

Roope Metsänoja ja Seppo Meri

Stafylokokki- ja streptokokkibakteerien superantigeenit

Superantigeenit ovat patogeenisten bakteerien tuottamia toksiineja, jotka vaikuttavat ihmisen immuunijärjestelmän soluihin, erityisesti T-soluihin. Ne aktivoivat immuunisoluja epäspesifisesti sitoutumalla T-solureseptoreihin ja antigeenejä esitteleviin soluihin, mikä voi johtaa vakaviin tulehdusreaktioihin. Superantigeenien on havaittu vaikuttavan bakteerien kolonisaatioon ja immuunijärjestelmän säätelyyn. Superantigeenit voivat aiheuttaa sairauksia, kuten toksista sokkioireyhtymää ja edesauttaa komplisoituneen nekrotisoivan keuhkokuumeen syntyä. Niiden vaikutukset voivat ulottua myös muihin sairauksiin, kuten tyypin 2 diabetekseen. Niitä vastaan kehitetään hoitoja, kuten peptidiantagonisteja, jotka estävät superantigeenien aiheuttamaa sytokiiniinien tuotantoa, sekä vasta-aineita, jotka estävät superantigeenien toimintaa. Tulevaisuudessa superantigeenejä pyritään myös hyödyntämään syövän hoidossa yhdistämällä niitä syöpäkudokselle spesifisiin vasta-aineisiin, mikä voisi mahdollistaa syöpäsolujen tuhoamisen ilman liiallista toksisuutta.

Superantigeenit ovat patogeenien eli taudinaiheuttajien, etenkin grampositiivisten bakteerien, erittämiä toksiineja, joiden vaikutukset kohdistuvat ihmisen immuunipuolustuksen soluihin. Parhaiten tunnetaan *Staphylococcus aureuksen* enterotoksiinit sekä *Streptococcus pyogeneksen* eksotoksiinit (**TAULUKKO 1**), joita tässä katsauksessa tarkastellaan lähemmin. Myös joillakin gramnegatiivisilla bakteereilla, mykoplasmoilla sekä viruksilla on havaittu olevan superantigeenejä muistuttavia proteiineja (1).

Superantigeenit eroavat tavallisista antigeeneistä kyvyllään sitoutua antigeenejä tunnistavien ja esittelevien reseptorien aktiivisten kohtien ulkopuolelle. Tässä epäspesifisessä immuunisolujen reseptorien aktivaatiossa piilee myös superantigeenien vaarallisuus. Ne kykenevät erittäin pieninä, nano- ja pikomolaarisina pitoisuuksina yliaktivoimaan valtavan määrän kehon immuunisoluja. Jopa 20–30 % kaikista kehon T-soluista saattaa aktivoitua samaan aikaan. Tämä voi johtaa vakaviin koko kehon monielintulehduksiin, kuten toksiseen sokkioireyhtymään (**TAULUKKO 2**).

Superantigeenien toiminta tavallisiin antigeeneihin verrattuna

Kehon immuunijärjestelmän soluilla, kuten B- ja T-lymfosyyteillä, makrofageilla sekä dendriittisoluilla on reseptoreita, joita ne käyttävät keholle haitallisten tekijöiden tunnistamiseen. Näillä ne tunnistavat vieraita molekyylejä niiden rakenteiden ja ominaisuuksien perusteella. Antigeeniä esittelevillä soluilla (APC) on monia reseptoreita, mutta lymfosyyteillä tunnistaminen tapahtuu spesifisesti, eli yksi reseptori pystyy sitomaan korkeintaan muutamaa erilaista rakennetta. Kehossa on miljoonia lymfosyyttejä, joilla lähes kaikilla on erilaiset pintareseptorit. Kunkin vieraan rakenteen tunnistaa näistä soluista vain pieni osa, mikä mahdollistaa immuunijärjestelmän aktivoitumisen hallitusti askel askeleelta.

T- ja B-lymfosyyttien reseptoreihin spesifisesti sitoutuvia rakenteita kutsutaan antigeeneiksi. Superantigeeneiksi kutsutaan sen sijaan molekyylejä, jotka sitoutuvat reseptoreihin geneerisesti riippumatta siitä, mitä antigeeniä reseptori tunnistaa.

TAULUKKO 1. Sekä stafylo- että streptokokeilla on paljon tunnettuja superantigeneja. Monet niistä on tunnettu jo pitkään omilla nimillään, mutta niiden superantigeeniset ominaisuudet on tunnistettu vasta myöhemmin. Useimmat stafylokokkien superantigeenien geenit sijaitsevat patogeenisuusaarekkeissa. Jotkin niistä sijaitsevat bakteerin ydinkromosomissa (SE-I X) tai plasmidissa (SED). Streptokokkien superantigeenien geenit ovat sen sijaan lähes kaikki lähtöisin bakteriofageista lukuun ottamatta SPE G:tä ja SMEZ:aa, jotka sijaitsevat ydinkromosomissa. Streptokokkien superantigeenit SPE B ja M-proteiini erottuvat joukosta kaksoisluonteensa takia. Niillä on superantigeenisuuden lisäksi muitakin ominaisuuksia (20–22).

Stafylokokkien superantigenejä	Erityispiirteitä
TSST-1	Ei aiheuta oksentelua, aiheuttaa toksista sokkioireyhtymää
Stafylokokkien enterotoksiinit (SE:t), serotyypit A–E ja G	Aiheuttavat oksentelua, <i>sea</i> -geeni on hankittu bakteriofagilta ja <i>sed</i> -geeni sijaitsee plasmidissa
SE:n kaltaiset superantigeenit (SE-I), serotyypit H, I, J–X	Eivät aiheuta oksentelua (SE-I H, K, L ja Q) tai sitä ei ole tutkittu, SE-I X:n geeni sijaitsee ydinkromosomissa
Streptokokkien superantigenejä	Erityispiirteitä
Pyrogeeniset eksotoksiinit (SPE:t), serotyypit A, C, G–M	Kutsuttiin aikaisemmin myös tulirokkotoksiineiksi tai erytrogenisiksi toksineiksi aiheuttamansa tulirokkoon liittyvän ihottuman takia
Streptokokkien superantigeeni (SSA)	Aiheuttaa streptokokin toksisen sokin kaltaista oireyhtymää (TSLs)
Streptokokkien mitogeeninen eksotoksiini Z (SMEZ)	Paljon erilaisia variantteja, saattaa auttaa bakteeria immuunijärjestelmän välttelemisessä. Geeni sijaitsee ydinkromosomissa.
SPE B	Kysteiiniproteaasi, jolla voi olla myös superantigeenien ominaisuuksia
Serotyyppien M1- ja M5-proteiinit	Sekä solusyöntiä estäviä ominaisuuksia että superantigeenien ominaisuuksia

Superantigeenit toimivat sitoutumalla solun pintaproteiinien runkoon

Superantigeenien toiminta perustuu niiden kykyyn sitoutua T-solureseptorin (TCR) ja APC-solun MHC-II-luokan molekyylin runkoihin aktiivisten kohtien sijaan (**KUVA 1**). Samalla ne työntävät TCR:n ja MHC-II-molekyylien sitoutumiskohdat erilleen ja estävät TCR:ää tunnistamasta antigeenistä peptidiä. Superantigeenit kykenevät aktivoimaan T-solun signaalintikaskadin, joka johtaa lopulta T-solun aktivaatioon (2). Näin superantigeenit ohittavat spesifisen antigeenin esittelyvaiheen. TCR:ien ja MHC-II-proteiinien rungot ovat keskenään varsin samankaltaisia, joten yksi superantigeeni kykenee sitomaan ja aktivoimaan useita erilaisia T-soluja. Näin ne saavat aikaan kehossa vahvan immuunireaktion, joka voi johtaa esimerkiksi erilaisiin monielintulehduksiin (3). Superantigeenien vaikutuksesta aktivoituneiden T-solujen osuus voi olla jopa 30 % (4).

Superantigeenit kykenevät sitoutumaan usei-

siin erilaisiin TCR:iin. Ne aktivoivat MHC-II-luokan reseptorin avulla CD4-positiivisia (CD4⁺) T-auttajasoluja. Yllättäen ne aktivoivat tällä tavoin myös CD8⁺-T-tappajasoluja, jotka normaalisti sitoutuvat vieraita peptidejä esitteleviin MHC-I-molekyyliin. Vielä ei kuitenkaan tarkemmin tiedetä, miten superantigeenien aktivaatio vaikuttaa CD8⁺-T-soluihin. CD4⁺- ja CD8⁺-T-solujen lisäksi superantigeenit pystyvät aktivoimaan myös regulatorisia T-soluja (Treg), jotka hillitsevät immuunivasteita (4,5). Tietyt superantigeenit sitoutuvat jopa niin kutsuttujen invarianttien luonnollisten tappaja-T-solujen (iNKT) sekä limakalvojen MAIT-solujen (mucosal associated invariant T-cell) reseptoreihin (2).

TCR:iä lukuun ottamatta superantigeenit kykenevät nykykäsityksen mukaan sitoutumaan ainoastaan MHC-II-luokan antigeenejä esitteleviin molekyyliin (2). Superantigeenit kykenevät kuitenkin aktivoimaan MHC-II-rakenteita ilmentäviä soluja, kuten monosyyttejä. Sitoutuessaan APC-soluihin superantigeenit voivat edistää tulehdusta MyD88-adaptoripro-

teinin välityksellä. Superantigeenien aktivoimien T-solujen lisääntynyt gammainterferonin (IFN- γ) tuotanto saattaa lisätä myös MHC-II-molekyylien ilmentymistä APC-solun pinnalla ja luoda positiivisen takaisinkytkennän, joka edelleen lisää näiden solujen aktivoitumista (6).

TCR-MHC-II-kompleksien muodostamisen lisäksi superantigeenien on osoitettu voimistavan samaan tapaan myös T-solujen CD28- ja APC-solujen B7.2 (CD86) -molekyylien välistä sitoutumista. Tämä niin kutsuttu kostimulatorinen yhteisvaikutus on välttämätön T-solujen aktivoitumiselle. Joidenkin superantigenejä vastaan kehitteillä olevien lääkkeiden toiminta perustuu juuri CD28-B7.2-yhteisvaikutuksen estämiseen ja näin superantigeenien vaikutusten estämiseen (7). Kostimulatorinen aktivaatio johtaa sytokiinin eritykseen, joka on osa normaalia immuunivastetta, mutta jos sytokiineja tuotetaan liikaa, ne voivat vahingoittaa elimistön omia soluja (3).

Miten superantigeenien aiheuttama kaskadi etenee?

Superantigeenin sitoutuminen APC-solun MHC-II-kompleksin ja TCR:n välille toimii ensimmäisenä signaalina T-solun aktivaatiolle. Jos superantigeeni sitoo myös CD28- ja B7.2-rakenteita toisiinsa tai mikäli T-solu saa jonkin muun kostimulatorisen signaalin, se aktivoituu. Tällöin se alkaa erittää valtavan määrän sytokiineja (IL-1, IL-2, IFN- γ ja TNF- α), jotka muun muassa lisäävät verisuonten läpäisevyyttä, voimistavat tulehdustilaa ja lopulta johtavat monielinlähäiriöön ja sokkiin. T-solut erittävät myös kemokiineja (MIP-1 α ja MIP-1 β), jotka houkuttelevat hyvin läpäisevien verisuonten kautta paikalle neutrofiileja ja mononukleaarisia soluja (8). Nämä kehon puolustuksen omat solut saattavat aiheuttaa kudosaivourioita, mikäli niitä on liikaa tai ne on yliaktivoitu. Seurauksena voi olla esimerkiksi akuutti keuhkovaurio (5).

Edellä mainitun lisäksi T-solut alkavat myös jakautua voimakkaasti. Lisääntynyt aktiivisten T-solujen määrä johtaa lisääntyneisiin metabolisiin toimintoihin. Solulimakalvoston (endo-

TAULUKKO 2. Sairauksia, joiden kehittymiseen superantigeenit (SAG) vaikuttavat, sekä sairauksia, joissa niiden arvellaan olevan yksi vaikuttavista tekijöistä. Useimmissa tapauksissa superantigeenit ovat yksi palanen sairauden kehittymiseen johtavasta isommasta kokonaisuudesta. Monissa tapauksissa superantigeenit aiheuttavat kyseisiin sairauksiin, kuten keuhkokuumeeseen, liittyviä kudosaivourioita. Ne saattavat myös vaikuttaa autoimmuunisairauksien kehittymiseen (9,23).

Sairauksia, joissa SAG:t todistetusti vaikuttavat

Toksinen sokkioireyhtymä
Endokardiitti
Nekrotisoiva faskiitti
Keuhkokuume
Myrkytystilat (toksikoosi)

Sairauksia, joissa SAG:t mahdollisesti vaikuttavat

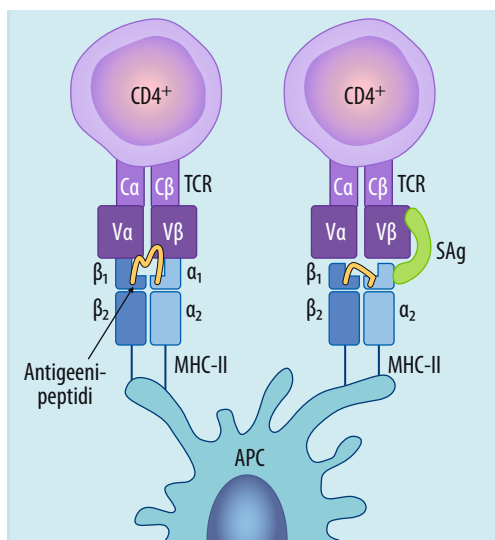
Tyypin 2 diabetes
Atooppinen ihottuma
Nivelreuma
Kawasakin oireyhtymä

plasmic reticulum, ER) stressin ja mitokondriaalisten vaurioiden seurauksena muodostuu reaktiivisia happiradikaaleja (ROS), jotka vaurioittavat herkästi kudoksia ja soluja. ER-stressi aktivoi edelleen niin kutsutun NLRP3-inflammasomin, joka tuottaa lisää IL-1-sytokiinia. Mitokondrioiden vauriot edistävät muun muassa N-formyylipeptidien (NFP) ja mitokondrio-DNA:n (mtDNA) vapautumista. NFP:t ovat neutrofiileja houkuttelevia molekyylejä, jotka lisäävät neutrofilien määrää kudoksessa. mtDNA puolestaan saa lopulta aikaan säätelytekijöiden NF- κ B:n ja IRF-7:n aktivaation, mikä johtaa tulehduksen voimistumiseen (5).

Miten ja mihin taudinaiheuttajat käyttävät superantigenejä?

Superantigeenien aiheuttama immuunivaste on epäspesifinen. Toisin sanoen kehon immuunipuolustus aktivoituu, mutta se ei kohdistu nimenomaan superantigeneihin tai niitä tuottaviin taudinaiheuttajiin. Tällainen superantigeenin aiheuttama immunologinen hämmennys saattaa heikentää T-lymfosyyttien antimikrobisia kykyjä (9).

Superantigeenien merkitys infektiassa on



KUVA 1. Antigeenejä esittelevän solun (APC) ja CD4-positiivisen (CD4⁺) Th-solun (auttaja-solu) välinen yhteisvaikutus verrattuna superantigeenin (SAg) välittämään yhteisvaikutukseen. Normaali tilanteessa APC esittelee MHC-II-kompleksin avulla vieraan antigeenin, jonka T-solureseptori (TCR) tunnistaa ja se aktivoituu. Samalla muodostuu kostimulatorinen yhteisvaikutus B7.2- ja CD28-molekyylien välille. Superantigeeni sitoo MHC-II:n ja TCR:n runko-osat toisiinsa, vaikka APC:n esittelemä antigeeni olisi väärä kyseiselle T-solureseptorille. Tämän lisäksi se vahvistaa kostimulatorisia yhteisvaikutuksia entisestään. Antigeenejä esitteleviä soluja ovat dendriittisolut, makrofagit ja B-lymfosyytit.

vielä epäselvä. Henkilöillä, joiden nenäonteloista on löydetty *S. aureusta*, on todettu paljon vasta-aineita superantigeeneille. Tämä on merkki siitä, että vaikka bakteerit eivät aiheuta tautia, ne voivat silti tuottaa superantigeenejä (10). Bakteerien arvellaan käyttävän superantigeenejä oman solumääränsä säätelyyn ja kommensalistisen elämäntavan ylläpitoon (KUVA 2). Etenkin stafylokokkienterotoksiini B:n (SEB) on osoitettu vaikuttavan bakteerien määrään. SEB-superantigeenin poistaminen suurentaa bakteerimäärää hiirimallien nenäonteloissa pitkäkestoisesti. Myös SEA:n on osoitettu tekevän samaa, mutta vain hetkellisesti (10). Superantigeenit aktivoivat pienessä määrin immuunijärjestelmää, jolloin osa bakteereista tuhoutuu ja populaatiokoko pysyy maltillisena. Tilanteen mukaan superantigeenit voivat siten myös heikentää virulenssia (10). Näin mikrobit mahdollisesti muokkaa-

vat kehon immuunivastetta kyetäkseen selviytymään paremmin.

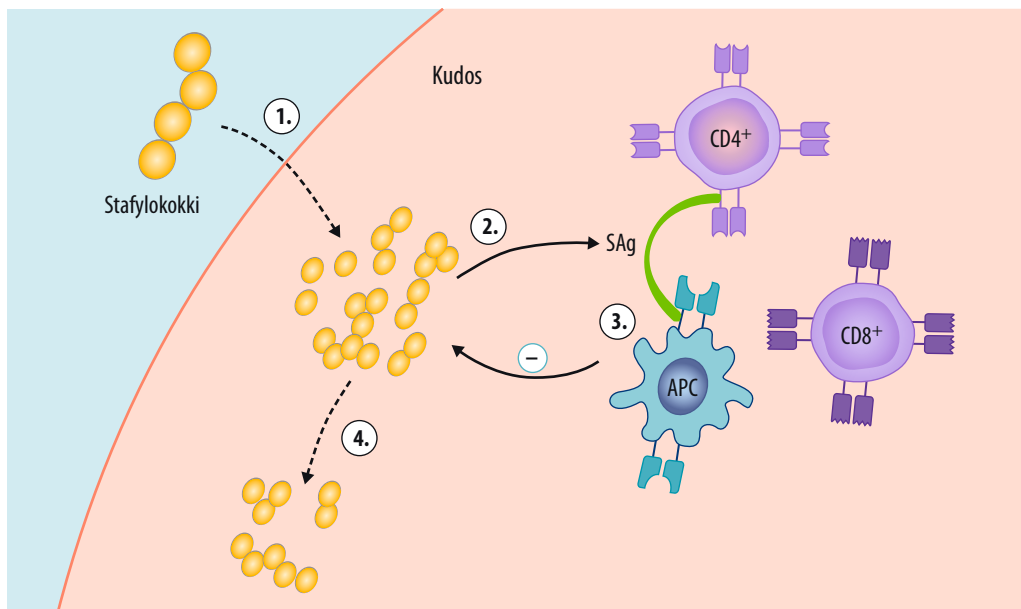
Miten hoitaa superantigeenien aiheuttamia sairauksia?

Yleensä tehokkain tapa ratkoa ongelmia on poistaa niiden perimmäinen syy. Superantigeenien tapauksessa tämä tarkoittaa niitä tuottavien taudinaiheuttajien tuhoamista elimistöstä. Sekä stafylokokki- että streptokokki-infektioihin on olemassa tehokkaita mikrobilääkkeitä. Erityistapaus ovat ongelmalliset metisilliini-resistentit *S. aureus* (MRSA) -bakteerit, joihin beetalaktaamipohjaiset mikrobilääkkeet eivät tehoa. Toisinaan myös superantigeenit itsessään on eliminoitava. Etenkin MRSA-infektioiden osalta superantigeenien eliminointi voisi tuoda vähintäänkin helpotusta, vaikkei taudinaiheuttajaa saataisikaan kuriin. Nykyään tähän suositellaan monessa tapauksessa gammaglobuliinihoitoa (11). Sen sijaan voisi olla mahdollista käyttää superantigeeneille spesifisiä neutraloivia hoitoja.

Superantigeenien toimintaa estävät peptidiantagonistit

Superantigeenejä vastaan on kehitetty peptidiantagonisteja, jotka hillitsevät superantigeenien aikaansaamaa IL-2:n, IFN- γ :n ja TNF- β :n tuottoa kudoksissa (KUVA 3). Nämä viestiaineet välittävät superantigeenien aiheuttamaa sokkia, joten niitä estämällä voidaan vaimentaa kehon reaktiota superantigeeneihin. Yksi peptideistä on homologinen monissa superantigeeneissä konservoituneelle beetaketju-sarana-alfa-heliksidomeenille, joka on oleellinen alue superantigeenien kyvyllä aktivoida T-soluja. Hiirimalleissa on osoitettu, että tämä peptidiantagonisti kykenee paitsi suojaamaan hiiriä myös pelastamaan ne toksiselta shokilta (12).

Samanlaisia tuloksia on saatu kanimalleilla, joissa neutraloivat vasta-aineet suojasivat eläimiä superantigeeneiltä täysin sekä heti altistushetkellä että myöhemmin annettuina (13). Superantigeenialtistuksesta selvinneille hiirille kehittyi myös nopeasti omia tehokkaita vasta-aineita superantigeeneille, jotka suojasivat niitä



KUVA 2. Superantigeenit (SAg) stafylokokkien kolonisaatiossa. Stafylokokit alkavat kasvaa tunkeuduttuaan kohdekudokseensa (1.) ja erittävät superantigeenejä (2.). Eritettyjen superantigeenien määrä vaihtelee sen mukaan, onko kyseessä kommensaali vai taudinaiheuttaja. Yhtä lailla niiden tehtävä on säädellä kehon immuunijärjestelmää, jotta se ei tuhoa bakteeria. Superantigeeni voi immuunijärjestelmää säätelemällä rajoittaa bakteerien kasvua (3.) ja muuttaa bakteerikolonisaatiota superantigeeniä tuottavan bakteerin eduksi (4.).

APC = antigeeniä esittelevä solu

uusien altistusten aikana tehokkaasti. Mielenkiintoinen yksityiskohta on se, että yhdestä superantigeenistä selvinneelle hiirelle kehittyi vastustuskyky usealle superantigeenille samanaikaisesti. Tämä tarjoaa kiinnostavan mahdollisuuden käyttää kyseistä peptidiä tehokkaana ja nopeana hoitona ihmispotilaiden toksiseen sokkiin kehittämällä vastustuskykyä usealle superantigeenille samanaikaisesti (12).

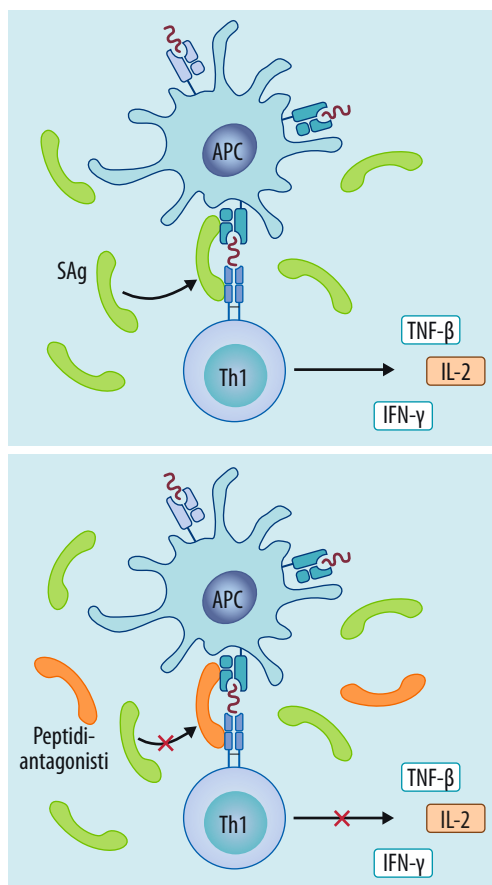
Toinen vastaavanlainen jo kolmannen vaiheen kliinisiin kokeisiin edennyt peptidi on AB103 (reltesimodi). Se on T-solun CD28-reseptoria jäljittelevä peptidi, joka sitoutessaan superantigeeniin estää sen toiminnan. Sitä on tutkittu etenkin beetahemolyyttisten streptokokkien sekä *S. aureuksen* aiheuttamien nekrotisoivien pehmytkudosinfektioiden (NSTI) yhteydessä. Niihin liittyy usein toksisia ja septisiä sokkeja sekä monielinläiriöitä, jotka aiheutuvat taudinaiheuttajien erittämistä superantigeeneistä. AB103:n on hiirimalleissa havaittu suojaavan ja pelastavan niin superantigeenille kuin itse taudinaiheuttajillekin altistettuja hiiriä. Se kykenee myös vähentämään

syväkudosinfektioista aiheutuvia kudonsvaurioita. AB103:n on havaittu toimivan tehokkaasti monia erilaisia superantigeenejä sekä taudinaiheuttajia vastaan. Havainto on tärkeä, kun otetaan huomioon, että NSTI:stä kärsivillä potilailla on usein monen bakteerin aiheuttama infektio samanaikaisesti (14).

Kolmannen vaiheen kliinisissä kokeissa reltesimodin on osoitettu olevan tehokas keino superantigeenien aiheuttamien elinten toimintahäiriöiden hoitoon, kun sitä annetaan potilaalle kuuden ensimmäisen tunnin kuluessa NSTI:n diagnosoinnista. Aikainen hoito näyttäisi pienentävän myös riskiä saada myöhemmin niin kutsuttu krooninen kriittinen sairaus (chronic critical illness, CCI) sekä pienentävän NSTI:stä kärsivien kuolleisuutta. Reltesimodilla ei havaittu lainkaan haittavaikutuksia 7 392 potilaan kolmannen vaiheen tutkimuksessa (15).

Superantigeenit syövän hoidossa

Immuunijärjestelmän aktivoijat. Superantigeenien kyky aktivoida ja säädellä kehon immuunijärjestelmää on ollut kiinnostuksen kohteena syöpähoitoon.



KUVA 3. Superantigeeniä (SAg) jäljittelevä peptidi-antagonisti (oranssi peptidi) kilpailee superantigeenin kanssa sitoutumisesta TCR- ja MHC-reseptoreihin. Sitoutumalla se estää superantigeeniä aktivoimasta T-auttajasolua ja siten sytokiini- ja sokkitilan syntymistä.

nijärjestelmän toimintaa antaa mahdollisuuden hyödyntää niitä joidenkin sairauksien hoidossa. Kun veren mononukleaarisia valkosoluja kasvatettiin yhdessä SEA:n kanssa, ne kykenivät hidastamaan keuhkosyöpäsolujen jakautumista ja edesauttoivat niiden kuolemista. SEB-superantigeenillä on havaittu samanlainen vaikutus. Superantigeenillä aktivoituneet mononukleaariset solut aiheuttivat apoptoosia virtsarakkosyöpäsoluissa. Myös SEC-superantigeenejä on kokeiltu syöpien hoidossa, mutta kuten käytännössä kaikki superantigeenit, nekin aiheuttivat usein pahoja haittavaikutuksia (16).

Kokeelliset superantigeenifuusioproteiinit. Suunnitelluissa syöpien hoidoissa superantigeeni on ajateltu liitettäväksi syöpäsoluspe-

sifiseen vasta-aineeseen. Vasta-aine sitoutuu syöpäsoluun tai -kudokseen samalla kun superantigeeni sitoutuu T-soluun. Superantigeenin sitoutuminen aiheuttaa niille tyypilliseen tapaan kyseisen T-solun hyperaktivaation. T-solut alkavat tuottaa valtavia määriä sytokiineja ja kemokiineja. Tämä voi johtaa syöpäsolun T-soluvälitteiseen apoptoosiin. Auttaja-T-solut voivat aktivoida myös makrofageja, jotka kykenevät tuhoamaan syöpäsoluja (16).

Superantigeenien hyödyntämisellä immuunihoidoissa on mahdolliset riskinsä. Ne saattavat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, jos ne aktivoivat immuunijärjestelmää liikaa. Jotta tämä riski voidaan välttää ja systeemistä toksisuutta pienentää, superantigeeneistä on kehitetty erilaisia fuusioproteiineja. Yksi esimerkki tällaisesta fuusioproteiinista on SEA D227A. Siinä SEA-superantigeeniin on konjugoitu vasta-aineen antigeeniä sitova Fab-osa, joka tunnistaa MHC-II-luokan molekyylejä ilmentäviä B-solulymfomasoluja. Tämä fuusioproteiini säilytti kykynsä aktivoida T-soluja mutta sitoutui merkittävästi huomattavasti MHC-II-kompleksin valtatyyppiin (wild type) muotoon, mikä vähensi sen toksisuutta (17).

Superantigeenin ja MHC-II-kompleksin yhteisvaikutusta on pyritty heikentämään myös luomalla mutatoituja versioita superantigeeneistä. Mutatoimalla MHC-kompleksia sitovaa aluetta superantigeenin affiniteettiä tätä kompleksia kohtaan pienenee. On kehitetty myös dimeerisiä antigeeni-superantigeenifuusioproteiineja, jotka aktivoivat immuunijärjestelmää vasta kun molemmat osat ovat kontaktissa keskenään. Tällöin superantigeeniosa ei myöskään aiheuta sille tyypillisiä haittavaikutuksia.

Kun fuusioproteiinien syöpäkuudokselle spesifiset vasta-aineosat sitoutuvat kohdesoluunsa, ne dimerisoituvat keskenään ja muodostavat aktiivisen muodon. Aktiivinen muoto voi jälleen aktivoida T-soluja, jotka tuhoavat syöpäkuudosta (18). Syöpien hoitoon on kehitteillä jo lukuisia erilaisia superantigeenifuusioproteiineja. Niiden käyttö aktivoi suuren joukon T-soluja kerralla mutta voi aiheuttaa odottamattomia haittoja. Kliiniseen käyttöön hoidot eivät ole vielä yltäneet.

Superantigeenifuusioproteiinit influenssarokotteissa

Jokavuotiset influenssaepidemiat ovat kansanterveydellisiä ongelmia, koska niitä vastaan kehitetyt rokotteet eivät anna riittävän laajaa suojaa eri influenssavirusten muotoja vastaan. Heikohkon tehon vuoksi rokotteet eivät anna riittävää suojaa myöskään olemassa oleville viruksille. Superantigeenien immuunijärjestelmää stimuloivia ominaisuuksia voisi siten olla mahdollista hyödyntää tässäkin tapauksessa. Yhdistämällä influenssaviruksissa hyvin konservoituneita epitooppeja superantigeenin fragmenttiin on pystytty luomaan proteiini, joka voi jonain päivänä toimia universaalina rokotteena influenssaa vastaan. Suojan lisäksi tällä proteiinilla on kyetty myös parantamaan jo olemassa oleva infektiot hiirimallissa hävittämällä virukset infektoiduista kudoksista ja estämällä niiden leviäminen (19).

Lopuksi

Superantigeenien kyky yliaktivoida kehon immuunijärjestelmää tekee niistä erityisiä toksiineja. Bakteerit käyttävät superantigeenejä saadakseen elintilaa ja välttääkseen kehon puolustusta immuunijärjestelmän toimintaa häiritsemällä. Pieninä määrinä superantigeenit harhauttavat immuunijärjestelmää, jolloin bakteerit jäävät helpommin huomaamatta.

Superantigeenejä pyritään hyödyntämään hoitomuotona etenkin syöpien hoidossa kehon oman immuunijärjestelmän aktivoimiseksi. Ongelmana on kuitenkin superantigeenien toksisuus pieninäkin pitoisuuksina. Toksisuut-

Ydinasiat

- ▶ Superantigeenit ovat patogeenisten mikrobien tuottamia ihmisen immuunijärjestelmää sääteleviä toksiineja.
- ▶ Sitoutumalla epäspesifisesti T-soluihin ja antigeenejä esitteleviin soluihin ne aiheuttavat voimakkaan immuunivasteen.
- ▶ Superantigeenien vaikutus infektiossa ja bakteerien kolonisaatiossa on vielä epäselvä, mutta bakteerit saattavat käyttää niitä solumääränsä säätelemisessä.
- ▶ Superantigeenejä vastaan on kehitetty hoitomenetelmiä, jotka estävät niiden haitallisia vaikutuksia.
- ▶ Superantigeenejä pyritään tulevaisuudessa hyödyntämään muun muassa syöpien hoidossa aktivoimalla immuunijärjestelmää syöpäsoluja vastaan.

ta on pystytty vähentämään muokkaamalla lääkeaineen superantigeeniosan rakennetta. Mikäli toksisuutta saadaan vähennetyksi entisestään, saattavat superantigeenit tulevaisuudessa osoittautua tehokkaaksi hoitomuodoksi.

Syöpien lisäksi superantigeeneillä voi olla muitakin hoitosovelluksia, kuten superantigeenifuusioproteiinit influenssarokotteissa. Niiden kykyä aktivoida immuunijärjestelmää voisi kenties hyödyntää muissakin uusissa rokotteissa. Superantigeenit voisivat vahvistaa rokotteen aiheuttamaa immuunivastetta ja siten antaa vahvemman suojauksen taudinaiheuttajaa vastaan. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Helle E, Nieminen T, Ojala T, ym. COVID-19-infektioon liittyvä lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä. *Duodecim* 2021;137:25–35.
2. Tuffs SW, Dufresne K, Rishi A, ym. Novel insights into the immune response to bacterial T cell superantigens. *Nat Rev Immunol* 2024;24:417–34.
3. Fraser JD. Clarifying the mechanism of superantigen toxicity. *PLoS Biol* 2011;9:e1001145.
4. Deacy AM, Gan SKE, Derrick JP. Superantigen recognition and interactions: functions, mechanisms and applications. *Front Immunol* 2021;12:731845.
5. Santacroce L, Topi S, Charitos IA, ym. Current views about the inflammatory damage triggered by bacterial superantigens and experimental attempts to neutralize superantigen-mediated toxic effects with natural and biological products. *Pathophysiology* 2024;31:18–31.
6. Krakauer T, Pradhan K, Stiles BG. Staphylococcal superantigens spark host-mediated danger signals. *Front Immunol* 2016;7:23.
7. Levy R, Rotfogel Z, Hillman D, ym. Superantigens hyperinduce inflammatory cytokines by enhancing the B7-2/CD28 costimulatory receptor interaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:E6437–46.
8. McArthur MA, Szein MB. Unexpected heterogeneity of multifunctional T cells in response to superantigen stimulation in humans. *Clin Immunol* 2013;146:140–52.
9. Tuffs SW, Haeryfar SMM, McCormick JK. Manipulation of innate and adaptive immunity by staphylococcal superantigens. *Pathogens* 2018;7:23.

10. Xu SX, Kasper KJ, Zeppa JJ, ym. Superantigens modulate bacterial density during *Staphylococcus aureus* nasal colonization. *Toxins (Basel)* 2015;7:1821–36.
11. Lukkariinen H, Marttila H, Perttilä J ym. A-ryhmän streptokokkin aiheuttama vaikea keuhkokuume. *Duodecim* 2012;128:825–9.
12. Arad G, Levy R, Hillman D, ym. Superantigen antagonist protects against lethal shock and defines a new domain for T-cell activation. *Nat Med* 2000;6:414–21.
13. Stich N, Model N, Samstag A, ym. Toxic shock syndrome toxin-1-mediated toxicity inhibited by neutralizing antibodies late in the course of continual in vivo and in vitro exposure. *Toxins* 2014;6:1724–41.
14. Bulger EM, Maier RV, Sperry J, ym. A novel drug for treatment of necrotizing soft-tissue infections: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2014;149:528–36.
15. Bulger EM, May AK, Robinson BRH, ym. A novel immune modulator for patients with necrotizing soft tissue infections (NSTI): results of a multicenter, phase 3 randomized controlled trial of reltecimod (AB 103). *Ann Surg* 2020;272:469.
16. Chen JY. Superantigens, superantigen-like proteins and superantigen derivatives for cancer treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:1622–30.
17. Gidlöf C, Dohlsten M, Lando P, ym. A superantigen-antibody fusion protein for T-cell immunotherapy of human B-lineage malignancies. *Blood* 1997;89:2089–97.
18. Golob-Urbanc A, Rajčević U, Strmšek Ž, ym. Design of split superantigen fusion proteins for cancer immunotherapy. *J Biol Chem* 2019;294:6294–305.
19. Li Y, Xu M, Li Y, ym. A recombinant protein containing influenza viral conserved epitopes and superantigen induces broad-spectrum protection. *eLife* 2021;10:e71725.
20. Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, ym. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:422–47.
21. Tomai M, Kotb M, Majumdar G, ym. Superantigenicity of streptococcal M protein. *J Exp Med* 1990;172:359–62.
22. Pählman LI, Olin AI, Darenberg J, ym. Soluble M1 protein of *Streptococcus pyogenes* triggers potent T cell activation. *Cell Microbiol* 2008;10:404–14.
23. Truant SN, Redolfi DM, Sarrautea MB, ym. Superantigens, a paradox of the immune response. *Toxins* 2022;14:800.

ROOPE METSÄNOJA, biologian kandidaatti

Bakteriologian ja immunologian osasto, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

SEPPO MERI, LKT, professori

Bakteriologian ja immunologian osasto, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto
Klininen mikrobiologia, Diagnostiikkakeskus, HUS

VASTUUTOIMITTAJA

Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Roope Metsänoja: Ei sidonnaisuuksia

Seppo Meri: Apuraha (HUS Diagnostiikkakeskus), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Labquality, Alexion, Pfizer, GSK, UCB), muut sidonnaisuudet (Duodecim, lisenssitulo tai tekijänpalkkio; Complementum Oy, tj, osakeomistus)