

Süperantijenler

SUPERANTIGENS

A. Eftal YÜCEL*, Ayşegül YÜCEL**

* Doç.Dr. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji BD, MALATYA

** Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Doktora Öğr., ANKARA

ÖZET

Süperantijenler son yıllarda üzerinde en çok durulan yapılardandır. Normal antijenlerden daha potent olarak ve daha çok sayıda T hücrelerini uyarma yeteneğine sahip, bakteri, mikoplazma ve retrovirüslerin meydana getirdiği süperantijenlerin bazı otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde rol oynaması muhtemeldir. Bu derlemede süperantijenlerin çeşitleri T hücrelerini aktive etme şekilleri, aktivasyon sonrası oluşan immün cevap ve süperantijenlerin bazı hastalıklardaki rolü hakkında bilgi verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Süperantijen, otoimmünite, T lenfosit aktivasyonu

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:1-7

SUMMARY

Superantigens are important structures that have been studied intensively in recent years. Superantigens are bacterial, mycoplasmal, viral and retroviral proteins which can activate more potently and a larger proportion of T cells than the normal antigens and probably play a role in the etiopathogenesis of autoimmune diseases. In this review, the different types of superantigens, how they activate T cells, immune response after activation and the role of the superantigens in the etiopathogenesis of some diseases, will be discussed.

Key Words: Superantigens, otoimmunity, T cell activation

Süperantijen terimi, ilk kez 1989 yılında, normal peptid veya protein antijenlerden bazı farklı özellikleri olan bakteriyel kaynaklı antijenik yapılar için kullanılmıştır. Normal antijenik yapılar, antijen sunucu hücreler üzerindeki doku uygunluk proteinlerine bağlanarak, T lenfosit reseptörleriyle kompleks meydana getirirler. Böylece, göreceli olarak az sayıda T lenfosit aktive olur. Süperantijenlerin normal antijenik yapılardan en önemli farkı, çok daha fazla sayıda T lenfositini aktive edebilmesidir. Süperantijen özelliği gösteren mikrobik antijenler ile süperantijenlerin immün cevaptaki ve çeşitli hastalıklardaki rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır.

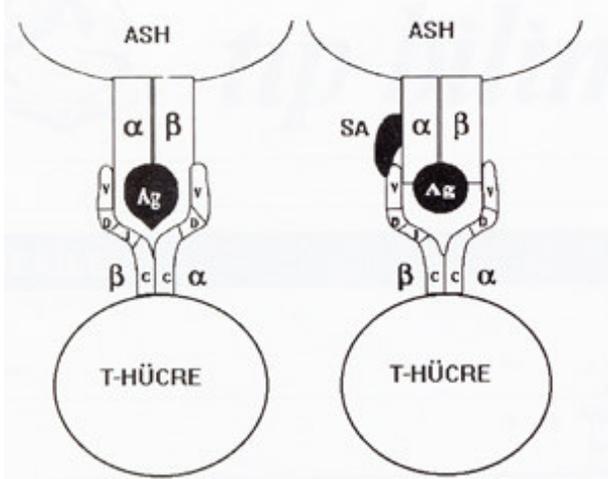
Süperantijen, normal antijen-doku uygunluk kompleksi (MHC=Major Histocompatibility Complex) tarafından aktive edilen T lenfositlerden 10000 kat fazla sayıda T lenfositini aktive edebilen antijenik yapılardır.

Süperantijenler her 10 T lenfositten birini aktive edebilme yeteneğine sahiptir (1-3). T hücrelerine spesifik olmayan şekilde mitojenik etkili maddelerden (conavalin A gibi) farklı olarak, süperantijenler yüksek derecede özgüllük gösterirler.

Süperantijenler bu değişik etkilerini, MHC molekülleriyle normal antijenlerden farklı bir ilişki oluşturarak meydana getirirler. Süperantijenler T hücre reseptörlerinin (TCR=T Cell Receptor) en polimorfik bölgesi yerine, bir veya birkaç farklı TCR V β bölgesini tanırlar (4-6). V β , fazla heterojenite göstermediğinden süperantijenler ortalama 10 T lenfositten birini aktive etme yeteneğindedirler. Böylece belirgin immün aktiviteye yolaçabilirler. Süperantijenler, MHC molekülü ve TCR arasında aberran bir ilişki sağlayarak, üç molekülden oluşan kompleks meydana getirirler. Henüz TCR ve üç moleküllü kompleks kristalleştirilememiş olmasına karşın, kristalleştirilmiş moleküllerin ışığı altında Şekil 1'de görülen yapı öne sürülmüştür (7). Süperantijen olan stafilokokal enterotoksin B (SEB) ve toksik şok sendrom toksini-1 (TSST-1)'in kristal yapıları birbirine benzer bulunmuştur (8). Bazı süperantijenlerin T hücrelerini antijen sunucu

Geliş Tarihi: 23.02.1995

Yazışma Adresi: A. Eftal YÜCEL
Sivas Cad. 8/9
MALATYA



hücre olmadan da CD28 üzerinde stimüle edebildiği de

Şekil 1. Klasik antijen ve süperantijenin T hücreleri tarafından tanınması. Klasik antijenik peptid (Ag), antijen sunucu hücrenin (ASH) üzerindeki II. sınıf doku uygunluk kompleksinin (MHC) peptid bağlayıcı oluğunda α ve β zincirleriyle ilişkili olarak, T hücre reseptörüne (TCR) sunulur. TCR'nin antijeni tanınması, β zincirindeki, çok çeşitlilik gösteren, "variable" (V), "diversity" (D) ve "junctional" (J) gen segmentleri ile, α zincirindeki V ve D segmentleri tarafından belirlenir. Şematik olarak gösterildiği gibi, sol tarafta TCR, MHC-antijen kompleksine uygunluk göstererek kompleks oluşturmaktadır. Süperantijenle (SA) olan tanınmanın gösterildiği sağ taraftaki şekilde ise böyle bir uygunluk bulunmaz. SA ile olan aktivasyonda SA peptid bağlayıcı oluğun distalinde II. Sınıf MHC molekülüne bağlanıp TCR'nin β zinciri ile ilişki kurar. ASH: Antijen sunucu hücre (antigen presenting cell); SA: Süper antijen; Ag: Antijen; V: Variable (değişken); D: Diversity (çeşitlilik); J: Joining (birleşme); C: Constant (sabit).

gösterilmiştir (9). Süperantijenler, mononükleer hücreleri, MHC molekülleri ile yaptıkları kompleks ile, src-tip protein tirozin kinazları aktive ederek stimüle etmektedir (10). Dendritik hücrelerin, antijen sunan diğer hücrelere göre daha az süperantijenle bile T hücrelerini aktive edebildiği gösterilmiştir (11).

Normal antijenler antijen sunucu hücrelere alınıp işlenerek küçük parçalara ayrılıp MHC molekülleri ile T hücrelerine sunulmasına karşın, süperantijenlerin çoğu böyle bir işlemden geçmeden, bir bütün halinde T hücrelerine sunulurlar.

T hücreleri, timustaki gelişimleri sırasında, hücrelerin yabancı olup olmadığını ayırt etme yeteneğini kazanırlar. Timusta gerçekleşen, T hücrelerinin bu yeteneği kazanması işlemi sırasında T hücrelerinden vücudun kendi MHC molekülleri ile aşırı reaksiyona girenler yok edilir (negatif seleksiyon). Periferik kana, T lenfositlerden kendi MHC molekülleriyle zayıf reaksiyon gösterenler geçebilirler (pozitif seleksiyon) (12,13). Doğumda süperantijen eksprese eden farelerde, kendi MHC molekülleri ile reaktif T hücrelerinin negatif seleksiyona uğra-

dıkları gösterilmiştir (2,4-6,14). Ancak bu farelerde, TCR'nün $V\beta$ bölgesine karşı özgül monoklonal antikorlar kullanılarak, süperantijenle reaksiyona giren, $V\beta$ taşıyan T hücrelerinin %90-99 oranında negatif seleksiyondan kurtuldukları ve matür timositler ve periferik T hücreleri haline geldikleri saptanmıştır.

Erişkin fare in vivo olarak süperantijenle karşılaştığında, bu süperantijen için spesifik $V\beta$ bölgesi bulunan T hücreleri aktive olarak sayıları artar (2,4,5,15). Bu karşılaşmadan kısa süre sonra T hücrelerinde cevapsızlık meydana gelir. Bu cevapsızlık, süperantijenle ilk karşılaştığında aktive olan T hücreleri ikinci kere aynı süperantijenle karşılaştığında cevap oluşmamasıyla açıklanır. Bu, normal antijenik cevapta ikinci defa antijenle karşılaştığında artan yanıtla tezat oluşturmaktadır. Süperantijenle ikinci karşılaşmada cevap verme yeteneğini kaybeden (anerjik) T hücrelerinin, interlökin (IL)-2 yapma yeteneklerini kaybettiği bulunmuştur (16,17). Uzun süre süperantijenle karşılaştığında, reaktif T hücrelerinde cevapsızlıktan farklı olarak delesyonun da meydana geldiği gösterilmiştir (18). Bu delesyon, T hücre, spesifik antijenle stimüle edilirse bloke olmaktadır (19). Bir süperantijene cevapsız hale gelen (anerjik) T hücreleri, diğer süperantijenlere ve T hücre stimulanlarına karşı da yanıtız hale gelir (20). Süperantijenle anerji oluştuğunda, antijene karşı gelişen antikor cevabı da bozulmaktadır (21). IL-2, T hücrelerinin yaşamı ve çoğalması için önemli bir lenfokindir. Ortalama IL-2 ilavesiyle bazı durumlarda, T hücrelerindeki anerjik cevabın değiştiği gösterilmiştir (21).

SÜPERANTİJEN ÇEŞİTLERİ

Çeşitli bakteri ve virüslerin süperantijen özelliğinin bulunduğu gösterilmiştir. Tablo 1'de insan ve farede tarif edilmiş bakteriyel süperantijenler gösterilmiştir. Bazı retrovirüsler tarafından süperantijen özelliği gösterilir. Bunlar arasında; fare meme tümörü virüsü ve HIV virüsleri bulunur. Bu mikrobik süperantijenlerin immün sistemi aşırı aktive ederek, daha etkin enfeksiyon ortaya çıkarmaları mümkündür.

Bakteriyel Süperantijenler

Bakteriyel süperantijenler 20-30 kilodalton ağırlıkta ve az ya da çok (%20-80) homoloji gösteren moleküllerdir (1). Bu süperantijenler II. sınıf MHC molekülleri ile kuvvetli reaksiyona girmelerine karşın, I. sınıf MHC molekülleri ile reaksiyona girmezler. Bakteriyel süperantijenler, insan, fare ve sıçan MHC moleküllerine bağlanma yeteneğine sahiptirler. Süperantijenlerin MHC moleküllerine afinitesi, onlara karşı oluşan antikorlara olan afinitesi ile kıyaslanacak orandadır. Tablo 2'de klasik antijenlerle süperantijenler arasındaki farklar gösterilmiştir. Normal olarak CD4 (+) (yardımcı) T hücreleri II. sınıf MHC molekülleri ile, CD8 (+) (sitotoksik) T hücrelerinin ise I. sınıf MHC molekülleri ile sunulan antijenlerle aktive

Tablo 1. Bakteriyel süperantijenler.

TCR*V β	İnsanda	Farede	Kaynak
1	-	SEA	(22)
2	TŞS-1, Streptokokal M proteini	-	(23,24)
3	SEB	SEA, Sed, TŞST-1, Yersinia enterolytica ekstrakt, Streptokokal pirojenik eksotoksin A	(3,24-26)
4	Streptokokal M proteini	-	(23)
5	SEC3, SED, SEE	-	(24,25)
6	SEE	MAM, Yersinia enterolytica ekstrakt	(24,25)
7	-	SEB, SEC3, SED	(3,26)
8.1	SEE, Streptokokal M proteini	SEB, SEC3, SED, MAM	(3,23-26)
8.2	SEE, Streptokokal M proteini	SEB, SEC (1,2,3), SED, MAM	(3,23-26)
8.3	SEE, Streptokokal M proteini	SEB, SEC1, SED, MAM	(3,23-26)
10	-	SEA, SEC2	(26)
11	-	SEA; SEC1, SED, SEE; Yersinia enterolytica ekstrakt, Streptokokal pirojenik eksotoksin A	(22,26)
12	SEB, SEC (1,2,3), SED	SEA	(22,24-26)
13	SEC2	-	(24,25)
14	SEB, SEC2	-	(24,25)
15	SEB, SEC2	SEE, TŞST-1	(24,25)
17	SEB, SEC2	SEA, SEC (1,2), SED, TŞST-1	(24-26)
18	SEE	-	(24,25)
20	SEB, SEC2	-	(24,25)

Çoğu homolog TCR V β elementleri insan ve farede aynı numarayı taşımaz.
TCR=T cell reseptör (T hücre reseptörü); TŞST=Toksik şok sendrom toksini;
SEA, SEB, SEC, SED, SEE= Stafilokokal enterotoksin A,B,C,D,E; MAM=Mikoplazma artrit süpermatanı

Tablo 2. Süperantijenlerin özellikleri.

	Klasik peptid antijen	Süperantijen	
Orijin	Protein	Bakteriyel	Viral
İşlenme	Evet (küçük peptidlere)	Hayır	Kısmi veya yok
Sunum	I. veya II. sınıf MHC ile sınırlı	Sadece II. sınıf MHC ile	B hücre üzerinde II. sınıf MHC
Cevap veren hücrelerin sıklığı	10 ⁴ -10 ⁶ hücrede 1 hücre	5-20 hücrede 1 hücre	MHC sınırlaması yok
TCR elementleri	V α , J α , V β , J β	V β	5-20 hücreli 1 hücre

olurlar. Bakteriyel süperantijenler ise bu kurala uymaz ve II. sınıf MHC molekülleri ile sunulan süperantijenler hem CD4 (+), hem de CD8 (+) T hücrelerini aktive ederler (27). Bu aktivasyonda MHC sınırlaması yoktur, yani MHC tipine bağlı olmadan stimülasyon ortaya çıkar. Süperantijenler bilinen en kuvvetli T hücre mitojenleridir. Bakteriyel süperantijenlerin enjekte edilmesinin klasik antijenik uyurumu belirgin derecede inhibe ettiği de gösterilmiştir (28).

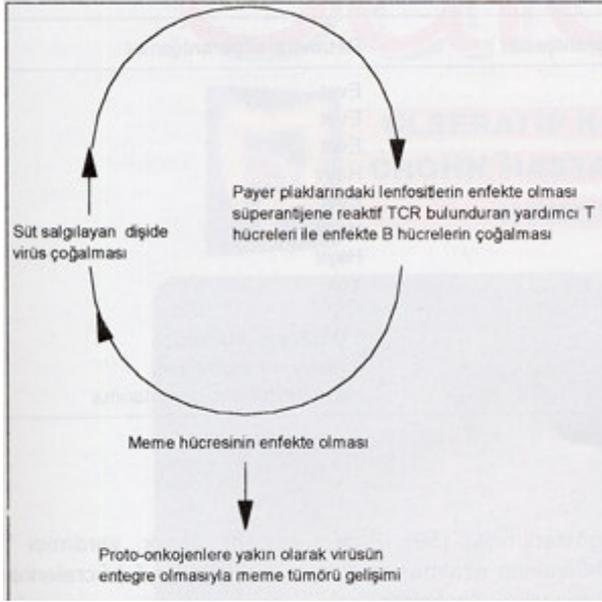
Bakteriyel süperantijenler sonucu meydana gelen patolojik durumlar arasında; Stafilokokal ekzotoksin alımı ile ortaya çıkan besin zehirlenmesi (29), toksik şok sendromu (29, 30), mikoplazma enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkan artrit (31), Kawasaki hastalığı (32) ve akut romatizmal ateş (23,33,34) bulunur. Tablo 3'de süperantijenlerin meydana getirdiği hastalıklar gösterilmiştir.

Tablo 3. Bakteriyel süperantijenler ve hastalıklar.

Süperantijen	Hastalık
Stafilokokal enterotoksin	Besin zehirlenmesi, şok
Stafilokokal TŞST	Toksik şok sendromu
Mikoplazma aritriti süpermatanı	Kawasaki hastalığı
Streptokokal süperantijenler: M proteini, pirojenik eksotoksin	Artrit, şok
	Romatizmal ateş, şok kızıl

TŞST= Toksik şok sendromu toksini

TŞST-1 ile farede yapılan deneylerde şok gelişmesi, siklosporin A verilerek, T hücreleri bloke edildiğinde veya anti-tümör nekroze edici faktör (TNF) monoklonal



Şekil 2. Fare meme tümörü virüsünün hayat siklusu.
TCR: T hücre reseptörü

antikoru fareye verildiğinde, engellenebilmektedir (35). Bu bulgular T hücrelerinin ve TNF'in şok gelişmesi için gerekliliği olduğunu göstermektedir.

Retroviral Süperantijenler

Faredeki retroviral süperantijenler için birçok çalışma yapılmıştır. Farede bulunan endojen süperantijenlerin gen haritası çıkarılmıştır (36-38). Faredeki retroviral süperantijenler 20 yıl kadar önce minör lenfosit stimüle eden antijenler (MIs) olarak, Festentein tarafından tanımlanmıştır (39). Festenstein, T hücrelerinin çoğunun MHC tipi ile kısıtlı olmadan MIs antijenleri ile aktive olduğunu bulmuştur. Fareden elde edilen ve MIs-1^a bulundurmayan T hücreleri, MIs-1^a eksprese eden B hücreleri ile karıştırıldığında, T hücreleri stimüle olmuştur. Hücrelerde dominant MIs alleli ve null allel bulunur. Null alleli hücreler T lenfositleri uyarma kapasitesine sahip değildirler (36). MIs antijeni ile stimüle olan T hücrelerinin belirli TCR V β zinciri buldukları saptanmıştır (4-6,36). MIs geni bulunduran farelerde, timustaki matürasyon sırasında ve periferde, bu belli tip TCR V β zinciri bulunduran T hücrelerinin çoğu yok edilmektedir (40). Son 20 yılda yapılan yoğun araştırmalar sonunda MIs antijenlerini "mouse mammary tumor virus" (MMTV) ailesinden endojen bir provirüsün kodladığı anlaşılmıştır (36,37,41,42). Bu virüsün DNA yapısında, süperantijen özelliğini veren, gen regülasyonunu pozitif ve negatif yönde etkileyebilen, aynı gruptaki diğer virüslerde bulunmayan bir proteinin kodu olduğu saptanmıştır (36,43). Çoğu fare genomunda 2-10 değişik MMTV provirüs DNA'sı bulunur (44). MMTV'ün V β özgüllüğünü C-

terminalinden itibaren 10-30 aminoasid sıralaması belirlenir (36,43,45). Stafilokokal enterotoksin A (SEA) ile MMTV-1'in, II. sınıf molekülü üzerinde aynı yere bağlandığı gösterilmiştir (46). Endojen süperantijenlerle doğuştan karşılaştırılan farelerde, reaktif T hücreleri timusta delesyona uğrar. Bununla birlikte erişkin fareye süperantijen bulunduran hücreler enjekte edildiğinde de timustaki delesyon uyarılabilir (38).

Farelerdeki endojen süperantijenler, Mendel kuralına göre nakledilir. Enfeksiyöz retrovirüsler ise süt ile yavru fareye geçerler (47). Sütle yavruya geçen virüs, Peyer plaklarına yerleşip 2-3 gün içinde B hücrelerini enfekte eder. Bu hücreler de süperantijenlerle reaksiyon veren V β zinciri bulunduran T hücreleri ile ilişkiye girer (38). Yetişkin farede enfeksiyöz virüsler meme glandüler hücrelerine yerleşip, süte bol miktarda geçerler. Şekil 2'de MMTV virüsünün hayat siklusu gösterilmiştir.

MMTV virüsleri, fare proto-onkojen geninin yakınına entegre olarak, meme kanseri gelişiminde önemli rol oynarlar (48). MMTV virüsü ile enfekte erişkin fareler, bu virüsleri elimine edemez, hayatları boyunca taşıyıp, yavrularına bulaştırırlar. MMTV virüsü ile enfekte B hücreleri, reaktif TCR V β eksprese eden yardımcı T hücrelerini kuvvetle aktive eder. Bu T-B hücre ilişkisi sonucunda B hücreleri aktive olup, B hücreleri sayısı olarak artar, poliklonal olarak immünoglobülin sentezlenir (49). Benzer cevap bakteriyel süperantijenlerle de meydana gelir (28,50). Tablo 4'de bakteriyel ve retroviral süperantijenlerin özellikleri karşılaştırılmaktadır.

İnsandaki Viral Süperantijenler

HIV virüsünün süperantijen olarak işlev görüp, T hücrelerinden V β bulunduranlarının azalmasına, böylece yardımcı T hücrelerde yetersizliğe neden olduğu öne sürülmüştür (51). Ancak daha sonra bu mekanizma doğrulanamamıştır. Süperantijen özelliği taşıdığı gösterilen bir başka insan virüsü, kuduz virüsüdür (53). Kuduz virüsünden elde edilen nükleer rekombinan proteinin, V β 12 taşıyan T hücrelerini, II. sınıf MHC moleküllerine kuvvetle bağlanarak uyardığı gösterilmiştir.

Süperantijenlerin Otoimmünedeki Rolü

Normal kişilerde otoreaktif T ve B hücreleri bulunmaktadır. B hücreleri poliklonal olarak aktive edildiğinde, otoantikor yapımı artar ve otoantijenle in vitro olarak stimüle edildiğinde CD4+ T hücreleri kolaylıkla izole edilebilir (54,55). Normalde ortaya çıkan otoreaktif hücrelerin baskın hale gelişi, tolerans mekanizmaları ile önlenir. Süperantijenlerin ototimmün hastalıklarda rol oynaması muhtemeldir. Çünkü; (a) süperantijenler poliklonal antikor cevabı oluştururlar, (b) süperantijenler T hücrelerini de, bu arada muhtemelen otoreaktif olanlarını da aktive ederler.

Tablo 4. Bakteriyel ve retroviral süperantijenlerin karşılaştırılması

	Bakteriyel süperantijenler	Retroviral süperantijenler
Stimülasyon	Evet	Evet
Timusta yok edilme	Evet	Evet
Anerji	Evet	Evet
Sitotoksosite	Evet	Hayır
ASH*: B hücre	Evet	Evet
ASH: II. sınıf MHC sunan enfekte hücre	Evet	Hayır
ASH: Makrofajlar	Evet	Hayır
Konakçı protein sekansı ile homoloji	Yok	Yok
Süperantijenler arası protein sekansı ile homoloji	%20-90	%95
II. sınıf MHC'ye bağlanma	Kuvvetli	? (Kuvvetle muhtemel)
TCR'ne bağlanma	Zayıf	? (Kuvvetle muhtemel)
Sunum için işleme gereği	Hayır	Hayır veya kısmi parçalanma

*ASH= Antijen sunucu hücre

Mikropların moleküler benzerliği (mimikri), otoimmün reaksiyonları başlatan mekanizmalardan birisi olarak öne sürülmüştür (56). Bu hipoteze göre; konakçı hücredeki moleküllere benzeyen molekülleri bulunduran mikroplara karşı oluşan kuvvetli immün reaksiyon, kişinin kendi hücrelerine de toleransı bozup reaksiyona neden olur. Süperantijen ise moleküler benzerlik göstermez. Süperantijenler konakta çok sayıda immün hücreyi aktive edip milyonlarca değişik antijenin ortaya çıkmasına yol açar. Bu aktivasyon sırasında bazı otoreaktif hücreler de ortaya çıkabilir. Bu otoreaktif T hücrelerinin otoantijenle karşılaştığında ne olduğu bilinmemektedir. İnsandaki multipl sklerozis için bir model olan, deneysel allerjik ensefalomyelitiste TCR V β 8.2 bulunduran T hücrelerinin arttığı gösterilmiştir (57). Bakteriyel süperantijen Stafilkokkal enterotoksin B (SEB), V β 8 taşıyan daha önce aktive olmuş T hücrelerini tekrar aktive eder. Bu, süperantijenlerle aktive edilen bazı T hücrelerinin klasik antijen-antikor reaksiyonu ile hastalık meydana getirdiğini göstermektedir. İki transgen bulunduran farelerde yapılan çalışma ile de hem moleküler benzerlik, hem de süperantijen hipotezinin hastalık ortaya çıkmasında etkin olabileceği gösterilmiştir (58). Bu çalışmada, birinci gen pankreatik β hücrelerinde bulunan ve sitotoksik T hücreleri ile reaksiyona giren, insüline bağımlı diabetes mellitus oluşumundan sorumlu gendir. T hücre aktivasyonu için antijen, lökositik koryomenenjit virüsünün glikoproteinidir. İkinci gen, bu glikoprotein bir peptidi ile reaksiyona giren, sitotoksik T hücrelerinin α ve β zincirlerini kontrol eden gendir. Her iki geni de eksprese eden farelerde diyabet meydana gelmez. Sitotoksik T hücre için epitop bulundurmayan, lökositik koryomenenjit virüsü ile enfekte 2 transgen bulunduran farelerde diyabet gelişmemesine karşın, bu epitopu bulunduran virüsle enfekte edilen transgenik farelerde birkaç gün içinde diyabet ortaya çıkmıştır. Diğer bir çalışmada, ekzojen süperantijenlerin verilmesiyle, diabetojenik farelerde, tip I diabetes mellitus gelişiminin büyük ölçüde önlenildiği gösterilmiştir (59).

Bunun nedeni olarak, yardımcı T hücrelerinin azalmasına karşın, baskılayıcı T hücrelerin artması gösterilmiştir.

Bakteriyel süperantijen SEB'nin otoagresif T hücrelerini TCR'leri üzerinden reaktif ederek farede deneysel otoimmün ensefalomyelitinin relapsına neden olduğu da gösterilmiştir (60). Ayrıca, Streptokokun hücre duvarından elde edilen polisakkaritle farede oluşturulan artrit, intravenöz olarak verilen toksik şok sendromu-1 (TŞS-1) süperantijeni ile reaktif edilebilmektedir (61). Bu süperantijen aralıklı olarak verildiğinde, artritin devamlı olduğu ve pannus formasyonunun meydana geldiği belirlenmiştir. Bu romatoid artrit oluşumunda rol oynayabilecek bir mekanizmadır.

Diğer bazı hastalıklarda da son yapılan çalışmalarda süperantijenlerin etyopatogeneze rol oynayabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir. PCR yardımıyla yapılan çalışmalarda, romatoid artrit lezyonlarında, bazı belirli TCR V β zincirinin fazla, periferde ise az bulunduğu saptanmıştır (62). Kawasaki hastalığında β 2 eksprese eden periferik T hücrelerinin fazla olduğu tespit edilmiştir (32,63).

Mycoplasma arthritidis enfeksiyonundan sonra klinik ve histolojik olarak romatoid artrite benzer artrit ortaya çıkabilir (64). Bu tip artriti ortaya çıkaran süperantijene *M. arthritidis* mitojen (MAM) adı verilir. Bu süperantijenin, T hücre V β peptidine birkaç bölgeden bağlanarak stimüle edebildiği gösterilmiştir (65). MAM farede artrit ortaya çıkarır ve kollajenle oluşturulan artriti aktive eder (31). Bu artritlerde de, romatoid artrite de sinovial sıvıda aynı TCR V β zinciri taşıyan T hücreleri arttığından, MAM'ın romatoid artrit oluşumunda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (35). Yersinia ve Streptokoklar da süperantijen olarak rol oynayabilirler (23,33,34,66).

Fare lenf nodundan alınan hücrelerin, Stafilkokkal süperantijenlerle in vitro olarak muamelesi ile, fare sarkomasında gerileme olduğu gösterilmiştir (67).

Bakteriyel süperantijenlerin farelerde lenfoma immünoterapisinde etkin olduğu da gösterilmiştir (68). Bu çalışmalar, süperantijenlerle T hücre aktivasyonunun tümör tedavisinde etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; bu bilgilere rağmen süperantijenlerin otoimmün hastalıklardaki önemi henüz yeteri kadar anlaşılamamıştır. Süperantijenlerin otoimmün hastalıkların oluşumunda rol oynayabildikleri biliniyorsa da, başka mekanizmaların da buna katkıda bulunmaları muhtemeldir. Diğer yandan süperantijenlerin immünomodülatör etkileriyle, bazı hastalıkların tedavisinde kullanılma potansiyelleri de vardır.

KAYNAKLAR

- Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990;248:705-11.
- MacDonald HR, Glasebrook AL, Schneider R, Lees RK; Pircher H, Pedrazzini T, Kanagawa O, Nicolas JF, Howe RC, Zinkernagel RM. T-cell reactivity and tolerance to Mls^a endocoded antigens. *Immunol Rev* 1989;107:89-108.
- White J, Herman A, Pullen AM, Kubo R, Kappler J, Marrack P. The V β -specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonatal mice. *Cell* 1989;56:27-35.
- MacDonald HR, Schneider R, Lees RL, Howe RC, Acha-Orbea H, Festenstein H, Zinkernagel RM, Hengartner H. T-cell receptor V β use predicts reactivity and tolerance to Mls^a-endocoded antigens. *Nature* 1988;332:40-5.
- Kappler JW, Staerz UD, White J, Marrack PC. Self-tolerance eliminates T cell specific for Mls-modified products of the major histocompatibility complex. *Nature* 1988;332:35-40.
- Fry AL, Matis LA. Self-tolerance alters T cell receptor expression in an antigen-specific MHC-restricted immune response. *Nature* 1988;335:330-2.
- Bjorkman PJ, Parham P. Structure, function, and diversity of class I major histocompatibility complex molecules. *Annu Rev Biochem* 1990;59:253-88.
- Acharya KR, Passalacqua EF, Jones EY, Harlos K, Stuart DI, Brehm RD, Tranter HS. Structural basis of superantigen action inferred from crystal structure of toxic-shock syndrome toxin-1. *Nature* 1994;367:94-7.
- Ohnishi H, Tanaka T, Takahara J, Kotb M. CD28 delivers costimulatory signals for superantigen-induced activation of antigen-presenting cell-depleted human T lymphocytes. *J Immunol* 1993;150:3207-14.
- Morio T, Geha RS, Chatila TA. Engagement of MHC class II molecules by staphylococcal superantigens activates src-type protein tyrosine kinases. *Eur J Immunol* 1994;24:651-8.
- 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.
- Sha WC, Nelson CA, Newberry RD, Kranz DM, Russell JH, Loh DY. Positive and negative selection of an antigen receptor on T cells in transgenic mice. *Nature* 1988;336:73-6.
- Benoist C, Mathis D. Positive selection of the T cell repertoire: where does it occur. *Cell* 1988;58:1027-33.
- MacDonald HR, Pedrazzini T, Schneider R. Intrathymic elimination of Mls^a-reactive (V β 6+) cells during neonatal tolerance induction to Mls-1a endocoded antigens. *J Exp Med* 1988;167:2005-10.
- Herman A, Kappler J, Marrack P, Pullen AM. Superantigen: mechanism of T-cell stimulation and role in immune responses. *Annu Rev Immunol* 1991;9:745-72.
- Kawabe Y, Ochi A. Programmed cell death and extrathymic reduction of V β 8+ CD4+ T cells in mice tolerant to staphylococcus aureus enterotoxin B. *Nature* 1991;349:245-8.
- MacDonald HR, Baschieri S, Lees RK. Clonal expansion precedes anergy and cell death of V β 8+ peripheral T cells responding to staphylococcal enterotoxin B in vivo. *J Immunol* 1991;21:1963-6.
- McCormack JE, Callahan JE, Kappler J, Marrack PC. Profound deletion of mature T cells in vivo by chronic exposure to exogenous superantigen. *J Immunol* 1993;150:3785-92.
- McCormack JE, Kappler J, Marrack P. Stimulation with specific antigen can block superantigen-mediated deletion of T cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:2086-90.
- Perkins DL, Wang Y, Ho SS, Wiens GR, Seidman JG, Rimm IJ. Superantigen-induced peripheral tolerance inhibits T cell responses to immunogenic peptides in TCR (beta-chain) transgenic mice. *J Immunol* 1993;150:4284-91.
- Lussow AR, MacDonald HR. Differential effects of superantigen-induced "anergy" on priming and effector stages of a T cell-dependent antibody response. *Eur J Immunol* 1994;24:445-9.
- Takimoto H, Yoshiaki Y, Kishihara K, Matsuzaki G, Kuga H, Otani T, Nomoto K. Stimulation of all T cells bearing V β 1, V β 3, V β 11, and V β 12 by staphylococcal enterotoxin A. *Eur J Immunol* 1990;20:617-21.
- Watanabe-Ohnishi R, Aelion J, LeGros L, Tomai MA, Sokenko EV, Newton D, Takahara J, Irino S, Rashed S, Kotb M. Characterization of unique human TCR V beta specificities for a family of streptococcal superantigens represented by rheumatogenic serotypes of M protein. *J Immunol* 1994;152:2066-73.
- Choi Y, Kotzin B, Herron L. Interaction of staphylococcus aureus toxin superantigens with human T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8491-5.
- Kappler J, Kotzin B, Herron L, Gelfand EW, Bigler RD, Boylston A, Carrel S, Posnett DN, Choi Y, Marrack P. V β specific stimulation of human T cells by staphylococcal toxins. *Science* 1989;244:811-3.
- Callahan JE, Herman A, Kappler J, Marrack P. Stimulation of B10. Br T cells with superantigenic staphylococcal enterotoxins. *J Immunol* 1989;144:2473-9.
- Hermann T, Mariansky JL, Romero P, Fleischer B, MacDonald HR. Activation of MHC class I-restricted CD8+ CTL by microbial T cell mitogens. Dependence upon MHC class II expression of the target cells and V β usage of the responder cells. *J Immunol* 1990;144:1181-6.
- Mourad W, School P, Diaz A, Geha R, Chatila T. The staphylococcal toxic shock syndrome toxin 1 triggers B cell proliferation and differentiation via major histocompatibility complex-unrestricted cognate T/B cell interaction. *J Exp Med* 1989;170:2011-22.
- Bergdoll MS. Staphylococcal intoxications. In: Reimann H, Bryan FL, eds. Food borne infections and intoxications. New York: Academic Press, 1979:443-94.
- Miethke T, Wahl C, Regele D, Gaus H, Heeg K, Wagner H. Superantigen mediated shock: a cytokine release syndrome. *Immunobiology* 1993;189:270-84.
- Cole BC, Griffiths MM. Triggering and exacerbation of autoimmune arthritis by the Mycoplasma arthritis superantigen MAM. *Arthritis Rheum* 1993;36:994-1002.
- Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993;342:1385-8.

33. Mollick JA, Miller GG, Musser JM, Cook RG, Rich RR. Isolation and characterization of a novel streptococcal superantigen. *Trans Assoc Am Physicians* 1992;105:110-2.
34. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991; 325:783-93.
35. Miethke T, Duschek K, Wahl C, Heeg K, Wagner H. Pathogenesis of the toxic shock syndrome: T cell mediated lethal shock caused by the superantigen TSSST-1. *Eur J Immunol* 1993; 23:1494-500.
36. Acha-Orbea H, Palmer E. Mls-a retrovirus exploits the immune system. *Immunol Today* 1991;12:356-61.
37. Beutner U, Frankel WN, Cote MS, Coffin JM, Huber BT. Mls-1 is encoded by the long terminal repeat open reading frame of the mouse mammary tumor virus Mtv-7. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5432-6.
38. Held W, Shakhov AN, Waanders GA, Scapellino L, Luethy R, Kraehenbuhl JP, MacDonald HR, Acha-Orbea H. An exogenous mouse mammary tumor virus with properties of Mls-1^a (Mtv-7). *J Exp Med* 1992;175:1623-33.
39. Festenstein H. Immunogenic and biological aspects of in vitro allotransformation (MLR) in the mouse. *Transplant Rev* 1973;15:62-8.
40. Huang L, Crispe IN. Superantigen-driven peripheral deletion of T cells. Apoptosis occurs in cells that have lost the alpha/beta T cell receptor. *J Immunol* 1993;151:1844-51.
41. Choi Y, Marrack P, Kappler J. Structural analysis of a mouse mammary tumor virus superantigen. *J Exp Med* 1992;175:847-52.
42. Woodland DL, Happ MP, Gollub KJ, Palmer E. An endogenous retrovirus mediating deletion of $\alpha\beta$ T cells? *Nature* 1991;349:529-30.
43. Choi Y, Kappler JW, Marrack P. A superantigen encoded in the open reading frame of the 3' long terminal repeat of mouse mammary tumor virus. *Nature* 1991;350:203-7.
44. Kozak C, Peters G, Pauley R, Morris V, Michalides R, Dudley J, Green M, Davison M, Prakash O, Vaidya A. A standardized nomenclature for endogenous mouse mammary tumor viruses. *J Virol* 1987;61:1651-4.
45. Choudhuri S, McKim JM Jr, Klaassen CD. Induction of metallothionein by superantigenic bacterial exotoxin: probable involvement of the immune system. *Biochim Biophys Acta* 1994;1225:171-9.
46. Torres BA, Griggs ND, Johnson HM. Bacterial and retroviral superantigens share a common binding region on class II MHC antigens. *Nature* 1993;364:152-4.
47. Held W, Acha-Orbea H, MacDonald HR, Waanders GA. Superantigens and retroviral infection: insights from mouse mammary tumor virus. *Immunol Today* 1994;15:184-90.
48. Peters G, Brookes S, Smith R, Dickson C. Tumorigenesis by mouse mammary tumor virus: evidence for a common region for provirus integration in mammary tumor. *Cell* 1983;33:369-77.
49. Held W, Shakhov AN, Izui S. Superantigen-reactive CD4⁺ T cells are required to stimulate B cells after infection with mouse mammary tumor virus. *J Exp Med* 1994;179:1405-10.
50. He X, Goronzy J, Weyand C. Selective induction of rheumatoid factors by superantigens and human helper T cells. *J Clin Invest* 1992;89:673-80.
51. Imberti L, Sottini A, Bettinardi A, Puoti M, Primi D. Selective depletion in HIV infection of T cells that bear specific T cell receptor V β sequences. *Science* 1992;254:860-2.
52. Boyer V, Smith LR, Ferre F, Pezzoli P, Trauger RJ, Jensen FC, Carlo DJ. T cell receptor V beta repertoire in HIV-infection individuals: lack of evidence for selective V beta deletion. *Clin Exp Immunol* 1993;92:437-41.
53. Lafon M, Lafage M, Martinez-Arends A, Ramirez R, Vuillier F, Charron D, Lotteau V, Scott-Algara D. Evidence for a human superantigen in humans. *Nature* 1992;358:507-10.
54. Shirai, Cosentino M, Leitman-Klinman SF, Klinman DM, Human immunodeficiency virus infection induces both polyclonal and virus-specific B cell activation. *J Clin Invest* 1992;89:561-6.
55. Liblau R, Tournier-Lasserre E, Maciazek J. T cell response to myelin basic protein epitopes in multiple sclerosis patients and healthy subjects. *Eur J Immunol* 1991;21:1391-5.
56. Oldstone MBA. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 1987;50:819-20.
57. Acha-Orbea H, Steinman L, McDevitt HO. T cell receptors in murine autoimmune diseases. *Annu Rev Immunol* 1989;7:371-405.
58. Oldstone MBA, Nerenberg M, Lewicki H. Virus infection triggers insulin-dependent diabetes mellitus in a transgenic model: role of antiself (virus) immune responses. *Cell* 1991;65:319-31.
59. Kawamura T, Nagata M, Utsugi T, Yoon JW. Prevention of autoimmune type I diabetes by CD4⁺ suppressor T cells in superantigen-treated non-obese diabetic mice. *J Immunol* 1993;151:4362-70.
60. Brocke S, Gaur A, Piercy C, Gautam A, Gijbels K, Fathman CG, Steinman L. Induction of relapsing paralysis in experimental autoimmune encephalomyelitis by bacterial superantigen. *Nature* 1993;365:642-4.
61. Schwab JH, Brown RR, Anderle SK, Schlievert PM. Superantigen can reactivate bacterial cell wall-induced arthritis. *J Immunol* 1993;150:4151-9.
62. Paliard X, West SG, Lafferty JA. Evidence for the effects of a superantigen in rheumatoid arthritis. *Science* 1991;253:325-9.
63. Abe J, Kotzin BL, Jujo K, Mlish ME, Glode MP, Kohsaka T, Leung DY. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V β 2 and V β 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4066-70.
64. Bhardwaj N, Hodsot AS, Nisanian A, Kabak S, Friedman SM, Cole BC, Posnett DN. Human T-cell responses to Mycoplasma arthritis-derived superantigen. *Infect Immun* 1994;62:135-44.
65. Posnett DN, Hodsot AS, Kabak S, Friedman SM, Cole BC, Bhardwaj N. Interaction of Mycoplasma arthritis superantigen with human T cells. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 1):S170-S175.
66. Abe J, Takeda T, Watanabe Y, Nakao H, Kobayashi N, Leung DY, Kohsaka T. Evidence for superantigen production by Yersinia pseudotuberculosis. *J Immunol* 1993;151:4183-8.
67. Shu S, Krinock RA, Matsumura T, Sussman JJ, Fox BA, Chang AE, Terman DS. Stimulation of tumor-draining lymph node cells with superantigenic staphylococcal toxins leads to the generation of tumor-specific effector T cells. *J Immunol* 1994;152:1277-88.
68. Ochi A, Migita K, Xu J, Siminovitch K. In vivo tumor immunotherapy by a bacterial superantigen. *J Immunol* 1993;151:3180-6.