

SUPERANTIGENOS: UNA PARTICULAR INTERACCION ENTRE MICROORGANISMOS Y EL SISTEMA INMUNE

MARIA INES ANTUNEZ, RITA L. CARDONI

Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatała Chabén, Buenos Aires

Resumen El descubrimiento de los superantígenos (SAGs) aportó nuevos conceptos en el estudio de las interacciones entre los microorganismos y el sistema inmune. Se trata de moléculas que, asociadas a las de Clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), se unen al dominio variable de la cadena β ($V\beta$) del receptor de antígenos (Ags) de los linfocitos T $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$) que les confiere la especialidad de familia. Así, los SAGs son capaces de activar a un alto número de linfocitos T y de células portadoras de las moléculas de Clase II del CMH, generando una masiva liberación de linfoquinas y mediadores inflamatorios que ha sido relacionada con sus efectos tóxicos. Los SAGs endógenos están codificados por los provirus de tumores murinos (Mtv) que se hallan integrados al genoma de los ratones. Los exógenos son producidos por bacterias y virus, siendo los mejor caracterizados los relacionados con las intoxicaciones alimentarias. Aun no se han hallado datos concluyentes en cuanto a la existencia de SAGs de parásitos y se requieren estudios más detallados para establecer su presencia y posible efecto en las infecciones parasitarias.

Palabras clave: superantígenos, linfocitos T, receptor de linfocitos T, complejo mayor de histocompatibilidad

La característica central del sistema inmune de los vertebrados es su capacidad de generar una respuesta específica ante agentes extraños sin agredir al propio organismo. Esta función es llevada a cabo principalmente por dos poblaciones de células, los linfocitos B y los T. Las células B reconocen a las moléculas extrañas a través de sus inmunoglobulinas de superficie y las T a través de su receptor¹. Sin embargo, a diferencia de los linfocitos B, los T reconocen a los Ags que han sido procesados por las células presentadoras de Ags y expresados en la superficie de éstas junto a las moléculas del CMH (Fig. 1). De esta manera los Ags son reconocidos por el receptor que con su doble especificidad, interactúa por un lado con las moléculas del CMH propio y por el otro con los péptidos extraños

asociados a éste². Los Ags asociados a las moléculas de Clase II o Clase I del CMH son reconocidas por los linfocitos T CD4 o CD8 respectivamente. Los correceptores CD4 y CD8 son moléculas que se unen a las zonas no polimórficas del CMH incrementando la avidéz de la unión y que, junto con el complejo CD3, participan en la transmisión de las señales para la activación celular³.

El TCR $\alpha\beta$ se expresa en el 90-95% de los linfocitos T periféricos y es un heterodímero constituido por una cadena α y una β , y cada monómero presenta una región variable y una constante⁴. La región variable de la cadena β contiene un dominio V (variable, $V\beta$), uno D (diversidad) y uno J (unión) y la de la cadena α uno V y uno J¹. La región hipervariable del receptor, que es la que reconoce los Ags, está formada por la asociación de los dominios variables de las cadenas α y β . En las células germinales las familias de genes que codifican para el TCR se hallan divididas en segmentos distribuidos a lo lar-

Recibido: 12-III-1997

Aceptado: 28-V-1997

Dirección postal: Dra. Rita L. Cardoni, INP, Av. Paseo Colón 568, 1063 Buenos Aires, Argentina

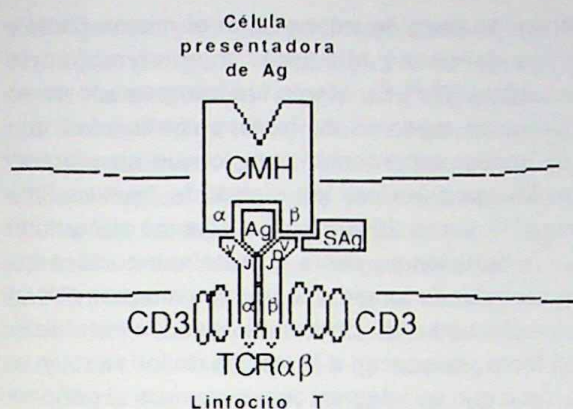


Fig. 1.— Modelo propuesto para la interacción de un SAG con el TCR y el CMH. Estructura hipotética de la unión de un SAG al CMH y al TCR $\alpha\beta$. El SAG puede ser endógeno (Mtv-n orf o vSAG) o exógeno. El SAG se une a un sitio diferente al de los Ags convencionales (Ag)³⁸.

go del ADN cromosómico¹. Estos segmentos sufren un reordenamiento similar al de las inmunoglobulinas, en el que los distintos dominios se unen para formar las regiones variables y constantes del TCR¹. La variabilidad del receptor también aumenta por mecanismos tales como cambios en los codones de finalización, el agregado de nucleótidos independientes del templado en la región amino terminal, las variaciones en los marcos de lectura y la asociación de los monómeros. Se calcula que de esta manera es posible generar unas 10^{15} moléculas diferentes¹. Este sería entonces el repertorio hipotético de TCR $\alpha\beta$ con que cuenta cada individuo para el reconocimiento de los Ags, incluyendo los propios. Para evitar la reactividad contra los Ags propios, el repertorio debe ser necesariamente acotado, hecho que se logra mediante la selección negativa de los clones de timocitos que han sido seleccionados positivamente. Estos mecanismos de tolerancia ocurren primaria y principalmente en el timo⁵ y se mantienen y refuerzan en la periferia⁶.

La selección positiva permite la sobrevida y expansión de las células que expresan el TCR con afinidad por las moléculas del CMH propio^{7,8}, rescatándolas de la destrucción que sufren todos aquellos timocitos inmaduros que no las reconocen. El contexto del CMH propio es un requerimiento indispensable para la diferenciación y posterior proliferación de los linfocitos que fueron seleccionados positivamente por lo que se

dice que estas células son restrictas^{8,9}. La selección negativa lleva a la eliminación de los timocitos capaces de unirse a los Ags propios y a las moléculas del CMH^{5, 10, 11}. En el timo, los mecanismos de selección negativa se llevan a cabo principalmente mediante la muerte celular programada o apoptosis^{5, 12, 13} y en menor medida por la transformación en células no reactivas o anérgicas^{14, 15}. Este último es el mecanismo más importante en el mantenimiento de la tolerancia en periferia^{6, 16, 17} donde la depleción clonal se observa en menor grado^{18, 19, 20, 21}. Como consecuencia de estos procesos se generan clones celulares maduros que no reaccionan frente a los Ags propios (tolerantes) y cuyo reconocimiento de los Ags extraños es restricto por el CMH^{10, 11}. Aun no se ha aclarado esta "paradoja inmunológica", es decir cómo a través del mismo TCR pueden desencadenarse dos procesos opuestos como son la maduración y proliferación (selección positiva) y la eliminación (selección negativa) de clones celulares. Se han propuesto diferentes teorías para explicar este hecho y actualmente se considera que podría ser la consecuencia de diferencias de avidéz entre el TCR y el péptido unido a las moléculas del CMH²². Una baja afinidad y/o un bajo número de receptores (menor avidéz) favorecen la selección positiva, mientras que una alta afinidad y/o un alto número de receptores (alta avidéz) desencadena la selección negativa²². Esto implica que la avidéz necesaria para la selección positiva sería menor que la requerida para la selección negativa. Para la posterior activación de las células maduras, sería necesaria una avidéz aun menor, asegurando así la alta especificidad requerida en este último eslabón de la cadena. Teniendo en cuenta que una baja avidéz incrementa la posibilidad de una reactividad cruzada, los clones seleccionados positivamente tienen un mayor número de potenciales ligandos, ampliando el espectro de Ags no propios con posibilidad de ser reconocidos. Por otro lado, la mayor avidéz requerida para la selección negativa implicaría menos posibilidades de reacciones cruzadas, asegurando de esta manera una mayor especificidad y una menor probabilidad de reconocimiento e interacción con los Ags propios²².

En los últimos años el análisis de las cadenas V β del TCR mediante las técnicas de citometría de flujo con anticuerpos monoclonales y PCR (re-

acción de polimerasa en cadena) con sondas específicas, se ha convertido en una herramienta muy útil para el estudio de la selección del repertorio y sus alteraciones, incluyendo los causados por la presencia de SAGs, así como de la ontogenia de los linfocitos T. La gran variabilidad genética y los estímulos ambientales de los individuos no endocriados generan variaciones en el repertorio de las cadenas V β ²³, aun entre gemelos univitelinos²⁴. Esto dificulta la interpretación de los resultados obtenidos en humanos, por lo que vamos a referirnos principalmente a lo conocido de SAGs en el ratón.

Antígenos no convencionales

Los SAGs son moléculas que tienen la capacidad de estimular un alto número de linfocitos T ya que sólo interactúan con el dominio variable de las cadenas β del TCR. Los primeros indicios sobre su existencia aparecieron a principios de la década del setenta, cuando se observó que las células T de algunos ratones respondían ante

células de bazo de ratones con el mismo CMH y se los denominó MIs (por "minor lymphocyte stimulators")^{25,26}. Su efecto fue interpretado como diferencias menores de histocompatibilidad que muy pocos comprendían, por lo que se propuso que MIs podrían ser las siglas de "makes little sense"²⁷. Unos 20 años después se determinó que la reacción se debía a proteínas codificadas por provirus de tumores mamarios murinos (Mtv) que sólo han sido caracterizadas en ratones²⁸. Los Mtv pertenecen a la familia de los retrovirus, es decir que se integran como provirus al genoma de los ratones, siendo transmitidos a la descendencia. De esta manera todas las cepas de ratones estudiadas contienen integrantes de los Mtv que codifican para los SAGs endógenos, denominados vSAG-n o Mtv-n orf y, en condiciones correctas de endocría, su repertorio es una característica más de una determinada cepa de ratón^{29,30}. Estos SAGs son codificados por una región ORF (open reading frame) del LTR (long terminal repeat) en el extremo 3' de los provirus³¹. Los Mtv presentan una alta homología entre sí, sin

TABLA 1.- Algunos ejemplos de cadenas V β afectadas por SAGs en ratones

Fuente	SAG	Cadenas V β
Endógenos		
Mtv-1	Mtv-1 orf (32)	3
Mtv-2	Mtv-2 orf (30, 32)	14, 15
Mtv-3	Mtv-3 orf (30, 32)	17a, 3
Mtv-6	Mtv-4 orf (30, 32, 96)	5, 3
Mtv-7	Mtv-5 orf (13, 97)	6, 7, 8.1, 9
Mtv-9	Mtv-6 orf (30, 32)	17, 5, 11
Exógenos		
<i>S. aureus</i> grupo A	SEA (38, 55)	1, 3, 10, 11, 12, 17
<i>S. aureus</i> grupo B	SEB (38, 55)	3, 7, 8.1-3, 17
<i>S. aureus</i> grupo C1	SEC1 (38, 55)	3, 8.2, 8.3, 11, 17
<i>S. aureus</i> grupo C2	SEC2 (38, 55)	3, 7, 8.2, 10, 17
<i>S. aureus</i> grupo C3	SEC3 (38, 55)	3, 7, 8.2, 8.1
<i>S. aureus</i> grupo D	SED (38, 55)	3, 7, 8.1-3, 11, 17
<i>S. aureus</i> grupo E	SEE (38, 55)	11, 15, 17
<i>M. arthritis</i>	MAM (38, 55)	6, 8.1-3
<i>S. aureus</i>	TSST-1 (38, 55)	3, 15, 16, 17
<i>Yersinia pestis</i>	(55)	3, 6, 7, 8.1, 9, 11
Virus de MAIDS	(45)	5, 11, 12
Virus de la rabia	(68)	6
<i>T. gondii</i>	(75, 76)	5

embargo la región que codifica para los SAg es una zona de gran variabilidad y es este polimorfismo el que les confiere la capacidad de interactuar con las diferentes familias de cadenas V β ³², ejemplificado en la Tabla 1. La función biológica de estos SAg sería la de estimular a las células del huésped y asegurar la expansión y sobrevivencia del virus²⁹. Los SAg provenientes de los Mtv son considerados por el sistema inmune del ratón como propios y ante ellos se ponen en marcha los mecanismos de tolerancia³³. Así, las células que expresen las cadenas V β específicas para estos SAg serán eliminadas^{5, 12, 13, 34} y/o transformadas en anérgicas³⁵. En consecuencia no habrá células maduras que reaccionen con los SAg endógenos. Así es como en los ratones endocriados el perfil de cadenas V β , que depende de las características genéticas del ratón y del efecto de los SAg endógenos, es constante y se mantiene durante toda la vida³⁶.

Los Mtv no son los únicos microorganismos que codifican para SAg. También a principio de la década del setenta se observó que linfocitos periféricos humanos o células de bazo de ratón proliferaban en presencia de una toxina del *Staphylococcus aureus* grupo B (SEB). Esta estimulación ocurría sin sensibilización previa y por su magnitud era más parecida a la acción de un mitógeno que a la de un Ag³⁷. Posteriormente se observó que sólo respondían las células T y que la estimulación *in vitro* era dependiente de la presencia de moléculas de Clase II del CMH. Actualmente se sabe que esta toxina es un SAg y que, a diferencia de los mitógenos, la respuesta está restringida a células T que expresan determinadas cadenas V β del TCR $\alpha\beta$ ^{38, 39}. Los SAg provenientes de bacterias, virus y parásitos son denominados exógenos y los más estudiados son los relacionados con las intoxicaciones alimentarias como las exotoxinas de *S. aureus* de diferentes grupos serológicos (SEA, SEB, SEC1, 2 y 3, SED y SEE)³⁹, de *Streptococcus pyogenes*⁴⁰, de *Clostridium perfringens*^{38, 41}, de *Pseudomonas aeruginosa* y *Yersinia enterocolitica*^{38, 39} y la TSST-1, toxina de *S. aureus* asociada al shock séptico^{42, 43}. También han sido descritos SAg de *Mycobacterium leprae*⁴⁴ y de *Mycoplasma arthritidis*^{38, 39}. Por otro lado, el virus del tumor mamario murino (MMTV) así como el que induce la inmunodeficiencia murina adquirida (MAIDS) presentan SAg^{32, 45}. En el caso de la infección con

el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) existen varias alteraciones en el repertorio de las cadenas V β compatibles con la presencia de un SAg^{46, 47, 48, 49}. Entre las moléculas responsables de esta actividad se halla la gp160 y su fracción la gp120 pertenecientes a una glicoproteína de superficie, y la nef. Por otro lado, se observó que la gp120 presenta una alta homología estructural y funcional con Ags de histocompatibilidad humanos (HLA), por lo que no está claro si actúa directamente como un SAg o bien que por su semejanza con una molécula capaz de unir a un SAg lleve otro asociado, como podría ser la nef⁴⁸.

Si bien los SAg más ampliamente descritos son aquellos que afectan a las células T, actualmente también se conocen moléculas que afectan de manera similar a los linfocitos B, como ser la proteína A del *Staphylococcus*⁵⁰ y la glicoproteína gp120 del HIV⁵¹.

Interacción entre los SAg y el TCR $\alpha\beta$

A diferencia de los Ags convencionales, los SAg no necesitan ser procesados ni presentados por las células presentadoras de Ags y son reconocidos por el TCR $\alpha\beta$ cuando están unidos a las moléculas de Clase II del CMH, es decir que la interacción es dependiente del CMH, pero no restringida³⁹. Estas moléculas se unen principalmente a la región CDR4 de la cadena V β del TCR³² o bien a sitios cercanos a ésta⁵² pero que en todos los casos están fuera de la región que reconoce a los Ags convencionales (Fig. 1). En esta interacción participan además las moléculas de adhesión normalmente involucradas en el reconocimiento de Ags, como CD2 y LFA-1, pero no el CD4 o CD8⁵³.

La especificidad de la unión entre un SAg y un linfocito T depende exclusivamente de la cadena V β del TCR y cada SAg se une a toda una familia de cadenas V β tanto en linfocitos T CD4 como CD8^{32, 38, 54}. El genoma del ratón codifica para 20 a 30 familias de cadenas V β , de esta manera en una respuesta inmune primaria el porcentaje de células T con especificidad para un determinado SAg es relativamente alto, teóricamente del 4%, mientras que un Ag convencional es reconocido por aproximadamente 1 de cada 10⁵ linfocitos T³². Así es como estas moléculas estimulan un alto número de células T y de allí reciben el nombre de SAg. Además muchos interaccionan con más

de una familia de cadenas V β , incrementando el número de células con posibilidad de ser activadas (Tab. 1).

Otras regiones del TCR $\alpha\beta$ también podrían estar involucradas en la unión del TCR con el SAg. Así, la cadena α , que reconoce a las moléculas del CMH, podría incrementar la avidez de la unión o bien interactuar directamente con el SAg^{28, 55}. Las características del segmento J β también contribuirían a la expansión de determinadas familias de cadenas V β ⁵⁶.

Un SAg puede ser presentado por moléculas de Clase II del CMH no sólo singeneicas sino también alo y xenogeneicas^{54, 57}. Aun no se conoce claramente el papel del CMH, pero se considera que podría actuar como soporte para el SAg o bien incrementar la avidez de la unión al ser reconocido por el TCR $\alpha\beta$ ⁵⁸. De una u otra manera su presencia es esencial para la acción de un SAg⁵⁹. El sitio de unión de los SAg a las moléculas de Clase II del CMH es diferente al de los Ags convencionales (Fig. 1)^{38, 60, 61} y varía entre diferentes SAg⁶², pero siempre se trata de regiones relativamente no polimórficas del CMH. Así, los SAg son capaces de unirse a la mayoría de las formas alélicas del CMH, con lo que estimulan linfocitos T sin la especificidad de los Ags comunes^{33, 58, 61}, aunque tienen preferencia por diferentes isotipos y alelos del CMH⁶³. Las moléculas de Clase I del CMH también serían capaces de unir SAg⁶⁴.

Los SAg producen, tanto *in vitro* como *in vivo*, una respuesta bifásica en los linfocitos específicos, caracterizada por una primera etapa de expansión y activación seguida de una segunda de inmunosupresión con eliminación y/o anergia de las células^{53, 65}. Sin embargo a pesar de la anergia de las células T, una nueva introducción del SAg lleva rápidamente al desarrollo de una respuesta inmune secundaria⁶⁶.

La administración del SAg SEB a ratones adultos produce en una primera etapa una disminución del timo, aumento del tamaño del bazo, aumento del interferón- γ (IFN- γ) sérico, así como la activación de células CD4 y CD8 que expresan la cadena V β 8. Posteriormente sobreviene la inmunosupresión con disminución de la producción de interleuquina- (IL) 2 y de la proliferación ante el estímulo específico, paralelamente a la presencia de células CD4 anérgicas que entran en apoptosis¹⁷.

Los SAg exógenos estimulan a las células CD4 con funciones tanto TH1 como TH2, de manera tal que las citoquinas liberadas desencadenan y/o modulan a la respuesta inmune celular y humoral⁶⁷. La capacidad adjuvante así generada que estimula la respuesta inmune ha sido utilizada en el desarrollo de un protocolo de inmunización contra la rabia⁶⁸.

Todas estas características descriptas son comunes a los SAg provenientes de los Mtv (endógenos) y a los exógenos⁶⁹. En la Tabla 1 se muestran algunos ejemplos de las alteraciones del repertorio del TCR inducido por ambos grupos de SAg.

Patología asociada a SAg exógenos

La patología causada por diversas toxinas bacterianas parece deberse a su acción como SAg, ya que provocan primeramente la estimulación de un elevado número de linfocitos T y de células portadoras de moléculas de Clase II del CMH, tales como macrófagos, monocitos, mastocitos y linfocitos B²⁸. Esto desencadena la liberación masiva de linfocinas como IL-2 e IFN- γ y de mediadores inflamatorios como IL-1 β , factor necrosante de tumores (TNF) y derivados del ácido araquidónico, que en altas concentraciones pueden causar fiebre, caquexia, pérdida de peso, desbalance osmótico y muerte^{28, 43, 55, 70, 71}. A su vez el IFN- γ y el TNF inducen la expresión de moléculas clase II del CMH⁷² y de esta forma hay un incremento adicional del número de células capaces de estimularse al unirse al SAg. Los SAg también aumentan la actividad NK, lo que se debería a una acción directa sobre estas células y/o a través de su capacidad de inducir la producción de citoquinas⁷³.

Los SAg exógenos también podrían estar relacionados con varias formas de autorreactividad, como en la artritis reumatoidea causada por toxinas de *Streptococcus*^{40, 74}. El aumento de citoquinas inducido por un SAg dispararía una expansión policlonal de linfocitos T. De esta manera una población de células potencialmente autorreactivas, que se encuentre en una concentración demasiado pequeña como para desarrollar patología, podría proliferar y/o activarse para inducir daño^{38, 39}. Algunos SAg bacterianos inducen a células T CD8 a adquirir funciones citotóxicas contra células con moléculas de Clase II del

CMH⁵⁴. Además la alteración de la homeostasis inmunológica por la presencia de un SAg, podría llevar a una interacción inapropiada entre las células T y las B y a la síntesis de anticuerpos autorreactivos³⁹.

Superantígenos y parásitos

Hasta el momento sólo hay información fragmentada sobre la presencia de SAg en las infecciones parasitarias. Los trofozoitos de *Toxoplasma gondii* tienen una actividad de SAg *in vitro* estimulando preferentemente las células T de ratón CD8 \times V β 5⁷⁵ y este efecto se manifiesta *in vivo* por la expansión, seguida de depleción de las células V β 5⁷⁶.

No siempre las alteraciones y/o desbalances en la expresión del repertorio T están vinculadas con la presencia de SAg. En las lesiones humanas causadas por *Leishmania* predominan las células CD8 portadoras de la cadena V β 6⁷⁷, aunque en individuos infectados por *Leishmania aethiopica* no se encontró evidencia de SAg⁷⁸. Tampoco se ha encontrado una actividad de SAg en la infección con *Plasmodium falciparum*⁷⁹, ni en ratones infectados con *Plasmodium chabaudi chabaudi*⁸⁰ o con *Schistosoma mansoni*⁸¹.

La infección murina con *T. cruzi* induce una serie de alteraciones inmunológicas que podrían ser causadas por alteraciones en el compartimiento T⁸² y que serían compatibles con la presencia de un SAg. La fase inicial de activación policlonal⁸³, la disminución del tamaño del timo⁸⁴, la esplenomegalia⁸⁵, el incremento en la producción de IFN- γ ⁸⁶, la posterior inmunosupresión^{87, 88} y la presencia de células T CD4 anérgicas que entran en apoptosis ante el estímulo con el anticuerpo anti-CD3⁸⁹ son alteraciones compatibles con la presencia de un SAg del *T. cruzi*⁷⁷. Sin embargo, la respuesta proliferativa de células humanas estimuladas con Ags del parásito requiere de células presentadoras con CMH propio⁹⁰. En los ratones C3H y C57BL/6 infectados con la cepa CL del *T. cruzi*, se ha descrito la expansión de células T CD8 portadoras de la cadena V β 5⁹¹. Sin embargo en los ratones BALB/c, CBA/H y CBA/J infectados con *T. cruzi*, cepa Tulahuén, no se encontraron evidencias de la presencia de un SAg (estudiando el 70% del total del repertorio)⁹². Los datos hasta ahora disponibles indican que la respuesta T desencadena-

da por la presencia del parásito es básicamente policlonal y las variaciones puntuales encontradas, serían el resultado de algún epítipo dominante, de la acción de citoquinas y/o del intenso estímulo antigénico del parásito^{82, 92}.

En resumen, los SAg son moléculas que presentan una interacción diferente con el sistema inmune, son reconocidas sólo por las cadenas V β del TCR y por las moléculas Clase II del CMH y en ambos casos se unen a un sitio diferente y de menor polimorfismo que los Ags convencionales. Estas moléculas provocan primeramente una intensa activación de linfocitos T y de células portadoras de moléculas Clase II del CMH. Este efecto sería el responsable por un lado de la toxicidad observada con algunos SAg exógenos, así como del papel biológico en la transmisión viral. La segunda fase se caracteriza por una inmunosupresión con desaparición y/o anergia de los linfocitos específicos.

Los SAg generan huecos en el repertorio de los TCR. Esta restricción podría ser desventajosa si se piensa en términos de un menor repertorio de receptores para el reconocimiento de Ags exógenos. Pero puede constituir una ventaja ya que la falta de células con una determinada cadena V β disminuye la susceptibilidad ante un determinado SAg⁹³. Además así se eliminarían posibles clones autorreactivos reduciendo las posibilidades de autoagresión⁹⁴. La depleción puntual de familias de cadenas V β ha sido utilizada a nivel experimental para evitar el desarrollo de enfermedades autoinmunes⁹⁵.

El mayor conocimiento de los mecanismos de acción de estas moléculas no sólo servirá para comprender las patologías en las que participan los SAg sino también considerar su posible utilización en métodos terapéuticos y profilácticos.

Summary

Superantigens: a particular interaction between microorganisms and the immune system

The discovery of the superantigens (SAgs) offered new insights on the interaction between microorganisms and the host immune system. Associated to Major Histocompatibility Complex (MHC) class II molecules, SAgS bind to the variable domain of the β chain (V β) of the TCR $\alpha\beta$ engaged in the family specificity of lymphocytes.

Therefore, these molecules are able to activate a high number of T lymphocytes as well as surface MHC class II bearing cells, leading to an overriding release of cytokines and inflammatory mediators, which have been related to their toxic effects. Endogenous SAGs are encoded by murine tumor proviruses (Mtv) which are integrated in the genome of mice. Bacteria and viruses produce exogenous SAGs and those related to food poisoning have been widely studied. The presence of parasite SAGs is still unclear and further studies are required to establish their existence and effects on the corresponding infections.

Bibliografía

1. Davis MM, Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature* 1988; 334: 395-402.
2. Blackman M. The role of the T cell receptor in positive and negative selection of developing T cells. *Science* 1990; 248: 1335-41.
3. Janeway Jr CA, Goldstein P. Lymphocyte activation and effector functions. *Curr Op Immunol* 1992; 4: 241-5.
4. Allison JP, Lanier LL. Structure, function, and serology of the T-cell antigen receptor complex. *Ann Rev Immunol* 1987; 5: 503-40.
5. Kappler JW, Roehm N, Marrack P. T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell* 1987; 49: 273-80.
6. Arnold B, Schönrich G, Hämmerling GJ. Extrathymic T-cell selection. *Curr Op Immunol* 1992; 4: 166-70.
7. Kisielow P, Blüthmann H, Straerz U, Steinmetz M, von Boehmer H. Tolerance in T-cell-receptor transgenic mice involves deletion of non-mature CD4⁺8⁺ thymocytes. *Nature* 1988; 333: 742-6.
8. von Boehmer H, Kisielow P. Self-nonsel self discrimination by T cells. *Science* 1990; 248: 1369-73.
9. Blackman MA, Marrack P, Kappler J. Influence of the Major Histocompatibility Complex on positive thymic selection of V β 17a⁺ T-cells. *Science* 1989; 244: 214-7.
10. Goodnow CC. Cellular mechanism of self-tolerance. *Curr Op Immunol* 1989; 2: 226-36.
11. Pardoll D, Carrera A. Thymic selection. *Curr Op Immunol* 1992; 4: 162-5.
12. Mac Donald R, Hengartner H, Pedrazzini T. Intrathymic deletion of self-reactive cells prevented by neonatal anti-CD4 antibody treatment. *Nature* 1988; 335: 174-6.
13. Mac Donald HR, Schneider R, Lees RK, et al. T-cell receptor V β use predicts reactivity and tolerance to Mls^a-encoded antigens. *Nature* 1988; 332: 40-5.
14. Ramsdell F, Lantz T, Fowlkes BJ. A non deletional mechanism of thymic self tolerance. *Science* 1989; 246: 1038-41.
15. Ramsdell F, Fowlkes BJ. Clonal deletion versus clonal anergy: The role of the thymus in inducing self tolerance. *Science* 1990; 248: 1342-8.
16. Rammensee HG, Kroschenwski R, Frangoulis B. Clonal anergy induced in mature V β 6⁺ T lymphocytes on immunizing Mls-1^b mice with Mls-1^a expressing cells. *Nature* 1989; 339: 541-4.
17. Kawabe Y, Ochi A. Selective anergy of V β 8⁺, CD4⁺ T cells in Staphylococcus enterotoxin B-primed mice. *J Exp Med* 1990; 172: 1065-70.
18. Jones LA, Chin T, Longo DL, Kruisbeek AM. Peripheral clonal elimination of functional T cells. *Science* 1990; 250: 1726-9.
19. Webb S, Morris C, Sprent J. Extrathymic tolerance of mature T cells: clonal elimination as a consequence of immunity. *Cell* 1990; 63: 1249-56.
20. Dannecker G, Mecheri S, Staiano CL, Hoffmann MK. A characteristic Mls-1^a response precedes Mls-1^a anergy *In vivo*. *J Immunol* 1991; 146: 2083-7.
21. Blackman MA, Gerhard-Burgert H, Woodland DL, Palmer E, Kappler JW, Marrack P. A role for clonal inactivation in T cell tolerance to Mls-1^a. *Nature* 1990; 345: 540-2.
22. Ashton-Rickhardt PG, Tonegawa S. A differential-avidity model for T-cell selection. *Immunol Today* 1994; 15: 362-6.
23. Rosenberg WMC, Moss PAH, Bell JL. Variation in human T cell receptor V β and J β repertoire: analysis using anchor polymerase chain reaction. *Eur J Immunol* 1992; 22: 541-9.
24. Davey MP, Meyer MM, Bakke AC. T cell receptor V β gene expression in monozygotic twins. Discordance in CD8 subsets and disease states. *J Immunol* 1994; 152: 315-21.
25. Festenstein H. Immunogenetic and biological aspects of *in vitro* lymphocyte allotransformation (MLR) in the mouse. *Transplant Rev* 1973; 15: 62-88.
26. Simpson E. Non-H-2 histocompatibility antigens: can they be retroviral products? *Immunol. Today* 1987; 8: 176-7.
27. Janeway CA. Mls: makes a little sense. *Nature* 1991; 349: 459-61.
28. Webb SR, Gascoigne NRJ. T-cell activation by superantigens. *Curr Op Immunol* 1994; 6: 467-75.
29. Held W, Acha-Orbea H, Mac Donald HR, Waanders GA. Superantigens and retroviral infection: insights from mouse mammary tumor virus. *Immunol. Today* 1994; 15: 184-90.
30. Simpson E, Dyson PJ, Knight AM, Robinson PJ, Elliot JL, Altmann DM. T-cell receptor repertoire selection by mouse mammary tumor viruses and MHC. *Immunol Rev* 1993; 131: 93-116.
31. Acha-Orbea H, Scarpellino L, Shakhov AN, Held W, MacDonald HR. Inhibition of mouse mammary tumor virus-induced T cell responses *in vivo* by antibodies to an open reading frame protein. *J Exp Med* 1992; 176: 1769-72.
32. Acha-Orbea H, Held W, Wanders GA, et al. Exogenous and endogenous mouse mammary tumor virus superantigens. *Immunol Rev* 1993; 131: 5-25.
33. Sissons JGP. Superantigens and infectious disease. *Lancet* 1993; 341: 1627-8.
34. Pullen AM, Marrack P, Kappler JW. The T-cell receptor repertoire is heavily influenced by tolerance to polymorphic self-antigens. *Nature* 1988; 335: 796-801.

35. Goldman A, Buggiano V, Torello S, Nepomnaschy I, Deroche A, Piazzon I. Long-lasting functional unresponsiveness induced by a milk-transmitted Mls-1^a-like superantigen. *Immunol Lett* 1995; 48: 81-9.
36. González-Quintanilla R, Theofilopoulos AN. V β gene repertoires in aging mice. *J Immunol* 1992; 149: 230-6.
37. Peavy DL, Adler W, Smith R. The mitogenic effects of endotoxin and staphylococcal enterotoxin B on mouse spleen cells and human peripheral lymphocytes. *J Immunol* 1970; 105: 1453-8.
38. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990; 248: 705-11.
39. Micusan VV, Thibodeau J. Superantigens of microbial origin. *Sem Immunol* 1993; 5: 3-11.
40. Tomai MA, Aelion JA, Dockter ME, Majumdar G, Spinella DG, Kotb M. T cell receptor V gene usage by human T cells stimulated with the superantigen Streptococcal M Protein. *J Exp Med* 1991; 174: 285-8.
41. Bowness P, Moss PAH, Tranter H, Bell JI, Mc Michael AJ. *Clostridium perfringens* enterotoxin is a superantigen reactive with human T cell receptors V β 6.9 and V β 22. *J Exp Med* 1992; 176: 893-6.
42. Choi Y, Kotzin B, Herron L, Callahan J, Marrack P, Kappler J. Interaction of *Staphylococcus aureus* toxin "superantigens" with human T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8941-5.
43. Choi Y, Lafferty J, Clements J, et al. Selective expansion of T cell expressing V β 2 in toxic shock syndrome. *J Exp Med* 1990; 172: 981-4.
44. Wang XH, Ohmen JD, Uyemura K, Rea TH, Kronenberg M, Modlin R. Selection of T lymphocytes bearing limited T-cell receptor beta chains in the response to a human pathogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 188-92.
45. Kanagawa O, Nussrallah BA, Wiebenga ME, Murphy KM, Morsell HC, Carbone FR. Murine AIDS superantigen reactivity of the T cells bearing V β 5 T cell antigen receptor. *J Immunol* 1992; 149: 9-16.
46. 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 sequence. *Science* 1991; 254: 860-2.
47. Akolkar PN, Gulwani AB, Chirmule N, et al. The HIV glycoprotein gp 160 has superantigen-like properties. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76: 255-65.
48. Westby M, Manca F, Dalgleish AD. The role of host immune responses in determining the outcome of HIV infection. *Immunol. Today* 1996; 17: 120-6.
49. García S, Dadaglio G, Cilote V, Chenal V, Bondurand A, Gougeon ML. Evidence for an *in vivo* superantigenic activity in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Blood* 1996; 88: 2151-61.
50. Potter KN, Li Y, Capra JD. Staphylococcal protein A simultaneously interacts with framework region 1, complementarity-determining region 2, and framework region 3 on human VH3-encoded Igs. *J Immunol* 1996; 157: 2982-8.
51. Goodlick L, Zevit N, Neshat MS, Braun J. Mapping the Ig superantigen-binding site of HIV-1 gp 120. *J Immunol* 1995; 155: 5151-9.
52. Hong SC, Waterbury G, Janeway CJ. Different superantigens interact with distinct sites in the Vbeta domain of a single T cell receptor. *J Exp Med* 1996; 183: 1437-46.
53. Fleischer B. Superantigens. *Curr Op Immunol* 1992; 4: 392-5.
54. Hermann T, Mac Donald HR. The CD8 T cell response to staphylococcal enterotoxins. *Sem Immunol* 1993; 5: 33-9.
55. Gascoigne NRJ. Interaction of the T cell receptor with bacterial superantigens. *Sem Immunol* 1993; 5: 13-21.
56. Musette P, Galelli A, Truffa BP, Peumans W, Kourilsky P, Gachelin G. The J beta segment of the T cell receptor contributes to the V beta-specific T cell expansion caused by staphylococcal enterotoxin B and *Urtic dioica* superantigens. *Eur J Immunol* 1996; 26: 618-22.
57. Webb SR, Sprent J. Factors controlling the reactivity of immature and mature T cells to Mls^a antigens *in vivo*. *Immunol Rev* 1993; 131: 169-88.
58. Labrecque N, Thibodeau J. Interactions between staphylococcal superantigens and MHC class II molecules. *Sem Immunol* 1993; 5: 23-32.
59. Beutner U, McLellan B, Kraus E, Huber BT. Lack of MMTV superantigen presentation in MHC class II-deficient mice. *Cell Immunol* 1996; 168: 141-7.
60. Dellabona P, Peccoud J, Kappler J, Marrack P, Benoist C, Mathis D. Superantigens interact with MHC Class II molecules outside of the antigen groove. *Cell* 1990; 62: 1115-21.
61. Woddland DL, Wen R, Blackman MA. Why do superantigens care about peptides? *Immunol. Today* 1997; 18: 18-22.
62. Kozono H, Parker D, White J, Marrack P, Kappler J. Multiple binding sites for bacterial superantigens on soluble class II MHC molecules. *Immunity* 1995; 3: 187-96.
63. Bill J, Kanagawa O, Woodland DL, Palmer E. The MHC molecule I-E is necessary but not sufficient for the clonal deletion of V β 11-bearing T cells. *J Exp Med* 1989; 169: 1405-19.
64. Haffner AC, Zepter K, Elmetts CA. Major histocompatibility complex class I molecule serves as a ligand for presentation of the superantigen staphylococcal enterotoxin B to T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3037-42.
65. Mac Donald HR, Baschieri S, Lees RK. Clonal expansion precedes anergy and death of V β 8⁺ peripheral T cells responding to staphylococcal enterotoxin B *in vivo*. *Eur J Immunol* 1991; 21: 1963-6.
66. Schultz H, Geiselhart A, Sappeler G, Niethammer D, Hoffmann MK, Dannecker GE. The superantigen Staphylococcus enterotoxin B induces a strong and accelerated secondary T-cell response rather than anergy. *Immunology* 1996; 87: 49-54.
67. Rink L, Luhm J, Koester M, Kirchner H. Induction of a cytokine network by superantigens with parallel TH1 and TH2 stimulation. *J Interferon Cytokine Res* 1996; 16: 41-7.
68. Astoul E, Lafage M, Lafon M. Rabies superantigen as a Vbeta T-dependent adjuvant. *J Exp Med* 1996; 183: 1623-31.

69. Janeway Jr CA, Yagi J, Conrad PJ, et al. T-cell responses to MIs and to bacterial proteins that mimic its behavior. *Immunol Rev* 1989; 107: 61-88.
70. Kappler J, Kotzin B, Herron L, et al. V β -specific stimulation of human T cells by Staphylococcal toxins. *Science* 1989; 244: 811-3.
71. Mourad W, Al-Daccak R, Chatila T, Geha RS. Staphylococcal superantigens as inducers of signal transduction in MHC class II-positive cells. *Sem Immunol* 1993; 5: 47-55.
72. Smith MR, Muegge K, Keller JR, Kung HF, Young HA, Durum SK. Direct evidence for an intracellular role for IFN- γ . Microinjection of human IFN- γ induces Ia expression on murine macrophages. *J Immunol* 1990; 144: 1777-82.
73. D'Orazio JA, Cole BC, Stein SJ. *Mycoplasma arthritis* mitogen up-regulates human NK cell activity. *Infect Immun* 1996; 64: 441-7.
74. Paillard F, Sterkers G, Vaquero C. Transcriptional and post-transcriptional regulation of TcR, CD4 and CD8 gene expression during activation of normal human T lymphocytes. *EMBO* 1990; 9: 1867-72.
75. Denkers EY, Caspar P, Sher A. *Toxoplasma gondii* possesses a superantigen activity that selectively expands murine T cell receptor V β 5-bearing CD8 $^{+}$ lymphocytes. *J Exp Med* 1994; 180: 985-94.
76. Denkers EY, Caspar P, Hieny S, Sher A. *Toxoplasma gondii* infection induces specific nonresponsiveness in lymphocytes bearing the V beta 5 chain of the mouse T cell receptor. *J Immunol* 1996; 156: 1089-94.
77. Uyemura K, Pirmez C, Sieling PA, Kiene K, Paes-Oliveira M, Modlin RL. CD4 $^{+}$ type 1 and CD8 $^{+}$ type 2 T cell subsets in human Leishmaniasis have distinct T cell repertoires. *J Immunol* 1993; 151: 7095-104.
78. Akuffo H, Maasho K, Howe R. Natural and acquired resistance to *Leishmania*: cellular activation by *Leishmania aethiopica* of mononuclear cells from unexposed individuals is through the stimulation of natural killer (NK) cells. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 516-21.
79. Currier J, Beck HP, Currie B, Good MF. Antigens released at schizont burst stimulate *Plasmodium falciparum*-specific CD4 $^{+}$ T cells from non-exposed donors: potential for cross-reactive memory T cells to cause disease. *Int Immunol* 1995; 7: 821-33.
80. Langhorne J, Pells S, Eichmann K. Phenotypic characterization of splenic T cells from mice infected with *Plasmodium chabaudi chabaudi*. *Scand J Immunol* 1993; 38: 521-8.
81. Vella AT, Pearce EJ. CD4 $^{+}$ T-cell receptor V β usage during the immune response to *Schistosoma mansoni*. *Infect Immun* 1993; 61: 5381-3.
82. Tarleton RL. Pathology of American trypanosomiasis. In: Warren KS, (ed). Immunology and molecular biology of parasitic infections. London: Blackwell Sc Pub, 1993; 64-71.
83. Minoprio P, Itohara S, Heusser C, Tonegawa S, Coutinho A. Immunobiology of murine *Trypanosoma cruzi* infection: The predominance of parasite-nonspecific responses and the activation of TCR I. *Immunol Rev* 1989; 112: 183-207.
84. Savino W, Leite de Moraes MC, Joskowicz MH, Dardenne M. Studies on the thymus in Chagas' disease. I. Changes in the thymic microenvironment in mice acutely infected with *Trypanosoma cruzi*. *Eur J Immunol* 1989; 19: 1727-33.
85. Taliaferro WH, Pizzi T. Connective tissue reactions in normal and immunized mice to a reticulotropic strain of *Trypanosoma cruzi*. *J Infect Dis* 1955; 96: 199-226.
86. Nabors GS, Tarleton RL. Differential control of IFN- γ and IL-2 production during *Trypanosoma cruzi* infection *J Immunol* 1991; 146: 3591-8.
87. Kierszenbaum F, Budzko DB. *Trypanosoma cruzi*: deficient lymphocyte reactivity during experimental acute Chagas' disease in the absence of suppressor T cells. *Par Immunol* 1982; 4: 441-51.
88. Tarleton RL. *Trypanosoma cruzi*-induced suppression of IL-2 production. I. Evidence for the presence of IL-2 producing cells. *J Immunol* 1988; 140: 2763-8.
89. Lopes MF, Veiga VFD, Santos AR, Fonseca MEF, Reis GAD. Activation-induced CD4 $^{+}$ T cell death by apoptosis in experimental Chagas' disease. *J Immunol* 1995; 154: 744-52.
90. Piuvezam MR, Russo DM, Burns JR JM, Skeiky YAW, Grabstein KH, Reed SG. Characterization of responses of normal human T cells to *Trypanosoma cruzi* antigens. *J Immunol* 1993; 150: 916-24.
91. Leite de Moraes MC, Coutinho A, Joskowicz MH, Minoprio P, Eisen H, Bandeira A. Skewed V β TCR repertoire of CD8 $^{+}$ T cells in murine *Trypanosoma cruzi* infection. *Int Immunol* 1994; 6: 387-92.
92. Cardoni RL, Antúnez MI, Örn A, Grönvik K-O. T-cell receptor (TCR) V β repertoire in the thymus and spleen of mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Cell Immunol* 1996; 169: 238-45.
93. Takimoto H, Yoshikai Y, Kishihara K, et al. 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.
94. Nanda NK, Apple R, Sercarz E. Limitations in plasticity of the T-cell repertoire. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9503-7.
95. Rott O, Wekerle H, Fleischer B. Protection from experimental allergic encephalomyelitis by application of bacterial superantigen. *Int Immunol* 1992; 4: 347-53.
96. Acha-Orbea H, Palmer E. MIs-a retrovirus exploits the immune system. *Immunol Today* 1991; 12: 356-61.
97. Kappler JW, Staerz U, White J, Marrack P. Self-tolerance eliminates T cell specific for MIs-modified products of the major histocompatibility complex. *Nature* 1988; 332: 35-40.