

ANTIGENOS Y SUPERANTIGENOS

Dr. Federico Moscardi

El sistema inmunológico humano puede reconocer prácticamente cualquier sustancia que sea distinta, aún levemente, a las que lo componen y montar una respuesta específica que la neutralice. La sustancia extraña, el antígeno, genera una reacción que de acuerdo a la naturaleza del mismo, su vía de ingreso al organismo y a la historia y características del huésped compromete a distintos efectores, como ser células presentadoras de antígenos, moléculas de adhesión, subpoblaciones de linfocitos T, citoquinas (polipéptidos mensajeros y efectores intercelulares), linfocitos B y otros factores que, interactuando, logran generalmente la eliminación de lo extraño con autolimitación de la reacción. Normalmente el organismo guarda memoria de la estructura extraña y si la misma volviera a exponerse sería eliminada más rápida y eficazmente que la primera vez.

El epítipo es la porción más pequeña dentro del antígeno (que puede tener muchos iguales o distintos) susceptible de ser reconocida individualmente por el sistema inmune. Se ha calculado en mil millones o más la cantidad de epítopes que puede diferenciarse mediante una respuesta inmune. Ello implica esa misma cantidad de proteínas receptoras específicas en el sistema inmune. Pero, ¿quién y cómo puede reconocer tantos epítopes? No hace muchos años era un dogma decir “un gen, una proteína”. Cada proteína distinta implicaba la existencia del gen propio que la codificaba. Ahora bien, ¿cómo puede el ser humano producir mil millones de anticuerpos distintos, es decir de proteínas distintas, si su genoma sólo incluye 100 o 150.000 genes?

La respuesta es que las estructuras proteicas que reconocen específicamente cada epítipo, la molécula de anticuerpo y el receptor T, están codificadas por una secuencia de DNA que se genera en los linfocitos B y T a partir del DNA germinal, cortándolo al azar, desechando y empalmado trozos de genes de las familias V, D, J y C que están contiguas en el DNA germinal. Es la enorme cantidad de combinaciones posibles por los cortes y empalmes de no tantos genes lo que genera la diversidad.

Esa diversidad es piedra angular de la respuesta inmune y original manifestación de un proceso biológico. Autores ingleses hablan de “the Generation of Diversity: God” (Dios).

Como se dijo, las estructuras de reconocimiento específico del sistema inmune son el receptor del lin-

focito T (TCR) y la molécula de *anticuerpo* en la membrana del linfocito B. El TCR está constituido por dos cadenas glucoproteicas, alfa y beta, paralelas que se proyectan desde la membrana del linfocito T. Entre las partes terminales V (variable) de ambas cadenas se configura una estructura con capacidad de reconocer un determinado antígeno, que bajo la forma de un pequeño péptido debe ser presentado acompañado en la molécula HLA de clase II por la célula presentadora de antígeno. Si se produce ese reconocimiento por contacto, el linfocito T se activa iniciando la secuencia de liberación de citoquinas que inducen diferenciación y proliferación celular, comprometen a otros efectores y tienen acción proinflamatoria, todo tendiente a la eliminación de la sustancia extraña.

Dada la enorme cantidad potencial de epítopes a reconocer hay muy pocos linfocitos T destinados para cada determinante posible, antes del ingreso del antígeno. Considerando los clones que reconocen partes diferentes de un antígeno y otros que lo hacen con las mismas partes pero con distinta afinidad, puede estimarse que un antígeno proteico abundante en epítopes, compromete de 0,1 a 1% del total de linfocitos T.

Existen sustancias que se ligan al TCR no en el sitio antígeno específico sino en parte de la cadena beta común a una familia de receptores. También se unen, pero directamente sin procesamiento alguno y fuera del lugar de exhibición antigénica a la molécula de clase II de la célula presentadora de antígeno. Esta unión trimolecular, aunque ectópica, mimetiza la reacción convencional antígeno TCR y puede determinar la liberación de un gran caudal de citoquinas inflamatorias dado que afecta a familias enteras de receptores, es decir gran número de linfocitos T, CD4 y CD8 (del 5 al 25% del total de linfocitos T). Por activar tantos linfocitos y actuar en concentraciones muy bajas esas sustancias han sido llamadas *superantígenos* (SA).

Los SA mejor caracterizados y más frecuentes, polipéptidos de 20 a 30 kD, son exotoxinas bacterianas de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* pero se conocen manifestaciones de actividad de otras bacterias y de retrovirus atribuibles a SA. Posiblemente también haya SA de micoplasmas y parasitarios. Las de origen estafilocócico son: TSS1 asociada a *shock* séptico, SE-A, SE-B, SE-C, SE-D y SE-E relacionadas con gastroenteritis y con *shock* y ExF-A y ExF-B vinculadas con el síndrome de piel escaldada. Las estreptocócicas son SPE-A, SPE-B y SPE-

C asociadas a pirexia y shock. Lo que diferencia los SA es cuántas y cuáles familias V beta, de las más de 24 que existen, son reconocidas por él. Eso determinará las citoquinas que se liberen.

Experimentalmente puede demostrarse en animales que cantidades excesivas de citoquinas como TNF α , IFN γ , IL-1, IL-12 y otras producen fiebre con riesgo de vida, coagulación intravascular, hipotensión, *shock*, caquexia y necrosis hemorrágica intestinal. Si se da a estos animales anticuerpos anti TNF α se impide gran parte de estas manifestaciones.

Los SA virales se han descrito en el ratón. Los genes virales se incorporan al DNA murino y las células del ratón manifiestan actividad de SA cuando se las cultiva con las de otro idéntico, pero que no tiene el virus, estimulando la transformación de linfocitos T, de familias V beta de este último. Se manifiesta como un sistema de compatibilidad que ha sido llamado MIs. Con respecto al virus HIV se ha atribuido a un SA desconocido la destrucción accesoria de CD4 que se produce en el SIDA en linfocitos no colonizados por él.

No necesariamente los SA producen activación. Su semejanza con los antígenos incluye que, como éstos, en condiciones determinadas puedan producir anergia inmunológica con significado clínico en presencias prolongadas. Experimentalmente, en ratones

tratados prolongadamente con SA se produce profunda depresión inmunológica e inanición.

Hay sustancias, como el LPS de bacterias Gram(-), con actividad tipo SA, pero que actúan sobre el receptor del linfocito B, no sobre el TCR, estimulándolos en forma policlonal lo que podría activar, por un mecanismo ectópico, clones B, que normalmente son anérgicos porque reconocen determinantes propios, generando un eventual proceso de agresión autoinmune sistémico. También podría ocurrir activación de TCR anérgicos auto-reactivos conduciendo a enfermedad autoinmune. Los superantígenos han sido involucrados en la generación de Factor Reumatoideo, en la etiología de la enfermedad de Kawasaki y en el desequilibrio inmunológico que hay en ciertas parasitosis.

¿Por qué la evolución biológica, que tiende a hacer desaparecer rasgos desventajosos para una especie, ha mantenido en el hombre esas familias de TCR que son blanco de los SA?

La respuesta parece estar en el mayor peso biológico relativo, que para los microbios constituyen los SA para colonizar un organismo. Entre nosotros y ellos le evolución "prefirió" a los microbios.

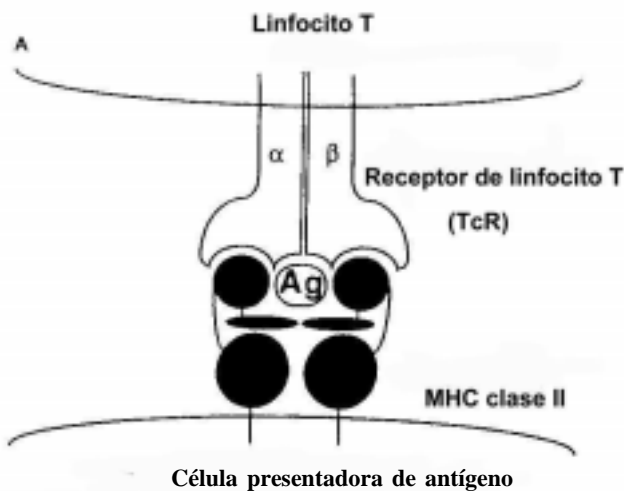


Figura 1. Presentación hipotética de la interacción entre las moléculas de la Clase II MHC sobre la célula presentadora de antígeno y el TCR (receptor linfocito T). El antígeno (Ag) está representado en el surco de las moléculas MCH presentadoras del antígeno y hace contacto con las cadenas alfa y beta del receptor linfocitario.

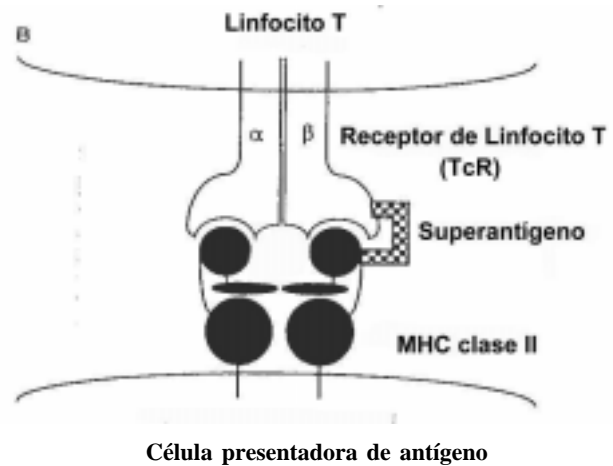


Figura 2. El superantígeno se une a residuos dentro del MHC por fuera del surco convencional donde se adhiere el antígeno y también a la cadena Vbeta del TCR, formando como un puente.