

# Rola superantygenów bakteryjnych w chorobach skóry

## The role of bacterial superantigens in skin diseases

Wioletta Barańska-Rybak, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło, Magdalena Trzeciak, Igor Michajłowski, Agata Maciejewska-Radomska, Roman Nowicki, Jadwiga Roszkiewicz

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

Przegl Dermatol 2009, 96, 301–304

### STRESZCZENIE

#### SŁOWA KLUCZOWE:

erythrodermia, superantygeny,  
*Staphylococcus aureus*,  
*Streptococcus pyogenes*.

#### KEY WORDS:

erythroderma, superantigens,  
*Staphylococcus aureus*,  
*Streptococcus pyogenes*.

Superantygeny są białkami o dużej masie molekularnej produkowanymi przez różne mikroorganizmy. Biorą one udział w patogenezie wielu chorób (wypysku atopowego, zatruc pokarmowych, wstrząsu septycznego, łuszczycy, choroby Kawasaki). W przeciwieństwie do klasycznych antygenów, superantygeny wiążą się bezpośrednio z głównym układem zgodności tkankowej MHC klasy II na zewnątrz miejsca przyłączenia antygeny, co sprzyja pobudzeniu dużej liczby limfocytów T. Pobudzają nie tylko jeden klon limfocytów swoiście rozpoznających antygen, podobnie jak klasyczne antygeny, lecz wszystkie limfocyty mające daną odmianę łańcucha V $\beta$ , należące do różnych klonów, bez względu na swoistość receptora TCR. W prezentowanej pracy przedstawiono obecny stan wiedzy na temat roli superantygenów gronkowcowych i paciorkowcowych w wybranych chorobach skóry.

### ABSTRACT

Superantigens are high-molecular-weight proteins comprising a group of molecules produced by various microorganisms. They are involved in pathogenesis of several human diseases (atopic eczema, toxic shock syndrome, psoriasis, Kawasaki disease). In contrast to conventional antigens, superantigens bypass intracellular processing and bind directly to the major histocompatibility complex (MHC) class II molecule, on the surface of the antigen processing cell, outside the antigen-binding groove. Superantigens are characterized by their capacity to stimulate a large number of T-cells. The superantigen then cross-links the MHC class II molecule on the antigen presenting cell with T-cells according to the composition of the variable region of the T-cell receptor V $\beta$  chain, leading to polyclonal T-cell activation and cytokine release. We present the current knowledge concerning the role of staphylococcal and streptococcal superantigens in some skin diseases.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr med. Wioletta Barańska-Rybak  
Klinika Dermatologii, Wenerologii  
i Alergologii Gdańskiego  
Uniwersytetu Medycznego  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
e-mail: wbaranska@epf.pl

Superantygeny (SAGs) są białkami o dużej masie molekularnej, produkowanymi przez różne mikroorganizmy, m.in.: bakterie (gronkowce, paciorkowce, mikoplazmy), grzyby (drożdżaki) i wirusy. Biorą one udział w patogenezie wielu chorób [chłoniaków pierwotnie skórnych z komórek T (ang. *cutaneous T-cell lymphoma* – CTCL), atopowego zapalenia skóry (AZS), łuszczycy, choroby Kawasaki i innych] [1]. Superantygeny wykazują zdolność stymulowania dużej liczby limfocytów T. W przeciwieństwie do klasycznych antygenów reagujących z tzw. kieszonką immunologiczną SAGs wiążą się bezpośrednio z głównym kompleksem zgodności tkankowej (MHC klasy II) na powierzchni komórki prezentującej antygen, na zewnątrz receptora TCR [2]. Dzięki temu pobudzają nie tylko jeden klon limfocytów swoiście rozpoznających antygen, podobnie jak klasyczne antygeny, lecz wszystkie limfocyty mające daną odmianę łańcucha V $\beta$ , należące do różnych klonów, bez względu na swoistość receptora TCR. Superantygeny powodują więc pobudzenie i proliferację poliklonalną limfocytów CD4+ i CD8+ w tkance i we krwi obwodowej, w przypadku niektórych SAGs nawet 5–30% wszystkich limfocytów. Liczba pobudzonych limfocytów jest więc 10–100 razy większa niż w przypadku reakcji z klasycznym antygenem [3].

*Staphylococcus aureus* jest patogenem kolonizującym skórę 80–100% chorych na AZS, a wydzielane przez niego SAGs są uznanym czynnikiem zaostrzającym przebieg tego schorzenia [4]. Jest on obecny zarówno w obrębie skóry niez zmienionej, jak i zmienionej zapalnie u osób z AZS. Zagęszczenie patogenu na skórze (ang. *colony forming units/cm<sup>2</sup>* – cfu/cm<sup>2</sup>, liczba jednostek tworzących kolonie/cm<sup>2</sup>) u chorych na AZS jest znacznie większe niż u osób zdrowych [5]. Przyczyny kolonizacji skóry tym drobnoustrojem w AZS obejmują: zmniejszone stężenie ceramidów, zmniejszenie liczby wolnych kwasów tłuszczowych i polarnych lipidów powierzchniowych, zmniejszone stężenie naturalnych peptydów przeciwdrobnoustrojowych (LL-37,  $\beta$ -defensyn) w skórze, przesunięcie pH skóry w kierunku zasadowym, odsłonięcie receptorów fibronektyny wiążących adhezyjnie ściany komórkowe *S. aureus* oraz uszkodzenie bariery skórnej przez substancje wydzielane przez gronkowce [6].

Superantygeny gronkowcowe mają zdolność penetracji naskórka i skóry właściwej, reagują z różnymi komórkami układu immunologicznego skóry, stymulując procesy zapalne, indukują reakcję zapalną w miejscu aplikacji na skórze oraz stymulują produkcję IgE skierowanych przeciwko poszczególnym superantygenom. Gronkowiec złocisty i jego SAGs mogą stymulować limfocyty tworzące komórkowy naciek zapalny w skórze, wywołany pierwotnie przez inne mechanizmy immunologiczne w AZS, prowadząc do produkcji prozapalnych mediatorów (IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ ) [7]. Enterotoksyna gronkowcowa B (ang. *staphylococcal exotoxin B* – SEB) po aplikacji miejscowej na skórę zdrową i zmienioną w przebiegu AZS wyzwała reakcję zapalną [8].

Podczas gdy rola SAGs *S. aureus* w zaostrzeniu objawów AZS jest stosunkowo dobrze poznana, ich działanie w łuszczycy nie zostało w pełni udowodnione. Istnieją pojedyncze doniesienia na temat korelacji ciężkości przebiegu AZS oraz łuszczycy a zdolnością do wydzielania enterotoksyn przez szczepy *S. aureus* izolowane od pacjentów z tymi dermatozami [9].

Łuszczycyca jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry dotyczącą 1–2% populacji. Podłoże autoimmunologiczne tej dermatozy jest znane, niemniej jednak istnieje coraz więcej dowodów naukowych podkreślających rolę bakterii w inicjacji i podtrzymywaniu choroby. Zarówno kolonizacja, jak i infekcja patogenami z grupy *Staphylococcus* czy *Streptococcus* ma udowodniony wpływ na zaostrzenie łuszczycy [10, 11]. Obecność *S. aureus* na skórze stwierdzono u ponad połowy badanych z przewlekłą łuszczycą plackowatą [12]. Wykazano ponadto, że paciorkowcowa toksyna pirogenna (ang. *streptococcal pyrogenic toxin* – SPE) i enterotoksyny gronkowcowe działają jak SAGs na drodze indukcji zmian zapalnych zawierających pobudzone limfocyty T i monocyty [13, 14]. Niemniej jednak testy płatkowe zawierające 20 ng TSST-1 (ang. *toxic shock syndrome toxin 1*), SEB, SPEA (ang. *streptococcal pyrogenic exotoxin A*) i SPEC (ang. *streptococcal pyrogenic exotoxin C*) aplikowane na niez zmienioną chorobowo skórę przedramienia u 6 zdrowych ochotników i 4 chorych na łuszczycę plackowatą nie wywołały żadnej reakcji skórnej w obu grupach badanych [15]. Ten sam eksperyment z większymi dawkami SEB (10  $\mu$ g/cm<sup>2</sup> vs 5 ng/cm<sup>2</sup>) aplikowanymi na niez zmienioną skórę u chorych na AZS skutkowało pojawieniem się zmian zapalnych w miejscu aplikacji płatków [8]. Brak reakcji u chorych na łuszczycę może wynikać ze zbyt małych stężeń użytego antygeny. Przeprowadzono więc kolejny eksperyment polegający na zastosowaniu testów płatkowych z tymi samymi SAGs na skórę przedramienia uszkodzoną 100-krotnym naklejeniem i odklejeniem celofanowej taśmy klejącej. Po upływie 48 godzin od aplikacji testów zaobserwowano większy odczyn zapalny u chorych na łuszczycę niż u zdrowych ochotników w miejscach poddanych działaniu płatków (zwiększenie stężenia IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10) [15]. Stwierdzono ponadto, że paciorkowce produkujące SAGs kolonizują jamę nosowo-gardłową, natomiast nie są obecne na skórze chorych na łuszczycę kropelkowatą w przeciwieństwie do gronkowców kolonizujących skórę u ponad 50% chorych na łuszczycę plackowatą [12, 15]. Badano również ekspresję HLA-DR u chorych na łuszczycę i zdrowych ochotników. Wykazano znamienne większą ekspresję HLA-DR u 6 z 7 chorych na łuszczycę w stosunku do 0 z 6 zdrowych ochotników. Nasuwa to hipotezę sugerującą bezpośrednią interakcję SAGs *S. aureus* z MHC klasy II na keratynocytach, która prowadzi do wydzielania cytokin przez keratynocyty i wtórnie powoduje rekrutację limfocytów T [15].

Superantygeny pełnią ważną funkcję w patogenezie nie tylko przewlekłych chorób zapalnych, ale także niektórych nowotworów. Ostatnio rozważa się także rolę SAGs w CTCL. Zaangażowanie SAGs w ekspansję komórek nowotworowych guza tłumaczy się w dwojaki sposób. Pierwsza teoria zakłada, że SAGs promują przewlekłą odpowiedź zapalną w skórze, zaburzając rozwój klonów T-komórkowych, co prowadzi do rozwoju nowotworu. Druga, że transformacja nowotworowa zachodząca pierwotnie w skórze umożliwia SAGs stymulację komórek prowadzącą do wzrostu guza. Rozważając związek między działaniem SAGs a patogenezą nowotworów, nie można pominąć roli łańcucha V $\beta$  receptora TCR, od którego zależy zarówno reakcja na SAGs, jak i ekspansja złośliwych limfocytów T. Bakteryjne zakażenia skóry indukują nagromadzenie złośliwych i nienowotworowych komórek T o tym samym łańcuchu TCR V $\beta$  [16]. Rodzi to pytanie, czy rodzaj TCR V $\beta$  może stanowić samodzielnie marker komórek nowotworowych w CTCL. Ma to ważne implikacje w procesie diagnostycznym tego chłoniaka, w którym wykorzystuje się analizę molekularną rearanzacji genów TCR, w tym TCR V $\beta$  [17]. Znane są tylko pojedyncze doniesienia określające rolę SAGs *S. aureus* w erythrodermicznych postaciach CTCL. Opisywano zmniejszenie stanu zapalnego oraz częściowo masy guza po leczeniu chłoniaka antybiotykami [16–18]. W przypadku zespołu Sezary'ego stwierdzono korelację między nasileniem zmian skórnych a kolonizacją oraz zaobserwowano poprawę stanu skóry po leczeniu przeciwbakteryjnym. Opisano również zdolność aktywacji komórek Sezary'ego przez enterotoksyny, ale nie TSST-1 *in vitro* [19].

Kolejna jednostka chorobowa, w której postuluje się udział SAGs, to choroba Kawasaki (KD). Chorują głównie dzieci. Charakteryzuje się ona wysoką gorączką oraz układowym zapaleniem naczyń. Choroba Kawasaki klinicznie definiuje obecność pięciu z sześciu głównych kryteriów: gorączka nieodpowiadająca na leki przeciwgorączkowe i utrzymująca się przynajmniej 5 dni, zapalenie spojówek, zapalenie gardła, rumień oraz obrzęk dłoni i stóp, wysypka i adenopatia. Trwająca 10–14 dni ostra faza rozpoczyna się nagłą gorączką i skrajną drażliwością. Wysypka zwykle pojawia się krótko po pojawieniu się gorączki i może mieć postać płonicopodobną, odropodobną lub pokrzywkową, a także mieszaną, włącznie z erytrodemią. Epidemiologia i objawy kliniczne KD sugerują tło infekcyjne, a szczepy *S. aureus* produkujące TSST-1 były stwierdzane w tej grupie chorych znamienne częściej niż inne [20, 21]. Wyniki wcześniejszych badań serologicznych nie wykazały udziału toksyn gronkowcowych czy paciorkowcowych w patogenezie KD [22, 23]. W indukcji tej choroby zupełnie inne wyniki uzyskali Nomura i wsp., wykazując rolę TSST-1 u niemowlaków poniżej 6. miesiąca życia [24] i paciorkowcowej pirogennej egzotoksyny A (SPEA) [25] w grupie niemowląt powyżej 6. miesiąca życia. Inni badacze do-

wiedli z kolei roli paciorkowcowej egzotoksyny C (SPEC) w patogenezie KD [26]. Matsubara i wsp. wykazali natomiast znamienne zwiększone stężenie przeciwciał klasy IgM przeciwko jednemu bądź więcej SAGs (ang. *staphylococcal exotoxins* A, B i C – SEA, SEB, SEC; TSST-1 i SPEA) u chorych na KD w ciągu pierwszych 4 tygodni trwania choroby [27]. Spostrzeżenie to przemawia na korzyść hipotezy o roli czynników infekcyjnych w indukcji odpowiedzi immunologicznej w KD. Na podstawie piśmiennictwa można stwierdzić, że nie tyle istotny jest konkretny patogen, ile wspólny mechanizm stymulacji układu immunologicznego przez SAGs [27]. Dożylna terapia immunoglobulinami stosowana we wczesnych stadiach choroby jest wysoce efektywna, co również przemawia za tym, że czynnikiem sprawczym KD są toksyny [28].

Postuluje się również udział SAGs w patogenezie chorób autoimmunologicznych poprzez aktywację specyficznych antygenowo komórek T. Chociaż nie ma bezpośrednich dowodów dotyczących roli konkretnych SAGs w tej grupie schorzeń, uważa się, że w odpowiednich warunkach SAGs są w stanie pobudzić klony autoreaktywnych limfocytów T i wywołać stan autoimmunizacji. Dowód na tę hipotezę oparty jest na zwierzęcym modelu stwardnienia rozsianego. Mysiom z wywołanym eksperymentalnie autoimmunologicznym zapaleniem mózgu w fazie zdrowienia podawano SEB, uzyskując natychmiastowy nawrót i postęp choroby [29].

Superantygeny stały się popularnym celem badań od czasu odkrycia mechanizmu ich działania w 1989 roku [14]. Od tej pory poznano szerzej ich strukturę molekularną i interakcję z poszczególnymi składowymi układem immunologicznego, jednak ich bezpośrednia rola w patogenezie poszczególnych chorób skóry nadal nie jest znana.

## Piśmiennictwo

1. **Schlievert P.M.:** Role of superantigens in human disease. *J Infect Dis* 1993, 167, 997-1002.
2. **Marrack P., Kappler J.:** The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990, 248, 705-711.
3. **Skov L., Baadsgaard O.:** Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2000, 25, 57-61.
4. **Bunikowski R., Mielke M.E., Skarabis H., Worm M., Anagnostopoulos I., Kolde G. i inni:** Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus* – derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105, 814-819.
5. **Zollner T.M., Wichelhaus T.A., Hartung A., Von Mallinckrodt C., Wagner T.O., Brade V. i inni:** Colonization with superantigen-producing *staphylococcus aureus* is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000, 30, 994-1000.
6. **Gliński W., Rudzki E.:** Alergologia dla lekarzy dermatologów. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2002, 416-419.
7. **Tokura Y., Furukawa F., Wakita H., Yagi H., Ushijima T., Takigawa M.:** T-cell proliferation to superantigen releasing *Staphylococcus aureus* by MHC class II-bearing keratinocytes under protection from bacterial cytolyisin. *J Invest Dermatol* 1997, 108, 488-494.

8. **Strange P., Skov L., Lisby S., Nielsen P.L., Baadsgaard O.:** Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 1996, 132, 27-33.
9. **Tomi N.S., Kränke B., Aberer E.:** Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53, 67-72.
10. **Henderson C.A., Highet A.S.:** Acute psoriasis associated with Lancefield Group C and Group G cutaneous streptococcal infections. *Br J Dermatol* 1988, 118, 559-561.
11. **Leung D.Y., Walsh P., Giorno R., Norris D.A.:** A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1993, 100, 225-228.
12. **Leung D.Y., Harbeck R., Bina P., Reiser R.F., Yang E., Norris D.A. i inni:** Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993, 92, 1374-1380.
13. **Kappler J., Kotzin B., Herron L., Gelfand E.W., Bigler R.D., Boylston A. i inni:** V beta-specific stimulation of human T cells by staphylococcal toxins. *Science* 1989, 244, 811-813.
14. **Choi Y.W., Kotzin B., Herron L., Callahan J., Mar rack P., Kappler J.:** Interaction of *Staphylococcus aureus* toxin „superantigens” with human T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86, 8941-8945.
15. **Travers J.B., Hamid Q.A., Norris D.A., Kuhn C., Giorno R.C., Schlievert P.M. i inni:** Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis. *J Clin Invest* 1999, 104, 1181-1189.
16. **Linnemann T., Gellrich S., Lukowsky A., Mielke A., Audring H., Sterry W. i inni:** Polyclonal expansion of T cells with TCR V beta type of the tumour cell in lesions of cutaneous T-cell lymphoma: evidence for possible superantigen involvement. *Br J Dermatol* 2004, 150, 1013-1017.
17. **Charley M., McCoy J.P., Deng J.S., Jegasothy B.:** Anti V-region antibodies as “almost clonotypic” reagent for the study of cutaneous lymphomas and leukemias. *J Invest Dermatol* 1990, 95, 614-617.
18. **Jackow C.M., Cather J.C., Hearne V., Asano A.T., Musser J.M., Duvic M.:** Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor V beta gene expansion. *Blood* 1997, 89, 32-40.
19. **Tokura Y., Yagi H., Ohshima I., Kurokawa S., Wakita H., Yokote S. i inni:** Cutaneous colonization with staphylococci influences the disease activity of Sézary syndrome: a potential role for bacterial superantigens. *Br J Dermatol* 1995, 133, 6-12.
20. **Burns J.C., Glodé M.P.:** Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004, 364, 533-544.
21. **Leung D.Y., Meissner H.C., Fulton D.R., Murray D.L., Kotzin B.L., Schlievert P.M.:** Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993, 342, 1385-1388.
22. **Terai M., Miwa K., Williams T., Kabat W., Fukuyama M., Okajima Y. i inni:** The absence of evidence of staphylococcal toxin involvement in the pathogenesis of Kawasaki disease. *J Infect Dis* 1995, 172, 558-561.
23. **Morita A., Imada Y., Igarashi H., Yutsudo T.:** Serologic evidence that streptococcal superantigens are not involved in the pathogenesis of Kawasaki disease. *Microbiol Immunol* 1997, 41, 895-900.
24. **Nomura Y., Yoshinaga M., Masuda K., Takei S., Miyata K.:** Maternal antibody against toxic shock syndrome toxin-1 may protect infants younger than 6 months of age from developing Kawasaki syndrome. *J Infect Dis* 2002, 185, 1677-1680.
25. **Nomura Y., Masuda K., Yoshinaga M., Takei S., Miyata K.:** Possible relationship between streptococcal pyrogenic exotoxin A and Kawasaki syndrome in patients older than six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2003, 22, 794-798.
26. **Yoshioka T., Matsutani T., Toyosaki-Maeda T., Suzuki H., Uemura S., Suzuki R. i inni:** Relation of streptococcal pyrogenic exotoxin C as a causative superantigen for Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2003, 53, 403-410.
27. **Matsubara K., Fukaya T., Miwa K., Shibayama N., Nigami H., Harigaya H. i inni:** Development of serum IgM antibodies against superantigens of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2006, 143, 427-434.
28. **Proft T., Fraser J.D.:** Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol* 2003, 133, 299-306.
29. **Schiffenbauer J., Johnson H. M., Butfiloski E.J., Wegryn L., Soos J.M.:** Staphylococcal enterotoxins can reactivate experimental allergic encephalomyelitis. *Proc Natl Ac Sci USA* 1993, 90, 8543-8546.

**Otrzymano:** 29 I 2009 r.  
**Zaakceptowano:** 8 IV 2009 r.