

*Sylwia Iwasieczko, Wiesław Deptuła*

## SUPERANTYGENY – NOWE DANE

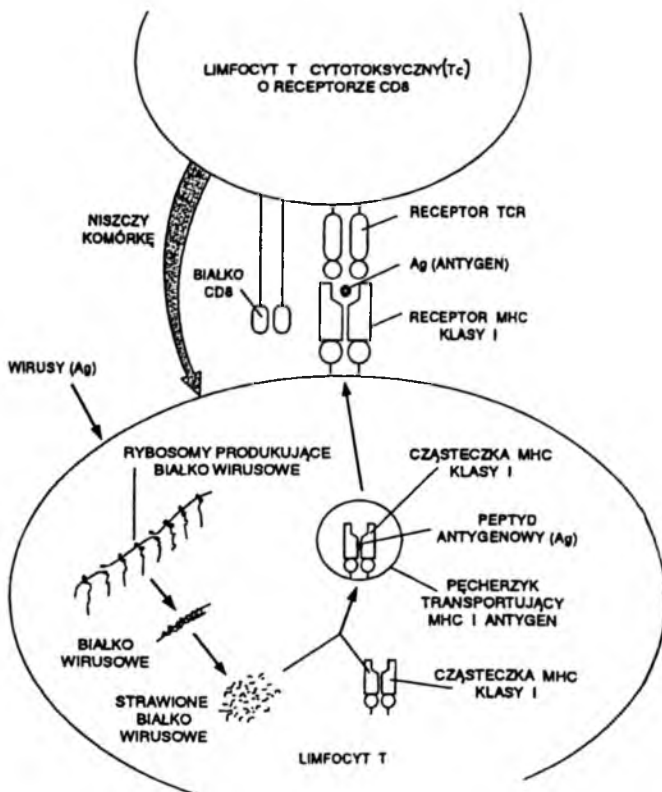
Katedra Mikrobiologii i Immunologii,  
Wydział Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Szczeciński  
Kierownik: prof. dr hab. W. Deptuła

*W pracy przedstawiono drogę antygenów w układzie odpornościowym (UO) i na tym tle oddziaływanie superantygenów. Omówiono mechanizmy oddziaływania na organizm toksyn gronkowców, paciorkowców i jersinii jako superantygenów oraz superantygenów wirusowych. Omówiono stany chorobowe, które mogą powstawać w wyniku działania superantygenów bakteryjnych.*

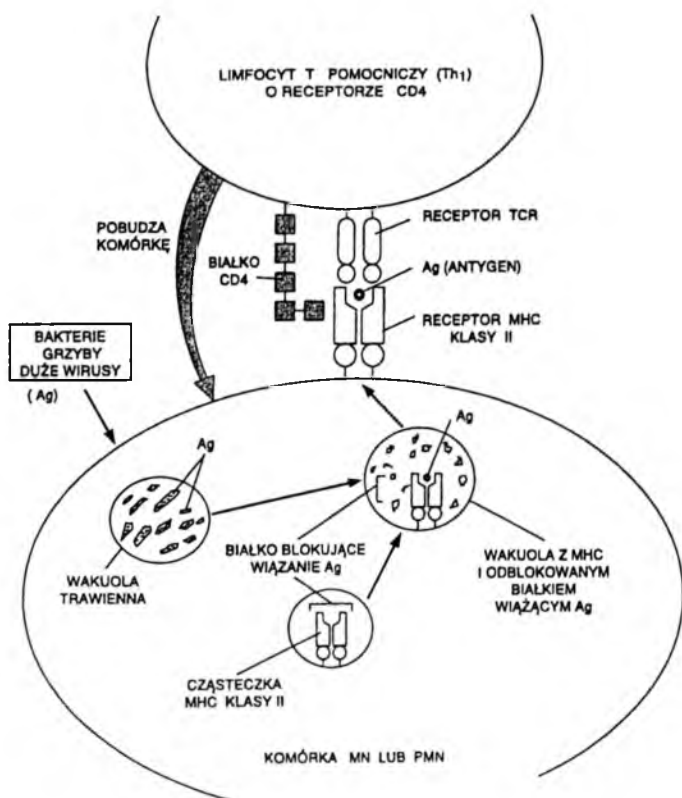
Makroorganizm w trakcie życia jest ciągle narażony na oddziaływanie różnych substancji, które można określić jako antygeny (Ag). Ag – to substancje, mające zdolność do wywoływania przeciw sobie swoistej odpowiedzi odpornościowej na którą składa się m.in. zdolność do swoistego łączenia się z produktami i receptorami komórek UO, do którego obecnie zaliczamy nie tylko limfocyty T i B ale także pozostałe leukocyty oraz trombocyty i typowe komórki prezentujące antygen – APC (antigen presentig cells). Większość antygenów (ok. 80%) działa przez limfocyty T – za pośrednictwem komórek prezentujących antygen podczas gdy ok. 20% działa przez komórki MN (monocyty, makrofagi), PMN (granulocyty obojętnochłonne), limfocyty B oraz płytki krwi (1). Komórki te posiadają charakterystyczne receptory zdolne do rozpoznawania i wiązania Ag. I tak na powierzchni limfocytów T są receptory TCR (T cell receptor) typu  $\alpha\beta$  lub  $\gamma\delta$  różniące się budową i funkcją, których obecność określa przynależność tych komórek do limfocytów TCR typu  $\alpha\beta$  lub  $\gamma\delta$ . U naczelnych i gryzoni ok. 90% limfocytów krwi obwodowej posiada receptory TCR typu  $\alpha\beta$ , zaś ok. 10% tych komórek receptory TCR  $\gamma\delta$ . U innych zwierząt np. u bydła ilość limfocytów z receptorami TCR  $\gamma\delta$  może wynosić do 30% i to m.in. powoduje odmienną odpowiedź odpornościową u człowieka i tych zwierząt. Na powierzchni komórek MN, PMN charakterystycznymi receptorami są chwytники dla immunoglobulin (Ig) i komplementu (C), na limfocytach B – receptor BCR (B cell receptor), zaś na płytkach krwi, swoisty antygen płytkowy – HPA (human platelet antigen).

Bardzo ważną rolę w prezentowaniu antygeny limfocytom przez komórki, które go rozpoznają i przyjmują, odgrywają antygeny (cząsteczki) zgodności tkankowej (MHC-major histocompatibility complex), wśród tych antygenów wyróżnia się cztery klasy, a najważniejsze z nich to MHC I i II klasy.

Cząsteczki MHC klasy I, występują powszechnie w organizmie na prawie wszystkich komórkach. Tą drogą prezentowane są głównie antygeny egzogenne, np. antygeny wirusowe, białka własne komórki i czasem białka bakteryjne (ryc. 1). W pierwszym etapie tego procesu następuje synteza białka wirusowego w cytozolu lub siateczce endoplazmatycznej, następnie zachodzi jego proteoliza do peptydów, które są transportowane przez specjalne białko TAP (transporter associated with antigen processing) do siateczki endoplazmatycznej. Tutaj wiążą się w kompleks MHC I – antygen, który poprzez aparat Golgiego wydostaje się na powierzchnię komórki i jest prezentowany limfocytom T cytotoksycznym o receptorze CD8. Elementy te jako komórki efektorowe, niszczą w procesie cytotoksyczności, zakażone limfocyty (komórki docelowe). Cząsteczki MHC klasy II znajdują się na typowych komórkach prezentujących antygen, w tym komórkach MN i limfocytach B. W wyniku oddziaływania niektórych cytokin, szczególnie  $INF\gamma$  i TNF, receptory MHC klasy II mogą się pojawiać także na innych rodzajach komórek m.in. na komórkach PWN. Tą drogą prezentowane są antygeny zewnątrzpochodne, głównie bakteryjne, które po dostaniu się do wnętrza komórki na drodze fagocytozy, endocytozy lub pinocytozy, ulegają proteolizie do peptydów (ryc. 2, 3). W endosomach tych komórek następuje wiązanie owych peptydów z antygenami MHC klasy II i na drodze egzocytozy



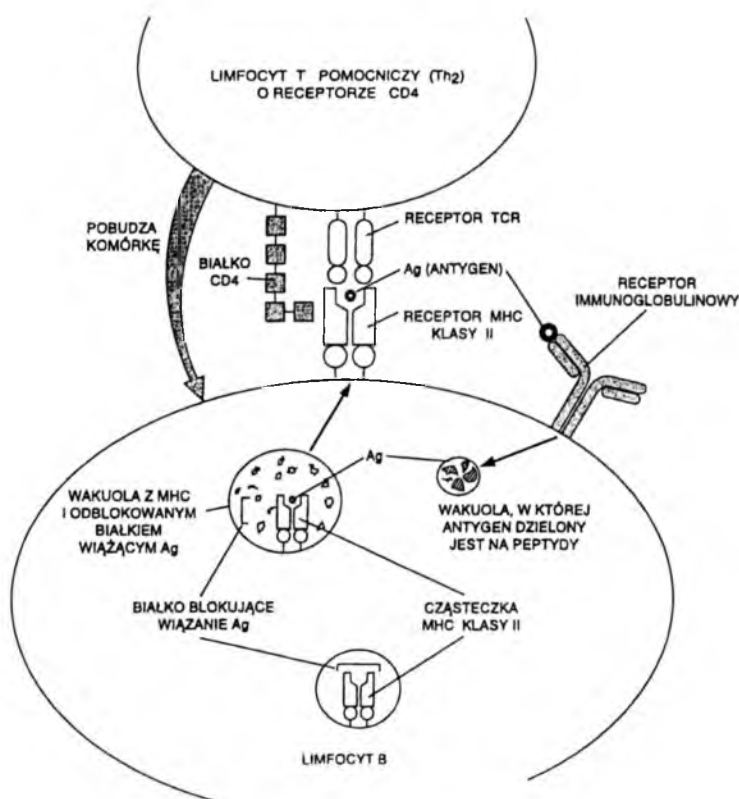
Ryc. 1. Droga antygeny w komórkach UO z receptorami MHC klasy I (limfocyt T)



Ryc. 2. Droga antygeny w komórce UO z receptorami MHC klasy I (komórka MN lub PMN)

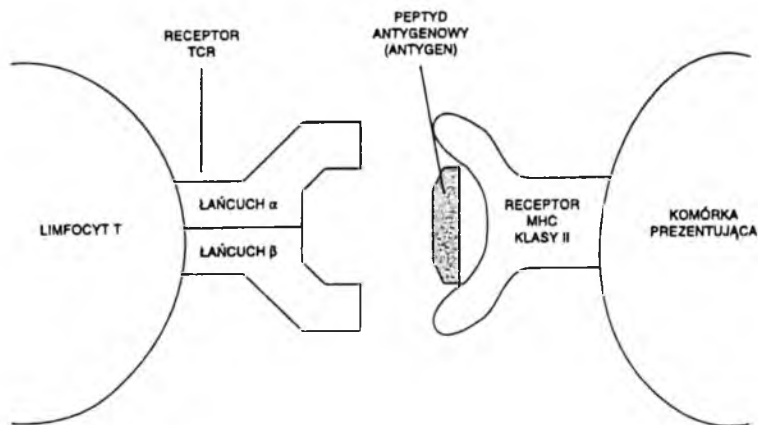
dochodzi do wydalenia ich na powierzchnię komórki, celem prezentacji limfocytom T pomocniczym-  $T_h$ , w obrębie których wyróżniamy limfocyty  $T_{h1}$  i  $T_{h2}$ . Komórki  $T_{h1}$  produkują m.in. interleukinę (IL) 2 i  $INF \gamma$ , które zwiększają aktywność komórek MN i PMN, natomiast limfocyty  $T_{h2}$  produkują m.in. IL 4 i 5, będące czynnikami wzrostu i różnicowania limfocytów B. W ten sposób produkty limfocytów  $T_{h1}$  i  $T_{h2}$  aktywując komórki MN, PMN oraz B, powodują, że dostające się do tych elementów antygeny, są likwidowane poprzez system bójczy monocytów-makrofagów i neutrofilii lub w przypadku limfocytów B ich produkty – Ig (cyt. 1).

Przyjmuje się, że antygeny pobudzają na ogół swoiście niewielki odsetek danej populacji limfocytów tylko T lub tylko B, natomiast mitogeny np. mitogen szkarłatki (PWM), fitohemaglutynina (PHA) lub bakteryjny lipopolisacharyd – LPS, są w stanie indukować limfocyty B i T oddziałując na wiele ich subpopulacji. Podobną cechę wykazuje grupa antygenów – określana przez Janawaya (cyt. 1 oraz 4) jako superantygeny (Sag), która zdolna jest nie tylko wzbudzać aktywność limfocytów T oraz ich subpopulacji i odmian ( $T_{h1}$ ,  $T_{h2}$ ,  $T_C$ ,  $T_S$ ,  $T_{cs}$ ) NC, NK, LAK, TIL, A-LAK), ale także komórek B (cyt. 1 oraz 13). Istotną cechą Sag jest to, że nie jest on przetwarzany wewnątrzkomórkowo przez APC i nie reaguje ze specyficznym miejscem wiążącym



Ryc. 3. Droga antygeny w komórce UO z receptorami MHC klasy I (limfocyt B)

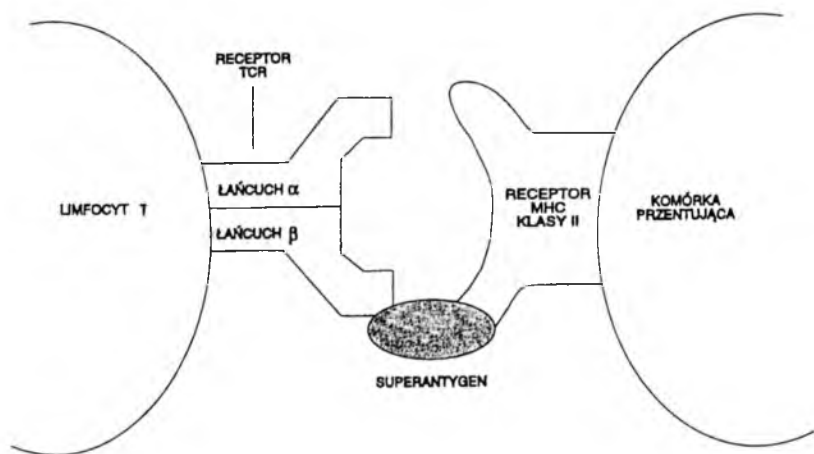
typowy Ag, tj. receptorem TCR – utworzonym przez łańcuchy  $\alpha\beta$  (ryc. 4). Sag, w odróżnieniu od typowego Ag, łączy się tylko z odcinkiem V łańcucha  $\beta$  znacznika TCR (ryc. 5). To nietypowe przyłączenie Sag do cząsteczek TCR i MHC, głównie klasy II, dodatkowo bez wstępnej obróbki, powoduje nieswoistą stymulację limfocytów T, jaką obserwuje się w wyniku działania mitogenów. Efekt taki wywołuje np. Sag TSST-1 (Staphylococcal Shock Syndrome Toxin) tworząc kompleks z odcinkiem V o specyficznej budowie łańcucha  $\beta$  ( $V\beta 2$ ) receptora TCR (16). Wykazano nadto, że Sag SEB (Staphylococcal Enterotoxin B) może wiązać się nawet z cząsteczkami MHC klasy I, wywołuje podobnie jak przy związaniu się z cząsteczkami MHC klasy II, typową poliklonalną aktywację limfocytów T (2). Obecnie istnieją dwie hipotezy co do aktywacji limfocytów T przez Sag (8): – pierwsza tzw. pierwotna stymulacja – powstająca w wyniku interakcji receptora TCR limfocytów z Sag poprzez komórki APC i prowadząca do wzrostu ilości wapnia międzykomórkowego i wzbudzenia ekspresji receptorów IL-2R na komórkach efektorowych – limfocytach T, – druga – poprzez interakcję receptora różnicowania CD28 komórek T, z proteiną B7.1 lub B7.2 znajdująca się na powierzchni komórek APC, co prowadzi do wzbudzenia ich maksymalnej aktywności i wyrzutu cytokin przez limfocyty T, głównie IL-2, IL-6,  $TNF\alpha$  i  $\beta$  oraz  $INF\gamma$ . (3, 8, 11). W tym czasie obserwuje się, że komórki



Ryc. 4. Miejsce łączenia się antygeny z receptorami MHC komórki APC i receptora TCR limfocyta T

NK (natural killer) poprzez receptor (NKB1), wiążąc się z receptorem MHC klasy I na potencjalnej komórce docelowej, prowadzą przypuszczalnie tą drogą do transmisji sygnału hamującego, który chroni limfocyty T przed cytotoxycnością komórek NK. Ograniczenie aktywności receptorów NKB1 do potencjalnych komórek docelowych (limfocytów T) zmniejsza cytotoxycność limfocytów NK wzbudzaną przez superantygeny bakteryjne, w szczególności, zaś przez autoantygeny. Obecnie uważa się że jest to jedna z dróg zapobiegania niszczeniu przez te komórki własnych tkanek i jest mechanizmem ograniczającym autoimmunizację (10).

Limfocyty T zaktywowane przez Sag zmieniają się w pierwszych tygodniach jego działania i okres ten określany jest jako faza hiperaktywna, charakteryzująca się wyrzutem olbrzymich ilości m.in. IL-2 i TNF (3, 8, 12). Stan ten może być przyczyną



Ryc. 5. Miejsce łączenia się superantygeny z receptorami MHC komórki APC i receptora TCR limfocytu T

wystąpienia szoku zależnego od limfocytów T. W ciągu następnych 6-12 godzin komórki T stają się anergiczne i giną w procesie apoptozy. Po 24-48 godzinach elementy te (jeżeli przeżyły), charakteryzujące się receptorem TCR-V $\beta$ 8, przechodzą blastogenezę, by po 2-3 dniach zginąć w trakcie drugiej fali apoptozy.

Jak wspomniano Sag wiążąc się nietypowo do cząsteczek MHC klasy II na komórkach APC (ryc. 5), może stymulować również limfocyty B, co zmienia tych ostatnich stosunek do patogenów (4, 19). Udowodniono (19) u różnych gatunków, głównie małp, gryzoni, zwierząt mięsożernych oraz ptaków, gadów, płazów, ryb i ostatnio u ludzi, że Sag może łączyć się z fragmentem Fab receptora immunoglobulinowego. Takim właśnie superantygenem jest bakteryjna toksyna - proteina A *Staphylococcus aureus* (SPA). Jest ona bardzo efektywnym stymulatorem obwodowych limfocytów B, poprzez receptor Ig limfocytów B (V $H_{B3}$ ), co prowadzi do produkcji IgM i IgE oraz do aktywacji komórek tucznych i leukocytów zasadochłonnych. U ludzi SPA jest wiązana przez około 40% IgM (19). Także enterotoksyna D *Staphylococcus aureus* (SED) preferuje przyłączenie łańcucha V $H$  limfocytów B. Podobne powinowactwo do łańcucha V $H$ , wykazuje LPS *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), białko L *Peptostreptococcus magnus* i erytropoetyczna toksyna *Streptococcus* sp. (SES). Wykazano też, że u ludzi z syndromem AIDS, hipergammaglobulinemia i wzrost aktywności limfocytów B, są związane z oddziaływaniem wirusa HIV jako superantenu. Udowodniono także, że TSST-1 (Staphylococcal Shock Syndrome Toxin) (już w ilości 1 ng) może hamować syntezę IgM, aż w 64% lub powstrzymywać produkcję wszystkich Ig wydzielanych przez limfocyty B np. stymulowane PWM (15, 18).

Ze względu na pochodzenie Sag możemy podzielić na pozagenowe i wewnątrzgenowe. Do pozagenowych zaliczamy toksyny bakteryjne produkowane przez *Staphylococcus aureus* (enterotoksyny serotypów A, B, Cn, D, E, G) oraz *Streptococcus pyogenes* (enterotoksyny serotypów A, B, C oraz toksyny powiązane z grupą F, G) (11). Wykazano także tą cechę u *Clostridium perfringens*, *Yersinia (Y) enterocolitica*,

Tabela 1. Choroby ludzi spowodowane toksynami gronkowców i paciorkowców (10, 13, 17)

Superantygen	Choroby	
	Udowodnione	Możliwe
Gronkowcowa toksyna TSST-1 i ich enterotoksyny	Zespół szoku TSS toksycznego typ gronkowcowy	Atopowe zapalenie skóry Zapalenie stawów Łuszczyca Stwardnienie rozsiane Cukrzyca Zespół Kawasaki
Endotoksyny pyrogenne paciorkowców z grupy A	Zespół szoku toksycznego - TSS - typ paciorkowcowy	Łuszczyca Zapalenie stawów Stwardnienie rozsiane Zespół Kawasaki
Endotoksyny pyrogenne paciorkowców z grupy B, C, F, G	Zespół szoku toksycznego TSS-typ paciorkowcowy	Brak danych

*Y. pseudotuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis* i *Mycoplasma arthritis* (1, 10). Sag wewnątrzgenowe – to białka kodowane przez kwasy nukleinowe wirusów zintegrowanych z genomem komórek gospodarza. Należy do nich m.in. białko Mls produkowane przez retrowirus raka gruczołu mlekowego myszy (MMTV – mouse mammary tumor virus), HIV, wirus białaczki myszy, nukleokapsyd wirusa wścieklizny oraz wirus cytomegalii i wirus Epsteina – Barr (1, 11).

Obecnie Sag przypisuje się dużą rolę w wywoływaniu chorób autoimmunizacyjnych, alergicznych i innych schorzeń (11, 15, 19). Szczególnie niebezpieczne są superantygeny *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus* sp., choć także *Yersinia* sp., których toksyny powodują powstanie zespołów szoku toksycznego – TSS (Toxic Shock Syndrome) i są najprawdopodobniej przyczyną różnych chorób (tab. I).

### ZESPÓŁ SZOKU TOKSYCZNEGO TSS – TYP GRONKOWCOWY

Stan ten wywołany jest przez enterotoksynę B *Staphylococcus aureus* (SEB) i objawia się gorączką, wysypką płonicopodobną i złuszczeniem komórek naskórka. Wyróżniamy dwa typy TSS; menstruacyjny, pojawiający się najczęściej drugiego dnia menstruacji na skutek złej higieny oraz tzw. TSS występujący po infekcjach gardła *Staphylococcus aureus* oraz w infekcjach pooperacyjnych. Ten ostatni typ w połączeniu z infekcjami układu oddechowego, może być poważnym problemem podczas masowych zachorowań grypopodobnych i grypy jako, że podczas takiego zakażenia enterotoksyna SEB powoduje wydzielanie olbrzymiej ilości cytokin, w tym TNF  $\alpha$  oraz innych mediatorów zapalenia. Wykazano (15), że podskórnym wprowadzeniem enterotoksyny SEB, powoduje powstanie reakcji skórnej, w wyniku degranulacji mastocytów, powstającej wskutek uwalniania neuropeptydu przez komórki nerwowe. W obrębie TSS typu gronkowcowego znajduje się tzw. syndrom RED (recalcitrant erythematous desquamating), występujący u osób chorych na AIDS (ostatnie 70 dni życia) i charakteryzujący się wysypką i brakiem hipotensji (11).

### ZESPÓŁ SZOKU TOKSYCZNEGO TSS – TYP PACIORKOWCOWY

Stan ten jest wywołany przez toksynę typu A *Streptococcus* sp. (SPEA) (11) i objawia się szokiem i hipotensją oraz występowaniem co najmniej dwóch objawów z niżej podanych: zaburzeniem czynności nerek, koagulopatią, zaburzeniami czynności wątroby, zespołem wyczerpania, zaburzeniami oddychania, zmianami skórnymi podobnymi do występujących w płonicy lub luszczyca oraz martwicą tkanek miękkich (11). U dzieci ten typ szoku został opisany wraz z występowaniem ospy wietrznej, jako powikłanie tego stosunkowo łagodnego schorzenia. TSS – typ paciorkowcowy często był mylony z grypą (podobne objawy), dopóki nie wystąpiła hipotensja, szok i był w ostatnich latach przyczyną wielu śmiertelnych ofiar. (11). Ważną rolę w szoku spowodowanym przez toksyny *Streptococcus* sp. jest ich powinowactwo do błony maziowej stawów, co wiąże się także z etiologią zapalenia stawów u ludzi i zwierząt. Wykazano m.in., że superantygen  $\alpha$  i  $\beta$  hemolitycznych streptokoków wywołuje luszczycę (11, 18). Jest prawdopodobne, że luszczyca wymaga specjalnej

mutacji jednego z genów kodujących keratynę. Może ona być wywołana działaniem cytokin wydzielanych przez limfocyty T stymulowane Sag, który w tym przypadku, najczęściej, umiejscawia się w skórze. Tak zaktywowane limfocyty T dostają się do komórek skóry i tam reagują ze zmutowaną odmianą keratyny (K14 typ 1) i z M-proteina superantygeny. W rezultacie tej reakcji specyficzne dla proteiny M komórki T proliferują, rośnie ich ilość we krwi obwodowej, co powoduje że zostają one przetransportowane do komórek skóry, gdzie łączą się z keratyną. Podobny obraz obserwowano także z pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (14), u których izolowano z krwi obwodowej superantygeny SEA (Staphylococcal enterotoxin A), SEB (Staphylococcal enterotoxin B), TSST-1 (Staphylococcal Shock Syndrome Toxin). W tym przypadku Sag aktywują limfocyty T  $\gamma\delta$ , które uzyskują specjalną reaktywność w stosunku do proteiny HSP 65 (Heat Shock Protein – 65 kDa), zlokalizowanej na oligodendrocytach, indukując tym samym lizę tych komórek.

### ZESPÓŁ SZOKU TOKSYCZNEGO TSS – TYPU *YERSINIA* SP.

Badania z 1993 roku przeprowadzone w Japonii wykazały, że *Y. enterocolitica* i *Y. pseudotuberculosis* produkują bardzo silny superantygen -YPM (*Y. pseudotuberculosis* mitogen), który wywołuje masowe epidemie choroby Kawasaki i gorączki Izumi, o objawach podobnych do TSS. (9, 16, 17). Stwierdzono, że superantygen YPM aktywuje ludzkie limfocyty T z receptorem TCR o specyficznej budowie: V $\beta$ 7, V $\beta$ 9, V $\beta$ 13.1, V $\beta$ 13.2 i mysie limfocyty T z receptorem TCR V7 i V $\beta$ 8.1,8.2,8.3. (16, 17).

Podsumowując informacje o superantygenach bakteryjnych należy stwierdzić (11), że wykazują one wiele wspólnych immunobiologicznych czynności m.in.: wzmagają procesy gorączkotwórcze, zwiększają kardiotoxycytność w przebiegu płonicy, powodują zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych poprzez działanie na śródbłonek oraz martwicę kanalików nerkowych. Zwiększają także uwalnianie cytokin i powodują supresję limfocytów B oraz obumieranie komórek UO.

Sag wirusowe – wzbudzają silną odpowiedź *in vitro* i *in vivo*. (1,7). Typowym przedstawicielem jest białko wirusa MMTV, które może mieć charakter endogenny zwykle nieinfekcyjny lub egzogenny – infekcyjny. (7). Zarażenie dorosłych myszy i wprowadzenie superantygeny Mls, wzbudza silną odpowiedź odpornościową w węzłach chłonnych, manifestującą się na 4 dzień po infekcji miejscowym gromadzeniem superantygenowo reaktywnych limfocytów B i T<sub>H</sub>. Jest to spowodowane specyficzną migracją limfocytów, a nie jak w przypadku Sag bakteryjnych – gwałtowną proliferacją komórek. (7). Zaobserwowano, że w przypadku tego Sag, cała kaskada reakcji odpornościowych rozpoczyna się od zakażenia limfocytów B (5, 7) jako, że Sag MMTV dostający się do limfocytów B, jest prezentowany odpowiednio reaktywnym limfocytom T, które następnie prowadzą do wzrostu liczby komórek B i ich pobudzenia. Ostatnio rolę superantygenów przypisuje się herpeswirusom, w szczególności wirusom cytomegalii (CMV) i Epsteina – Barr (EBV) (5). Ten ostatni wirus wywołuje u człowieka mononukleozę zakaźną, ponadto wiąże się go z etiologią chłoniaka Burkitta w Afryce i raka jamy nosowo-gardłowej w Chinach. Według Huber i wsp. (5) superantygenowa stymulacja limfocytów T jest niezbędna dla transformacji



limfocytów B, które po zakażeniu przechodzą w stan „nieśmiertelności” i ulegają ciągłym podziałom i różnicowaniu. Zjawisko to zostało nazwane odwróceniem immunonadзору, gdyż w ten sposób limfocyty T „popierają” wzrost guza, zamiast eliminować komórki nowotworowe (5). Przyjmuje się, że identyfikacja Sag wirusa Epsteina – Barr może być ważna z klinicznego punktu widzenia, jako uzasadnienie dla specyficznej immunoterapii, w której mogą być eliminowane superantygenowo wzbudzone limfocyty T V $\beta$ 13 (5). Ekspozycja na wirus CMV, szczególnie w okresie dojrzewania, prowadzi do wystąpienia objawów podobnych jak w mononukleozie zakaźnej. Ostatnio zidentyfikowano nowy Sag herpeswirusa, który przyczynia się do rozwoju mięsaka Kaposiego (5), a także Sag retrowirusa powodujący cukrzycę typu I (20). Można zatem przyjąć, że wirusowe superantygeny modulują odpowiedź odpornościową gospodarza i wzbogacają strategię zakażeń wirusowych, przez co stwarzają one trudności terapeutyczne.

Sylwia Iwasieczko, Wiesław Deptuła

## NEW DATA ON SUPERANTIGENS

### SUMMARY

The paper pertains novel data on action of bacterial and viral superantigens on the immune system. Against the background, new morbid conditions have been described, which may result from the action of superantigens. In the context of superantigen action on the immune system, antigen pathways in the system have been described. The review has been based on laboratory results obtained during recent 5 years in various scientific centers in the world.

### PIŚMIENNICTWO

1. Deptuła W, Stosik M, Dobosz P. Droga antygeny w układzie odpornościowym. *Medycyna Wet* 1997, 53: 131–134. – 2. Falkiewicz B, Liberak B. Budowa i funkcja antygenów zgodności tkankowej (MHC) klasy II. *Post. Bioch* 1996, 42: 340–349. – 3. Heeg K, Gaus H, Griese D, i in. Superantigen-reactive T cells that display an anergic phenotype *in vitro* appear functional *in vivo*. *Int Immun* 1995, 7: 105–114. – 4. Janeway CA. Are there cellular superantigens? *Immunol Rev* 1993, 131: 189–200. – 5. Huber BT, Hsu PN, Sutkowski N. Virus-encoded superantigens. *Microbiol Rev* 1996, 60: 473–482. – 6. Jelds BA, Malchiodi EL, Ysern X, i in. Cristal structure of a T-cell receptor  $\beta$ -chain complexed with a superantigen. *Nature* 1996, 384: 188–192. – 7. Le Bon A, Lucas B, Vasseur F, i in. *In vivo* T cell reponse to viral superantigen. *J Immunol* 1996, 156: 4602–4608. – 8. Miethke T, Wahl C, Heeg K, i in. Bacterial superantigens induce T cell unresponsiveness in B cell-deficient mice. *Eur J Immunol* 1995, 25: 187–190. – 9. Miyoshi-Akiyama T, Abe A, Kato H, i in. DNA sequencing of the gene encoding a bacterial superantigen, *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen (YPM), and characterization of the gene product, cloned YPM. *J Immunol* 1995, 154: 5228–5234. – 10. Philips JH, Gumperz JE, Parham P, i in. Superantigen-dependent, cell-mediated cytotoxicity inhibited by MHC class I receptors on T lymphocytes. *Science* 1995, 268: 403–405.

11. Schlievert PM, Bonach GA, Ohlendorf DH, i in. Molecular structure of *Staphylococcus* and *Streptococcus* superantigens. *J Clin Immunol* 1995, 15: 4–10. – 12. Schultz H, Geiselhart A, Sappler G, i in. The superantigen *Staphylococcus* enterotoxin B induces a strong and accelerated secondary T-cell response rather than anergy. *Immunology* 1996, 87: 49–54. – 13. Silverman GJ. B-cell superantigens.

- Immunol Today 1997, 18:379-386. – 14. *Stinissen P, Vandevyver C, Raus J*, i in. Superantigen reactivity of  $\gamma\delta$  T cell clones isolated from patients with multiple sclerosis and controls. Cell. Immunol 1995, 166:227-235. – 15. *Tseng J, Komisar JL, Trout RN*, i in. Humoral immunity to aerosolized staphylococcal enterotoxin B (SEB), a superantigen, in monkeys vaccinated with SEB toxoid-containing microspheres. Inf Immun 1995, 63:2880-2885. – 16. *Uchiyama T*. A novel superantigenic exotoxin from *Yersinia pseudotuberculosis* and its position in the classification of the entire bacterial toxins. Contrib Microbiol Immunol 1995,13:191-194. – 17. *Uchiyama T, Miyoshi-Akiyama T, Kato H*, i in. Superantigenic properties of an ovel mitogenic substance produced by *Yersinia pseudotuberculosis* isolated patients manifesting acute and systemic symptoms. J Immunol 1993, 151:4407-4413. – 18. *Valdimarsson H, Baker BS, Jónsdóttir I*, i in. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? Immunol Today 1995, 16:145-149. – 19. *Zouali M*. B-cell superantigens: implications for selection of the human antibody repertoire. Immunol Today 1995, 16:399-405. – 20. *Zenoist C, Matis D*. Retrovirus as trigger, precipitator or marker? Nature 1997, 388:833-834.

Adres: Katedra Mikrobiologii i Immunologii WNP, Uniwersytet Szczeciński,  
Felczaka 3a, 71-412 Szczecin