tarafından sağlanır. Antijen, kostimülasyon varlığında TCR ile tanınarak T hücre aktivasyonu meydana gelirken, kostimülasyonun olmadığı durumlarda ise sonuç anergi veya cevapsızlıktır. Anerji hakkındaki bilgilerimize göre anerjik hücreler IL-2 yapamazlar. Ekzojen IL-2 eklenmesi anerjiyi ortadan kaldırır. Birçok reaktif T hücresi klonal delesyon ve apoptozis ile ortadan kaldırılırken bir kısım hücre ise anerjik popülasyon olarak kalır. Anerjinin geri dönüşü olup olmadığıyla ilişkili çelişkili raporlar vardır. Bazı çalışmalarda ekzojen IL-2 eklenmesi ve anti-TCR antikorlarının stimülasyonu ile anerjinin geri döndüğü ileri sürülürken diğer bazı çalışmalarda ise SEB-indüklenmiş anerjinin in vitro ortamda geri dönmediği gözlenmiştir. T hücresinin ortadan kaldırılıp kaldırılamayacağını veya anerjik mi kalacağını etkileyen faktörler bilinmemektedir. TCR'nin nonV β elemanları ve MHC'nin polimorfik kalıntıları etkileşimin aviditesini etkiler. Güçlü reaktif hücrelerin yok edildiği, zayıf reaktif hücrelerin anerjik olabileceği düşünülmektedir^[18].

SÜPERANTİJENLER ve İNSAN HASTALIKLARI

Süperantijenler insanlarda oluşan hastalıklarda üç yolla rol oynarlar:

- Süperantijen direkt olarak patolojiye neden olabilir. Sistemik şok ve besin zehirlenmelerinde görüldüğü gibi^[8].
- Süperantijen bir infeksiyon ajanının patojenitesini artırabilir. Örneğin; MMTV infeksiyonunda olduğu gibi.
- Süperantijen otoimmünitenin tetiklenmesinde, süperantijen ilişkili T ve/veya B hücre aktivasyonu ile rol alabilir^[18].

Toksik Şok Sendromu ve Besin Zehirlenmeleri

Stafilokok ve streptokokların ürettiği toksinler, insanlarda görülen bazı hastalıklar ile ilişkisi kesin olarak ortaya konulmuş süperantijenlerdir.

Staphylococcus aureus stafilokokal enterotoksinler gibi çok çeşitli toksinler salgılar. Bunlar; (SE), SE A, B, C1, C2, C3, D, E, eksfoliatif toksin ve toksik şok sendrom toksin-1'dir. Bu enterotoksinler besin zehirlenmesi, toksik şok ve/veya haşlanmış deri sendromuna neden olurlar^[1,18,19].

Yapılan bir çalışmada toksik şok sendromlu hastalarda oluşan anormal klinik reaksiyonların, hastalığın erken klinik döneminde TSS'den sorumlu olan süperantijenin alınmasından sonra ortaya çıkan TNF nedeni ile ortaya çıktığı gösterilmiştir^[20]. Diğer bir çalışmada ise çeşitli SE'lerin periferik kan hücrelerinde ve tonsiller T hücrelerinde poliklonal B hücre diferansiasyonunu hızlandırma yönündeki etkileri ortaya konulmuştur^[21].

Streptococcus pyogenes'in de A, B ve C olmak üzere 3 tip enterotoksini (SPE) vardır. Bu toksinler streptokokların yaptığı kızıl ve toksik şok ile ilgilidirler^[1,19]. Toksik şok benzeri sendrom invaziv streptokokal hastalığın ciddi bir komplikasyonudur. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda bu ekzotoksine maruz kalma sonrası T hücre alt gruplarında azalma görülmüşken aynı sonuç insanlarda yapılan çalışmalarda elde edilememiştir^[22]. Bu hastalıkta aracı olarak streptokokal süperantijenler tarafından stimüle edilmiş hücrelerden salınan sitokinler özellikle TNF- β ve TNF- α rol oynamaktadır. TNF- α aynı zamanda gram negatif bakteriyel lipopolisakkaritler, *S. pyogenes* veya *S. aureus* süperantijenleri ile ortaya çıkan şokta da rol oynamaktadır^[23].

Tekrarlanan klinik gözlemler ve çeşitli deneysel çalışmalar sonucunda grup A streptokokların otoimmün artrit patogeneğinde rol oynadığı düşüncesi ön plana çıkmıştır ve bu hastalıkta çeşitli streptokokal antijen ve süperantijenler tanımlanmıştır. Hastalığın mekanizmasında aldıkları rol araştırılmaktadır^[24].

Kawasaki Sendromu

Kawasaki sendromu (KS) özellikle bebekleri ve genç çocukları etkileyen etyolojisi bilinmeyen akut multisistem hastalığıdır. Özellikle Japon çocuklarda sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Japonya'da çocuklarda edinilmiş kalp hastalıklarının en sık nedenidir.

KS artmış T hücre ve monosit/makrofaj aktivasyonu ile beraber olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. İmmünolojik görüntü ve toksik şoka benzeyen klinik

nedeni ile KS'nin süperantijenler ile ilişkisi olup olmadığı yönünde çalışmalar yapılmıştır. PCR (Polymerase chain reaction) temelli çalışmalarda KS'li kişilerde artmış V β 2 ve V β 8 T hücreleri gösterilmiştir. Bu artış özellikle CD4 popülasyonunda ve özellikle akut hastalıkta görülmüştür. KS'deki kliniğe süperantijenin etkileri açık değildir. Ayrıca KS'nin geç ve daha uzun süren görüntülerinde oluşan otoreaktif T hücrelerinin süperantijenler ile nasıl etkileştiği ise bilinmemektedir^[1].

SÜPERANTİJENLER ve OTOİMMÜNİTE

Süperantijenlerle yapılan çalışmalar bu yapıların otoimmünite ile ilişkilerini ortaya koymuştur. Yetişkinlerin periferik kanındaki T ve B hücrelerini de içine alan antijen reaktif hücreler self antijene düşük aviditededirler. Süperantijen indüklenmiş T hücre aktivasyonu veya süperantijen aracılı T-B hücre reaksiyonları otoimmüniteyi başlatabilir. Olay diğer çevresel ve genetik faktörlerin yardımı ile progresif bir hal alabilir. Süperantijenler ve otoimmünite arasındaki ilişkiyi en iyi açıklayan örnek *Mycoplasma arthritidis* süperantijeni (MAM) ile oluşan rodentlerin artritidir. MAM hem T hücre aktivasyonuna hem de T hücre bağımlı B hücre aktivasyonuna neden olarak artrit başlaması için gerekli süperantijen indüklenmiş aktivasyonu ortaya çıkarır. Bu hastalık modeli kullanılarak otoimmün hastalıklardaki süperantijenlerin rolü araştırılmıştır^[14,25].

Romatoid Artrit

Romatoid artrit mononükleer hücrelerin eklemde birikmesi sonucu birçok eklemde kartilajın kaybedilmesi ve eklem destrüksiyonu ile karakterize bir otoimmün hastalıktır^[1,18]. Romatoid artrit ile ilişkili inflamasyonlu eklemdeki sinoviyal sıvıda T hücreleri ana komponenttir. PCR analizi ile romatoid hastalıklı kişilerin sinoviyal T hücreleri incelendiğinde V β içeren T hücrelerinin aynı kişinin periferik kanından alınan sonuçlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir^[1]. Ayrıca V β analizleri T hücre aktivasyonunda bir süperantijenin varlığını düşündürmektedir. Bir çalışmada V β 14+ T hücrelerinin hastanın periferik kanında bulunmadığı ama sinoviyal sıvısında bulunduğu gösterilmiştir. Artritli hastalarda yapılan çalışmalarda bu hastaların eklemelerinde aktive olan hücrelerin yüksek oranda MHC sınıf II molekülleri içerdikleri gösterilmiştir^[18]. Ayrıca yapılan bir çalışmada romatoid artritli hastanın sinoviyal sıvısındaki TCR'leri incelendiğinde 3 gen ailesinin fazla miktarda göz önüne çıktığı görülmektedir; bunlar V β 3, V β 14 ve V β 17'dir^[1].

Özellikle SED'nin romatoid artritlilerdeki varlığı ortaya konulmuştur, bu romatoid faktör üretimini arttıran bir yapıdır. Ayrıca SEA tip romatoid sinovitlerine bağlanabilir. Bunun sonucunda mRNA ekspresyonu ve sonrasında proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve IL-8 salgılanması ortaya çıkar^[19].

Sistemik Lupus Benzeri Otoimmün Hastalıklar

Kronik "graft versus host disease (GVHD)" hastalığı olan farelerde IgG antiDNA antikor yanıtının olduğu lupus benzeri renal hastalık oluşabilir. Bu otoimmün hastalık direkt olarak T hücreleri ve B hücreleri arasındaki ilişki ile ortaya çıkar. Benzer yanıt süperantijen alınması sonucunda da ortaya çıkabilmektedir. Yani bir ekzojen süperantijen, CD4 T hücreleri ile B hücreleri arasında köprü görevi görüp potansiyel otoantikor üretimine neden olabilir^[1].

Streptokokal Hastalıklarla İlişkili Otoimmün Hastalıklar

Grup A streptokokların romatik ateş, kalp hastalığı ve glomerülofrit gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu mikroorganizmaların major virülans faktörü M proteinidir, streptokok M antijeninin süperantijenik karakteri olduğu Vß 2, 4 ve 8 içeren T hücrelerini stimüle ettiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Sitotoksik T hücreleri kalbi invaze edebilirler bu da patolojide T hücrelerinin rolünü düşündürür^[1,18,26].

GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR

Süperantijenlerin inflamatuvar barsak hastalığını da içine alan bir çok immünolojik hastalık patogenezinde rol aldığı bilinmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığında süperantijenlerin patogenezdeki rolleri çeşitlidir. T hücre klonlarını aktive ederek sitokin salınımı veya otoreaktif T hücre klonlarının genişlemesi ile direkt doku hasarı meydana getirebilirler veya intestinal inflamasyonu engelleyen T hücre klonlarının ortadan kalkmasına neden olabilirler^[27]. Yapılan in vitro bir çalışmada sağlıklı ve kronik inflamatuvar durumlarda süperantijen indüklenmiş mukozal immünitinin oluşabileceği ve bu cevabı intestinal hücrelerin süperantijeni mukozal T hücrelerine sunarak ortaya çıkardıkları da gösterilmiştir^[28].

VİRAL HASTALIKLAR

Süperantijenlerin MMTV enfeksiyonundaki kilit rolleri gösterilmiştir. İlk olarak enfeksiyon için süperantijen reaktif T hücreleri gösterilmiştir, bunların rolü enfeksiyon için primer hedef olmaktan çok B hücrelerinin aktivasyonu yönündedir. B hücre aktivasyonu

ise enfeksiyöz retroviral süperantijenlerin yaşam döngüsünde önemli rol oynamaktadır.

İnsanlarda süperantijen eksprese eden en iyi karakterize edilebilmiş virüs kuduz virüsüdür. Kuduz virüsü nükleokapsidi (N) proteini süperantijen olarak gösterilmiştir. Bu protein insan sınıf II moleküllerine işlenmeden bağlanır ve Vß8-spesifik T hücrelerinin genişlemesine, sonrasında da delesyonuna sebep olur. Buna rağmen süperantijenin virüsün enfeksiyöz siklusundaki kritik rolü açıklanamamıştır^[1].

DERİ HASTALIKLARI

Süperantijenlerin atopik dermatit, kontakt dermatit ve psoriasis gibi çeşitli inflamatuvar deri hastalıklarında rol oynadığı düşünülmüştür çünkü bu hastaların çoğunda *S. aureus* kolonizasyonu bulunmaktadır. Bilinmektedir ki *S. aureus* enfeksiyonunun bulunması veya kolonizasyonu deri hastalıklarının alevlenmesinde rol oynamaktadır^[29].

LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonunun immünolojik göstergeleri süperantijenlerin bu hastalıkta rolü olabileceğini akla getirmiştir. Örneğin enfeksiyöz mononükleoz hastalığında belirgin poliklonal T hücre (özellikle sitotoksik T hücre) aktivasyonu görülmüştür. PCR tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarda görülmüştür ki bu hastalarda belli bazı Vß alt ünitelerine sahip T hücreleri çoğunluktadır. EBV'nin bir süperantijen kodladığı ve bu süperantijenin hastalığın kliniğinde rol oynadığına dair kesin bilgiler yoktur. Ancak Herpes virüsü simiari'nin EBV'ye benzer bir genetik yapıda olduğu ve MMTV süperantijenlerine homoloji gösteren bir ürün ortaya çıkardığı bilinmektedir. Çalışmalarda EBV transforme B hücre dizisinin (RAJ) Vß3 eksprese eden T hücre hibridomalarını stimüle ettiği gösterilmiştir^[1].

KAYNAKLAR

1. Kotzin BL, Leung DYM, Kappler J, Marrack P. Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Imm* 1993;54:99-167.
2. Irwin MJ, Gascoine NRJ. Interplay between superantigens and the immune system. *J Leuc Biol* 1993;54:495-503.
3. Lobo-Yeo A, Lamb JR. Superantigens as immunogens and tolerogens. *Clin Exp Rheum* 1993;11(supp 8):17-21.
4. Kalland T, Dohlsten M, Abrahmsen L, et al. Targeting of superantigens. *Cell Biophysics* 1993;22:147-64.
5. Licastro F, Davis LJ, Morini MC. Lectins and superantigens: membrane interactions of these compounds with T lymphocytes affect immune system. *Int J Biochem* 1993;25:845-52.

6. Orbea HA. Roles of superantigens in microbial infections. 49th forum in immunology. 198-201.
7. Sissons JPG. Superantigens and infectious disease. Lancet 1993;341:1627-8.
8. Miethke T, Wahl C, Regele D, et al. Superantigen mediated shock: a cytokine release syndrome Immunobiol 1993;189:270-84.
9. Goodglick L, Braun J. Revenge of the microbes, superantigens of the T and B cell lineage. Am J Pathol 1994;144:623-36.
10. Bhardwaj N, Young JW, Nisanian AJ, Baggers J, Steinman RM. Small amounts of superantigen, when presented on dendritic cells are sufficient to initiate T cell responses. J Exp Med 1993;178:633-42.
11. Webb SR, Gascoine NRJ. T-cell activation by superantigens. Curr Opin Immunol 1994;6:467-75
12. Blackman MA, Woodland DL. Role of the T cell receptor α chain in superantigen recognition. Immunol Res 1996;15:98-113.
13. Ehrlich EW, Devaux B, Rock EP, Jorgensen JL, Davis MM, Chien Y. T cell receptor interaction with peptide/major histocompatibility complex (MHC) and superantigen/MHC ligand is dominated by antigen. J Exp Med 1993;178:713-22.
14. D'orazio JA, Cole BC, Streilein JS. *Mycoplasma arthritidis* mitogen up-regulates human NK cell activity. Infect Immun 1996;64:441-7.
15. Gill R, Wang H, Blueathmann H, Iglesias A, Wei WZ. Activation of natural killer cells by mouse mammary tumor virus C4 in Balb/c and T cell receptor V β 2 transgenic mice. Cancer Research 1994;54:1529-35.
16. Miethke T, Wahl C, Gaus H, Heeg K, Wagner H. Exogenous superantigens acutely trigger distinct levels of peripheral T cell tolerance/immunosuppression:dose-response relationship. Eur J Immunol 1994;24:1893-902.
17. Herman A, Kappler JW, Marrack P, Pullen AM. Superantigens: mechanism of T-cell stimulation and role in immune responses. Annu Rev Immunol 1991;9:745-72.
18. Blackman MA, Woodland DL. In vivo effects of superantigens. Life Sciences 1995;57(19):1717-35.
19. Goodacre JA, Brownlie CED, Ross DA. Bacterial superantigens in autoimmune arthritis. Br J Rheum 1994;33:413-9.
20. Akatsuka H, Imanishi K, Inada K, Yamashita H, Yoshida M, Uchiyama T. Production of tumour necrosis factor by human T cells stimulated by a superantigen, toxic shock syndrome toxin-1. Clin Exp Immunol 1994;96:422-6.
21. Stohl W, Elliott JE, Linsley PS. Human T cell-dependent B cell differentiation induced by staphylococcal superantigens. J Immunol 1994;153:117-27.
22. Michie C, Scott A, Cheesbrough J, Beverley P, Pasvol G. Streptococcal toxic shock-like syndrome: evidence of superantigen activity and its effects on T lymphocyte subsets in vivo. Clin Exp Immunol 1994;98:140-4.
23. Alouf HM, Alouf JE, Gerlach D, Ozegowski JH, Fitting C, Cavillon JM. Comparative study of cytokine release by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with *Streptococcus pyogenes* superantigenic erythrogenic toxins, heat-killed streptococci, and lipopolysaccharide. Infect and Immun 1994;62(11):4915-21.
24. Taylor JE, Ross DA, Goodacre JA. Group A streptococcal antigens and superantigens in the pathogenesis of autoimmune arthritis. Eur J Clin Invest 1994;24:511-21.
25. Wucherpfennig KW. Autoimmunity in the central nervous system: mechanisms of antigen presentation and recognition. Clin Immun Immunopathol 1994;72:293-06.
26. Taub DD, Blank KJ. Superantigens and microbial pathogenesis. Ann Int Med 1993;119:89-90.
27. James SP. Potential role of superantigens in gastrointestinal disease. Gastroenterology 1993;105:1569-71.
28. Aisenberg J, Ebert EC, Mayer L. T-cell activation human intestinal mucosa: the role of superantigens. Gastroenterology 1993;105:1421-30.
29. Skov L, Baadsgaard O. Superantigens. Arch Dermatol 1995;131:829-32.

Yazışma Adresi:

Dr. F. Alper TEKELİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı

ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 04.03.1999

Kabul Tarihi: 17.05.1999