

Süperantijenler

Dr.İ.Halil ÖZEROL*, Dr.Mustafa ŞENOL**

Süperantijenler (SAg) antijen sunan hücreler (APC) üzerinde bulunan major histokompatibilite kompleksi (MHC) klas II'ye bağlanır ve uygun T hücre reseptörü (TCR)-V_β gen segmentleri taşıyan T lenfositlerinin büyük bir kısmını stimüle ederler. Bakteriler, mikoplazmalar, retrovirüsler ve parazitler tarafından üretilirler. Özel V_β gen segmentleri taşıyan çok sayıda T lenfositlerini selektif olarak çoğalmaya sevkedebilme kapasitelerinin olması ve MHC'ye kısıtlı olmadan MHC'ye bağımlı bir tarzda sunulma özellikleri ile konvansiyonel antijenlerden ayrılırlar. Süperantijenlerin in vivo multipl pleiotropik etkileri vardır: spesifik T hücrelerinde aktivasyona, proliferasyona, anerjiye ve hücre ölümüne neden olabilirler. Bu makalede mikrobiyal süperantijenler hakkında genel bilgiler verilmiş, T lenfositleri ile etkileşmelerine dair günümüzde bilinenler özetlenmiş ve patojenezdeki rolleri açıklanmaya çalışılmıştır.[Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1(3):219-229,1994]

Anahtar Kelimeler: Süperantijen, APC, TCR, enterotoksin, ekzotoksin

Superantigens

Superantigens bind to major histocompatibility complex (MHC) class II molecules on antigen presenting cells (APC) and stimulate a large proportion of T cells bearing appropriate T cell receptors V_β (TCR-V_β) gene segments. Superantigens are produced by bacteria, mycoplasmas, retroviruses, and probably by parasites. Superantigens are distinguished from conventional antigens by their capacity to induce selective expansion of large numbers of T cells expressing particular V_β gene segments and to be presented in a MHC-dependent but MHC non-restricted manner. Superantigens have multiple pleiotropic effects in vivo, causing the activation, proliferation, anergy and deletion of specific T cells. This review gives an overview of microbial superantigens and summarizes current thinking about their interactions with T cells and their possible significance in pathogenesis. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1(3):219-229,1994]

Key Words: Superantigen, APC, TCR, enterotoxin, exotoxin

Besin zehirlenmeleri, toksik şok sendromu (TŞS), haşlanmış deri sendromu (scalded skin syndrome) ve kızıl gibi çeşitli hastalıklardan *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens* ve *Yersinia enterocolitica* toksinlerinin sorumlu olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Son yıllarda, mikrobiyal toksinlerin T lenfositlerini aktive ettiği tesbit edilmiş, bu hastalıkların biyokimyasal patogenetik mekanizmalarının immünolojik olabileceği varsayılarak, immünolojik araştırmalar bakteriyel enterotoksinler üzerine yoğunlaşmıştır^{1,2}. Son on yıl içinde stafilokoksik enterotoksin B (SE-B)'nin dramatik bir tarzda T lenfositlerini proliferate ettiği belirtilmiş ve daha sonraki çalışmalarda bu özelliğin enterotoksinlere ve

toksik şok sendromu toksini-1 (TŞST-1)'e bağlı olduğu gösterilmiştir. Son üç yıldır (1992 yılından Mayıs-1994 yılına kadar) bu toksinlerin yapıları, etki şekilleri ve 1989 yılında süperantijen olarak tanımlanan rollerini açıklamayı amaçlayan çok sayıda (Aries Medline'da 509 adet) literatür yayınlanmıştır. Bu derlemede mikrobiyal süperantijenlerin özellikleri, T lenfositleri ile etkileşimlerine dair günümüzde bilinenler ve patojenezdeki önemleri belirtilmeye çalışılmıştır.

LENFOSİTLERİN ANTİJENLERİ TANIMASI

Klasik olarak, organizmada reaktif immün cevap başlatabilen maddelere immünojen; immün

* : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı - Malatya

** : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı - Malatya

cevap sonucunda kendisine karşı antikor oluşturabilen maddelere ise antijen adı verilir. Bu iki terim genellikle aynı anlamda kullanılmaktadır. Yabancı bir antijene karşı immün cevap oluşabilmesi için helper T (Th) lenfositleri tarafından tanınması gerekir. T lenfositleri insan immün sisteminin önemli efektör hücre grubunu oluşturur, T hücre reseptörleri (TCR) aracılığıyla etki gösterirler ve MHC'ni tanıyan moleküllerdir. Sitokin salınmasına neden olurlar ve letal sitotoksik efektör fonksiyonları vardır. Antijenler, APC aracılığıyla istirahat halindeki CD_4^+ T lenfositlerine sunulur. İnsan TCR'ü, APC üzerindeki MHC klas I (Human leukocyte antigen-HLA- A, B ve C) veya klas II (HLA-D) molekülleri ile bağlanan/sunulan yabancı antijenleri tanırlar. MHC'ye kısıtlı, iki taraflı (dual) antijen tanınması sitotoksik, helper ve süpresör T lenfositlerinin aktivasyonu için hayati önem taşır. Endojen antijenler (genellikle virüsler ve bazı intrasellüler organizma antijenleri) HLA klas I molekülleri taşıyan hücre yüzeyine taşınmadan önce APC'in endoplazmik retikulumunda ve Golgi cisimlerinde işlenir. Ekzojen antijenler ise endositozla veya pinositozla APC içine alınır ve antijenik peptit olarak HLA klas II molekülleri taşıyan hücre yüzeyine taşınmadan önce sitoplazmik fagolizozomlarda, lizozomal proteoliz ile işlenerek peptit parçalarına ayrılır. Bu peptitler MHC klas II moleküllerinin α ve β kangalları (domenleri) arasındaki kovuğa non-kovalan bağlarla bağlanarak hücre yüzeyine taşınır. Bu şekilde APC içinde işlemiden geçen antijenler hücre yüzeyinde antijen/MHC klas II kompleksini oluşturur. CD_4^+ T lenfositlerinin aktive olması için bu ilk sinyaldir. İkinci sinyal ise IL-1 salınmasıdır. Daha sonra T hücre popülasyonu klonal ekspansiyonla büyür. Aynı şekilde hücre yüzeyinde MHC klas I molekülleri ile kompleks yapan antijenler CD_8^+ T lenfositlerince tanınmaktadır.

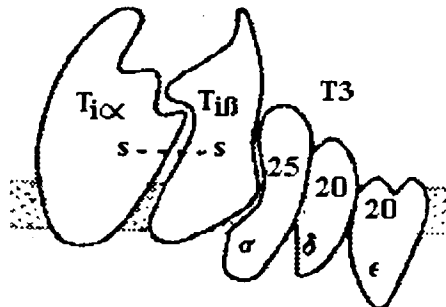
T lenfositlerinin MHC moleküllerine bağlı antijenleri spesifik olarak tanınmasını klonal olarak ekspanse olan hücre yüzeyi TCR'ü tesbit eder. TCR'ü, α ve β (yada γ ve δ) denen bir çift heterodimer polipeptit zincirden ve CD3 kompleksinden oluşur (Şekil 1). Genetik olarak, α zinciri 14.ncü, β zinciri 7.nci kromozom üzerinde düzenlenmektedir. İnsan periferik kan lenfositlerinin çoğunda α/β TCR, küçük bir kısmında γ/δ TCR molekülleri bulunur. Hem α hem de β zincirleri gelişigüzel dizilen değişken (V, variable) ve sabit (C, constant) domenleri (V_α , V_β veya V_γ , V_δ ; C_α , C_β veya C_γ , C_δ) ile birleştirici (J, joining) kısım (J_α , J_β

veya J_γ , J_δ)' lardan oluşur. β zincirinde ayrıca D (diversity) bölgesi denen bir bölüm bulunur (Şekil 2). Bu genler farklılaşan T hücrelerinde fonksiyonel genleri oluşturmak üzere çeşitli dizilimler gösterir. İnsanlarda TCR- V_α gen ailesinde en az 50 V_α ve 100'den fazla J_α ; TCR- V_β gen ailesinde en az 60 V_β , 2 D ve 13 J_β gen segmenti bulunmaktadır³. Çok sayıdaki V ve D gen segmentlerinin α ve β zincirleri ile birlikte değişik dizilimleri sonucu 10^{10} sayıda farklı TCR oluşturabilecekleri hesaplanmıştır. Bir başka deyişle, insanda milyarlarca farklı antijenik determinantı tanıyacak sayıda farklı T lenfositleri bulunmaktadır. Herhangi bir antijenin tanınması için α ve β (veya γ ve δ) zincirlerinin bulunması gerekir; bu nedenle antijenin tanınması çok spesifiktir ve çok küçük sayıda (10.000-100.000'de bir) T lenfositleri aktive olur³.

CD3 (T3) kompleksi gama, delta ve epsilon olarak adlandırılan monomorfik 3 peptitten oluşur (Şekil 1). Son yayınlarda CD3 kompleksinde zeta olarak adlandırılan 2 monomorfik peptit'in daha bulunduğu bildirilmektedir. CD3, TCR'ne göre sitoplazmaya daha fazla gömülmüştür. Antijeni TCR tanımakta, CD3 ise uyarıyı hücre membranına ulaştırmaktadır⁴. TCR'nin sabit domenleri hücre membranının yakınında ve değişken kısım ise daha dış kısmında bulunur. V kısmı antijen-MHC kompleksi ile en önemli bağlantı noktalarını oluşturur. TCR'nin yüksek derecede değişken birleştirici bölümleri (complementary determining region, CDR) 3 kangaldan oluşur. CDR3, APC'deki MHC bağlanma kovukları içinde yerleşmiş haldeki çok büyük yabancı peptid dizileri ile etkileşir iken CDR1 ve CDR2 kangalları MHC molekülleri ile etkileşir.

SÜPERANTİJENLERİN TANIMI

SAg terimini ilk kez White ve ark⁶. kullanmış, konvansiyonel antijenlere göre daha düşük

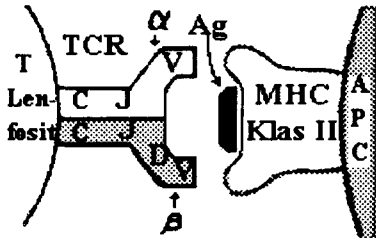


Şekil 1. İnsan TCR kompleksinin yapısı.

konsantrasyonlarda, belirli TCR-V_β (veya TCR-V_γ) sıraları taşıyan T lenfositlerini proliferasyona sevkedeblen antijenler olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle immün sistemin homeostazisinde belirgin değişimlere neden olurlar. SAg'ler bilinen en güçlü T hücre mitojenleridir, pikomolar konsantrasyonlarda dahi etki göstererek interlökin-2, interferon gamma ve tümör nekrotizan faktör dahil çok büyük miktarlarda sitokin salınmasını indüklerler^{1,7-9}.

SAG'İN POLİPEPTİT ANTİJENLERDEN FARKLARI

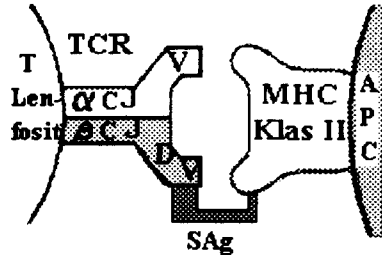
MHC'nin bağlama kovukları içinde sunulan yabancı peptit antijenin insan TCR'leri tarafından tanınması için TCR'de hem α hem de β (γ/δ TCR taşıyan T lenfositlerinde γ veya δ) değişken (V) kısımların bulunması gerekir. SAg'ler bu kurala uymaz. Konvansiyonel-polipeptit antijenlerden farklı olarak intrasellüler işleminden geçmeksizin, selektif olarak ve yüksek affinite ile MHC klas II moleküllerinin antijeni bağladıkları kovukların dış yanına bağlanır (Şekil 3). Bağlanma MHC'ye kısıtlı değildir. Şöyle ki antijen sunan hücreler üzerindeki MHC klas II/süperantijen kompleksleri uygun TCR-V_β gen ürünleri taşıyan T lenfositlerini proliferasyona sevkeder. MHC klas II moleküllerine bağlı SAg'ler yardımcı moleküller olmadan T lenfositlerini stimüle edebilir ve böylece hem CD₄⁺ hem de CD₈⁺ T lenfositlerinin proliferasyonunu stimüle edebilirler¹⁰⁻¹⁴. Uygun anti-V_β antikorları kullanılarak TCR yapısı analiz edilirse klonal stimülasyon veya tükenme ölçülebilir. Bu ölçümler sonucunda süperantijenlerin, konvansiyonel peptit antijenlerine göre, T lenfositlerinin stimülasyona cevap verme frekansını %5 ile %25 oranında artırdığı tespit edilmiştir^{15,16}.



Şekil 2. Konvansiyonel peptit antijenlerin etki mekanizması⁵.

Süperantijen etkisinin "concanavalin A" ve fitohemaglutinin gibi poliklonal T hücre mitojenlerinden farkı, T lenfositine homolog MHC klas II molekülü ile sunulan konvansiyonel peptit

antijenlerin TCR tarafından spesifik olarak tanınması işlemine hem α hem de β zincirlerinin birlikte katılmaları gerekirken süperantijen/MHC klas II kompleksinin TCR tarafından tanınması için V_β ile ilişki kurmaları yeterlidir⁸. Bu bölge TCR'ünün yabancı antijeni tanıdığı bölgenin dışında kalır fakat tanıyıcı özgülüğü çok dar değildir. Konvansiyonel peptit antijenler belli allellerle sınırlı kalırken süperantijenler bir çok allelik formdaki klas II molekülüne bağlanabilirler. Süperantijenler spesifik TCR-V_β zinciri (veya γ/δ TCR taşıyan T lenfositlerinde γ zinciri) üzerindeki spesifik yerlere bağlanarak sadece V_β genini taşıyan T lenfositlerini aktive ederler. İnsanda 60'tan fazla V_β geni bulunur ve bir süperantijen bunlardan bir kaçını ile reaksiyon verebilir. Buna karşılık konvansiyonel antijenler ancak çok az (10⁴ -10⁶ da bir) T lenfositleri ile ilişki kurabilmektedir³. Süperantijenlerle ilgili çalışmaların çoğu α/β TCR taşıyan T lenfositlerinde yapılmasına rağmen süperantijene cevap verme yeteneği sadece T lenfositlerine kısıtlı değildir. γ/δ TCR taşıyan insan T lenfositlerinin de in-vitro olarak stafilkoksik enterotoksin-A (SE-A)'ya cevap verdiği gösterilmiştir. T lenfositlerini stimüle etmeden başka, SAg'ler enerji indüksiyonu yapabilir ve hatta bazı TCR-V_β taşıyan T lenfositlerinin tüketimine (apoptosis) neden olabilir³. Bu nedenle SAg'ler immün cevabı artırabilir veya önleyebilirler.



Şekil 3. Süperantijenin etki mekanizması⁵.

SAG'İN MHC VE TCR'LERE BAĞLANMASI

SAG'lerin TCR ve klas II MHC molekülleri ile nasıl etkileştiği sorusu yoğun ilgi görmüştür. Son çalışmalarda SAG'lerle TCR'nin birbirinin reseptörü (koliganti) gibi davrandığı görülmüştür¹⁷. İleri sürülen "Kapı sürgüsü" SAG etkileşim modeli çarpıcı bir hipotezdir. Bu hipoteze göre SAG'lerin bir ucu direkt olarak MHC klas II molekülündeki peptit bağlayan kovukların dış yanına bağlanırken diğer ucu TCR-V_β (veya γ/δ TCR taşıyan T lenfositlerinde TCR-V_γ) bölgesi ile reaksiyona girer^{18,19}. Böylece

TCR ile MHC klas II molekülleri birbirine bağlanır. SAg'ler MHC bağlanma yeri CDR1 ve CDR2'den uzak bir yerdeki TCR-V_B kangalının ayrı bir bölümüne bağlanır. Konvansiyonel antijenler ise CDR3 kısmına bağlanmaktadır.

SÜPERANTİJENLERİN SINIFLANDIRILMASI

Günümüze kadar SAg'ler benzer özelliklerine göre endojen ve ekzojen olarak iki ana grupta toplanmıştır. Her ikisi de klas II MHC ürünleri tarafından sunulur ve TCR'leri üzerinde yüksek frekansta V_B gen ürünleri taşıyan CD₄⁺ ve CD₈⁺ T lenfositlerini stimüle ederler. Endojen SAg'ler farede tanımlanmış retroviral gen ürünleridir. Fare meme tumörü virüsünün (MMTV) genleri tarafından kodlanan bu proteinlere minor lenfosit stimulan antijenler (MLs) adı verilmektedir²⁰. Ekzojen SAg'lerin hemen hepsi mikroorganizma ekzotoksinleridir. HIV-1 ve kuduz virüsü nükleokapsitlerinin de ekzojen SAg özelliği gösterdiği tespit edilmiştir²¹. Bunlar çok küçük peptitlerden ibaret olup güçlü mitojenlerdir. CD₄⁺ ve CD₈⁺ T lenfositlerini şiddetle aktive ederler. T lenfositlerinde anerji ve programlı hücre ölümüne (apoptosis) de neden olabilirler^{11,22}.

EKZOJEN SÜPERANTİJENLER

Ekzojen mikrobiyal SAg'lerin listesi giderek artmaktadır. Mikrobiyal toksinler ve protein ürünleri SAg özelliklerine sahiptir. TCR-V_B gen ailesine karşı hazırlanan monoklonal antikolar kullanılarak stimüle olan hücrelerin fenotipi tespit edilebilir²³. Belirli TCR-V_B gen ürünlerine sahip insan T lenfositleri ile çeşitli SAg'lerin etkileşimi Tablo 1'de özetlenmiştir. Üzerinde en fazla çalışılan SAg'ler *S.aureus* ve *S.pyogenes* toksinleridir.

EKZOJEN SÜPERANTİJENLERİN YAPISI

Birçok ekzojen SAg 20-30 kD arasında polipeptitlerdir. Karboksi terminal bölgelerinin amino asit sıraları homologdur. Stafilokoksik ekzotoksinler (SE-A, SE-B, SE-C1, SE-C3 ve SE-E) ile streptokoksik pirojenik ekzotoksinlerin (SPE-A ve SPE-C) homolog olduğu görülür. Bu nedenle ortak bir atasal genden oluştukları ileri sürülmektedir. SE-A, SE-D ve SE-E de birbiri ile akrabadır. Amino asit seviyesinde SE-A ve SE-E arasında %90'a varan homoloji benzerliği vardır. Diğer SE'ler ile TŞST-1'in değişik bölgelerinde benzerlik olmasına rağmen

homoloji benzerliği kesin değildir ve ortak bir atasal genden erken ayrılma sonunda meydana geldikleri ileri sürülebilir. Eksfoliyatif toksinler (ExT-A ve ExT-B) arasında homologluk daha azdır. Bu nedenle farklı bir multigen ailesinin varlığı düşünülebilir. Tüm ekzojen toksinlerde güçlü bir fonksiyon benzerliği bulunmasına rağmen sadece birkaç amino asit dizisi homologdur. Bu nedenle SAg özelliğinin sadece amino asit sırasına bağlı olmadığı, multipl non-homolog genlerden oluşan kompleks üç boyutlu yapının bir fonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Kristalize toksinlerin X-ışını difraksiyon yöntemi ile incelenmesi ile bu soruların bazıları çözülebilir. SAg'lerin fonksiyonel domenlerinin belirlenmesi, MHC ile etkileşim yerlerinin, SAg'ler ve TCR-V_B (veya TCR-V_H) domenleri arasındaki ilişkinin ve T lenfositlerinin aktivasyon mekanizmalarının açıklanması için yoğun araştırmalara ihtiyaç vardır.

EKZOJEN SÜPERANTİJENLERİN ETKİLERİ

TCR'ünün bazı V bölgelerindeki elemanlarda ortaya çıkan değişimler sonunda çok sayıda insan T lenfositleri ekzojen SAg'lerle aktive ve ekspansiyon olmaktadır. Stimüle edici özelliklerinden başka, bazı SAg'ler belirli TCR-V_B gen ürünleri taşıyan periferik T lenfositlerinde anerjiye veya programlı hücre ölümüne (apoptosis) ne sebep olabilir^{24,25}. Yani SAg'ler T lenfositlerinde zıt etkiler oluşturabilir. Gerçek anlamda bu in-vitro etkiler dışarı yansıyacak olursa ekzojen SAg'ler insan immün sistem homeostazisinde belirgin bozukluklara neden olacak ve hastalıklara duyarlılık artacaktır.

Çok küçük konsantrasyondaki SAg'ler T lenfositlerini stimüle ederek sitokin salınımına ve şoka neden olabilir. Bu nedenle küçük bir bakteriyel infeksiyon odağı ciddi sistemik infeksiyonlara yol açabilir. Hipoteze göre ekzotoksinlerin SAg olarak etki gösterebilmeleri için ekzotoksinlerde T lenfositlerini hızlı aktive edebilme ve sitokin üretilmesini indükleyerek şok geliştirebilme yeteneğinin olması gerekmektedir. TCR-β zincirinde bazı V bölge elemanlarına sahip büyük sayıdaki T lenfositlerinin stafilokoksik SAg'ler tarafından aktive edilmesi insanlarda stafilokoksik hastalıkların klinik belirtilerinden sorumlu tutulabilir. TŞST-1'in dokular üzerinde direkt toksik etkisi yoktur; lenfokin ve monokinlerin salınmasına sebep olur. SAg'ler B lenfositlerini aktive ederek hipergammaglobulinemi ve otoimmünite gibi daha ciddi immün sistem bozukluklarına sebep olabilirler. SAg'ler B lenfositlerinde IgM sekresyonunu indükler⁹.

SAG'İN ETKİSİ ÖNLENEBİLİR Mİ?

İmmünojenik bir peptidin nonstimulan analoglarının kullanılmasıyla T hücrelerinin aktivasyonu önlenir. Hemoglobine spesifik Th hücrelerini, konvansiyonel antijenler farklı yoldan aktive eder. Hemoglobin peptit analoglarının kullanılmasıyla bu hücrelerin SAG'lerle aktivasyonu, sitokin üretimi ve apoptosiz aktivitesi antagonize edilebilir²⁶.

Yapılan diğer çalışmalarda; SAG'lerin stimulan özelliklerinin ultraviyole etkisiyle önlenildiği²⁷, tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TDDD) gibi güçlü immünsüpresif ajanlarla IgM sekresyonunun direkt olarak inhibe olduğu⁹, SAG'lere karşı hazırlanan antiserumların V_β gen ailesini stimüle edici etkileri nötralize ettiği fakat diğer SAG etkilerini önlenmediği²³, farelerde SAG'lerin T lenfositlerini tüketici (delesyon) etkisinin hidrokortizon verilmesiyle önlenildiği²⁸, helper T lenfositlerinin spesifik antijenik kalıplarının kullanılmasıyla periferik T lenfosit anerjisinin önlenildiği²⁹ tespit edilmiştir.

STAFİLOKOKSİK SÜPERANTİJENLER

Bunlar üç gruba bölünebilir: enterotoksinler, eksofoliyatif (epidermolitik) toksin ve TŞST-1.

Stafilokokların enterotoksinleri: insanlarda ve deney hayvanlarında besin zehirlenmesi ve şoka neden olan *S.aureus*'ların sekrete ettiği proteinlerdir. Ağız yolu ile alınan pikogram seviyede toksin 1-4 saat içinde kusma ve diyareye neden olur, klinik semptomlar sadece 8-16 saat devam eder. Kolera toksini gibi diğer bakteriyel ekzotoksinlerin etki mekanizması bilinmesine rağmen SE'lerin etki mekanizması halen bilinmemektedir. Bu enterotoksinler serolojik metotlarla 7 gruba ayrılır (SE-A, SE-B, SE-C1, SE-C2, SE-C3, SE-D, SE-E) ve bunların nükleotid sıraları belirlenmiştir^{30,31}. Kantitatif çalışmalarda SE-A'nın bilinen en güçlü mitojenlerden olduğu ve SE-A'yi bağlayabilen aynı MHC klas II bölgesine MMTV (mouse mammary tumor virus)'nin de bağlanabildiği anlaşılmıştır⁷.

Eksfoliyatif (epidermolitik) toksinler: Eksfoliyatif toksin üreten *S.aureus* türleri ile meydana gelen infeksiyonlar klinikte stafilokoksik haşlanmış deri sendromu şeklinde görülür. Bu hastalık büller ve deri döküntüleri ile karakterizedir. Deriye kolonize olan *S.aureus* türlerince üretilen eksofoliyatif toksinler (ExT-A, ExT-B) haşlanmış deri sendromuna neden olur. ExT-A SAG özelliği gösterir.

Stafilokoksik TŞST: TŞS hipotansiyon, ateş, eritroderma, deskuamatif deri döküntüleri ve multiorgan disfonksiyonları ile karakterize ağır seyirli bir multisistem hastalığıdır. Toksikjenik *S.aureus* türleri ile meydana gelir. Genellikle adet sırasında tampon kullanan kadınlarda veya bir ameliyat yada travma sonunda ortaya çıkar. TŞST-1 (önceleri enterotoksin F veya pirojenik toksin denirdi), TŞS'una yol açan toksindir, bu da güçlü bir T hücre mitojenidir⁷. TŞS, ağır seyirli bir hastalık olup bazen fataldir. Sadece tampon kullanmaya bağlı meydana gelen *S.aureus* infeksiyonları ile değil, aynı zamanda streptokoksik pirojenik ekzotoksinler (SPE-A, SPE-B veya SPE-C) oluşturan *S.pyogenes* infeksiyonlarında da görülür.

STREPTOKOKLARIN SÜPERANTİJENLERİ

Bazı kimselerde *S.pyogenes*'in romatojenik türleri akut romatizma ve romatizmal kalp hastalıklarını başlatabilirken nefritojenik türleri akut glomerulonefrite sebep olabilir. Serolojik olarak tanımı yapılan en az 3 toksinin (SPE-A, SPE-B ve SPE-C) T hücre mitojeni özelliğine sahip olduğu ve *S.pyogenes* tarafından üretildiği gösterilmiştir¹⁰. Bu bakterilerin major virulans faktörü olan M proteinlerinden serotip tip 5 (pep M-5), 6, 18, 19 ve 24'ün T hücreleri için SAG özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir^{12,32,33}. Kızıl ve şok patogeneğinde bu SAG'lerin önemli bir rol oynadıkları sanılmaktadır.

MYCOPLASMA ARTHRITIDIS MİTOJEN (MAM)

Mikoplazmalar hücre duvarı olmayan organizmalardır. İnsanlarda mukozalara kolonize olurlar. *M.arthritis*'in insanlarda hastalık yaptığı gösterilememiştir fakat rodentlerde inflamatuvar artrite neden olabilirler. *M.arthritis*'in sekrete ettiği ve MAM adındaki solubl bir ürün kemirgen hayvanlar ve insanda T ve B lenfositlerini aktive eden aktif bir SAG'dir^{34,35}. Moleküler seviyede özellikleri aktif olarak araştırılmıştır. MAM 15-30 kD moleküler ağırlığında, ısıya dayanıksız, bakteriyel SAG'lere homolog olmayan parsiyel dizilere sahip moleküllerdir. İnsan periferik kan lenfositlerinin MAM'a verdiği cevap ile stafilokoksik SAG'lere verdiği cevap karşılaştırılırsa iki fark görülür: MAM, T lenfositlerini daha hızlı proliferate eder ve T lenfositlerine bağımlı poliklonal immünglobulin üretimi ile karakterize bir cevap oluşturur.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA EKZOTOKSİN A

Pseudomonas aeruginosa çeşitli hastalıklara neden olur. Sistemik hastalıkların nasıl oluştuğu bilinmemesine rağmen sistemik toksisiteye iki bakteriyel ürünün neden olduğu sanılmaktadır : lipopolisakkarit ve ekzotoksin A. Ekzotoksin A, ADP'yi ribozilleyen bir proteindir. T hücre mitojeni özelliklerine sahiptir fakat süperantijenik özelliklerinin olup olmadığı henüz tespit edilememiştir³⁶.

BOĞMACA TOKSİNİ

T hücre mitojeni mikrobiyal toksinlerin hepsi SAg etkisi göstermez. *Bordetella pertussis* insan ve fare T lenfositleri mitojenidir. Bununla birlikte fare deneylerinden elde edilen delillere göre farklı TCR-V_β elementlerinin ekspresyonunu etkilemediği ve SAg tarzında davranmadığı anlaşılmıştır³⁷.

PARAZİT SÜPERANTİJENLERİ

Günümüzde SAg olarak etki yapabilen bakteriyel ürünlere giderek yenileri eklenmektedir. Henüz yeterli deliller bulunmamasına rağmen parazitlerde de SAg'lerin olduğu düşünülmektedir. Son on yılda yapılan bazı çalışmalarda malarya parazitlerinde SAg etkisi görüldüğüne dair indirekt deliller elde edilmiştir. Örneğin, Kafkasyalı donörlerden (Kafkasyada malarya görülmez) ve yenidoğan bebeklerin kordon kanından elde edilen T lenfositler *Plasmodium falciparum* antijenleri ile muamele edilince periferik kan lenfositlerinde proliferasyon görülür³⁸. Gerçek protektif immüniteyi parazit antijenlerinin sağladığı düşünülürse, randomize seçilen bireylerde görülen proliferatif cevapların anlamını araştırmak gerekir. Niçin daha önce malarya paraziti ile karşılaşmayan bireylerden elde edilen periferik kan T lenfositleri *Plasmodium falciparum* antijenleri ile proliferat olmaktadır? Parazit mitojenlerinin fitohemaglutinin gibi lektinlerle etki benzerliği mi vardır, doğal memory T lenfositlerinin in-vitro çoğalmasının bir sonucu mudur, bazı organizmalar arasında kros reaktif T hücre epitoplari antijen benzerliğine mi sebep olmaktadır yoksa bu parazitlerde bulunan SAg'lere mi bağlıdır? SAg'lerin özellikleri, malaryadaki bu proliferatif cevapların tabiatı ve anlamı göz önünde tutulursa daha fazla araştırma yapmak gereklidir.

Son raporlara göre akut malarya infeksiyonu sırasında, hastaların periferik kan T lenfositlerinde

TCR- γ/δ ortaya çıkma frekansı artmakta ve iyileştikten sonra birkaç hafta yüksek kalmaktadır³⁹. Bu gözlemden yararlanılarak Kafkasyalı donörlerden elde edilen periferik kan lenfositleri ile *P.falciparum* merozoit (PFM) antijenlerinin in-vitro etkileşimi araştırılmış ve T lenfositlerinde kuvvetli proliferatif cevaplar elde edilmiş, PFM antijenlerinin SAg gibi davranarak TCR-V γ 9 açığa çıkmasını sağladığı anlaşılmıştır³⁸. Behr ve Dubois *P.falciparum* şizont lizatlarının, lenfositlerde TCR-V γ 9 T ekspresyonunu artırdığını göstererek bu teoriyi ispatlamışlardır⁴⁰.

VİRÜSLERİN KODLADIĞI SÜPERANTİJENLER

Yapılan son çalışmalarda iki retrovirüsün (fare B tipi meme tümör virüsü ve insan lentivirüs HIV-1) viral replikasyonu kolaylaştırmak için bir SAg kodladığı bulunmuştur⁴¹. AIDS'li hastaların periferik kan lenfositlerinde TCR-V α ve TCR-V β genlerinin ekspresyonu incelenmiş, bazı TCR-V β bölgelerinin selektif olarak tükendiği ancak TCR-V α genlerinin normal olduğu bulunmuştur⁶. Bu etkiler SAg sonucu olabilir.

SAg'İN OYNADIKLARI ROL NEDİR?

Süperantijenlerin immünolojik rolü tamamen anlaşılamamıştır. Bilindiği gibi, T lenfositleri konağı mikrobiyal invazyona karşı korur. O halde bakteriler ve endojen retrovirüsler T lenfositlerini stimüle etmek için niçin SAg kullanmaktadır?. Bu sorunun yanıtında, patojenik SAg'ler niçin sadece bazı TCR-V β sıraları üzerinde aktiftir, niçin immün cevabın sırasını bozan süperantijenlere cevap olarak TCR-V β (veya TCR-V α) olaya katılır ve niçin mikrobiyal toksinlerin reaktivitesi T lenfositlerine ayrılmıştır? soruları da sorulabilir. Bu soruların cevabı spekülatiftir ve birçok hipotez ileri sürülmüştür. Mikroorganizmalar, evrim süreci içinde, konağın mikroplara karşı efektör bir immün cevab oluşturmasını engelleyen bir mutasyon kazanmış olabilir. Böylece konakta infeksiyon oluşumu kolaylaşmaktadır. SAg'ler, zıt etkiler de gösterebilir, yani kendilerine cevap veren T lenfositlerinde enerji oluşturabilirler. Herhangi bir mikroorganizmaya spesifik T hücrel cevaplar, nonspesifik poliklonal T hücre aktivasyonu ile bastırılabilir ve etkili bir immün cevabın oluşmasını engeller. SE'lerin sitotoksik T lenfositlerini in vivo aktive ettikleri gösterilmiştir. Bu etki SE moleküllerini bağlayabilen klas II MHC moleküllerine sahip APC'leri

Tablo I. Mikrobiyal süperantijenler ve insan TCR reaktiviteleri^{1,10,12,14,21,23,35,42-45}

Mikroorganizma	İnfeksiyon	Süperantijen	TCR-V β ailesi spesifikliği
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gastroenterit, TŞS	Enterotoksin	
		SE-A	6.3, 6.9, 7.3, 7.4
		SE-B	3, 12, 14, 15, 17, 20
		SE-C1	12
		SE-C2	12, 13.1, 13.2, 14, 15, 17, 20
		SE-C3	5, 12
		SE-D	5, 12
		SE-E	5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 8, 18
	TŞS	TŞST-1	2
	Haşlanmış deri send.	Eksfoliyatif toksinler	
		ExF-A	2
		ExF-B	Henüz tespit edilmemiştir.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Ateş, şok	Ekzotoksinler	
		SPE-A	2, 12, 14, 15
		SPE-B	8
		SPE-C	1, 2, 5.1, 10
	Romatizmal ateş	M protein pepM-5	2, 4, 8
<i>Mycoplasma arthritidis</i>	İnsanlarda bilinmiyor; Kemiricilerde artrit	Sekrete edilen protein MAM	17
<i>P. aeruginosa</i>	Septisemi	Ekzotoksin PAE-A	Henüz tespit edilmemiştir.
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Ateş, kızıla benzer döküntüler, diyare, kusma artrit, eritema nodosum	Ekzotoksin	3, 9, 13.1, 13.2
<i>Clostridium perfringens</i>	Besin zehirlenmesi	CPET ^a	6.9, 22
Rabies virus	Kuduz		8
MMTV ^b	Meme tümörü	MLs ^c	11, 3 (farede)
HIV-1	AIDS	HIV-1 kodlu Ag	8

a : *Clostridium perfringens* enterotoksini

b : Fare meme tümör virüsü (Mouse mammary tumor virus)

c : Minor lenfosit stimulan antijenleri (Minor lymphocyte stimulatory antigens)

tüketebilir, böylece immün sistemle birlikte hareket ederek konağı enfeksiyona karşı koruyucu rol alır. Ayrıca, aktive T lenfositlerinden açığa çıkan sitokinler lokal inflamasyona neden olur.

SÜPERANTİJENLER VE OTOİMMÜNİTE

Bazen bakteriyel enfeksiyonları otoimmün hastalıklar izler. Örneğin streptokok enfeksiyonlarından sonra romatizmal ateş ve akut glomerulonefrit ortaya çıkabilir. Ayrıca, farelere özel bir antijen ('myelin basic protein' - MBP) enjekte edilmesinden sonra deneysel olarak otoimmün ensefalomyelit (DOE) meydana gelebilmektedir^{31,46}. DOE, MBP'e spesifik CD₄⁺ T lenfositlerinin adoptif transferi ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır^{46,47}. V β 8+ TCR taşıyan T lenfositleri MBP'in Ac1-11 amino-terminal epitopuna bağlanır

ve DOE'e neden olur³¹. SAg'le aktive olan T lenfositleri de DOE'e neden olabilir. DOE modeli multipl skleroz patojenezini açıklayabilir. SAg'lerin, ensefalolitojenik T lenfositlerini aktive ederek multipl skleroza neden olabileceği söylenmektedir⁴⁷. Otoimmün hastalıklarda SAg'lerin rolüne dair birçok spekülasyon vardır. Büyük oranda T lenfositlerinin aktive olması kendi kendine reaktif klonların ortaya çıkmasına izin verebilir. Belirli bir otoimmün hastalıkta, SAg'ler, özel V gen sıraları taşıyan ve nonspesifik olarak çoğalan otoreaktif T lenfositlerinin otoimmün hastalıkları indüklemesine neden olabilir⁴⁸. Alternatif olarak spesifik TCR-V β taşıyan T lenfositleri ile B lenfositleri üzerinde bulunan klas II molekülleri arasında köprü bağlar oluşturarak B lenfositlerini aktive edebilir ve otoantikorlar oluşturabilir.

Atopik ekzemada *Staphylococcus aureus* ların

zararlı etkileri iyi bilinmesine rağmen bu etki tek başına piyojenik infeksiyona göre daha karmaşıktır. Atopik ekzematlı hastalarda yapılan kültürlerde, kontrollere göre daha fazla, süperantijenik özellikte ekzotoksin salan *S.aureus*'lar üretilmiştir. Bu SAg'lerin T lenfosit aktivasyonu ile sitokin salınımına ve mast hücresi degranülasyonu ile kompleks klinik belirtilere yol açtığı sanılmaktadır⁴⁹.

Psoriasis lokal vasküler değişimlerle seyreden inflamatuvar bir deri hastalığıdır. T hücre aktivasyonu, keratinositlerde proliferasyon ve diferansiyasyon anormalliği ve nötrofil aktivasyonu görülür. T hücreleri aktive olunca akut psoriasis ataklarını başlatabildiği görülmüş ve SAg'lerin psoriasis patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür^{50,51}.

MİKROBİYAL SAG'İN KLİNİK ANLAMI

Antijen sunan hücreler ile T lenfositlerinin SAg tarafından bağlanması konağa büyük zararlar veren sitokin salınımına yol açar. Mikrobiyal SAg'ler sistemik hastalıklara ve şokla seyreden hastalıklara neden olabilir. Örn. *S.aureus*'lardan elde edilen TŞST-1 ile meydana gelen TŞS'unda şok ve immünsüpresyon meydana gelebilir. Bu bulgulara göre massif sitokin salınımı SAg toksinler tarafından aktive edilir. HIV-1 ile infekte hastalarda T lenfositlerinin tüketilme mekanizması komplekstir ve tamamen açıklanamamıştır. Elde edilen delillere göre HIV-1 tarafından kodlanan bir SAg bazı TCR-V_β taşıyan T lenfositlerinin progressif tüketilmesine sebep olmaktadır. Bu hipotez HIV ile infekte olmayan lenfositlerin neden etkilenmediğini açıklayabilir. CD₄⁺ T lenfositlerinin şimdiye kadar bilinmeyen bir antijenle anejrik duruma stimüle edilmesi ve daha sonra dolaşımdan kaybolması mümkündür.

Malarya, leishmaniasis, filariasis, trypanosomiasis ve schistosomiasis gibi bazı hastalıklarda görülen belirtilerden SAg etkileri sorumlu tutulabilir. Parazit antijenlerine karşı gelişen bir çok immün cevaptan geniş oranda T lenfositler sorumlu olmasına rağmen bunların hastalığa neden olma veya hastalığa karşı koruyucu rolleri tamamen anlaşılamamıştır. Protozoal infeksiyonların patogenezinde T lenfositlerinin stimüle veya süprese olmasının önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Örn. *Plasmodium falciparum* infeksiyonunda görülen patolojik değişimlerden özellikle tümör nekrotizan faktör olmak üzere birçok sitokininin aşırı üretilmesi nedeniyle gelişen indirekt toksisitenin sebep olduğuna dair giderek daha fazla delil elde

edilmektedir. Malaryal SAg'lere dair yapılacak daha ileri çalışmalarda malaryal infeksiyonlarda ortaya çıkan immünsüpresyonun immünolojik temeli anlaşılacak ve niçin koruyucu immüntenin zor kazanıldığı açıklanabilecektir. Filariasis, trypanosomiasis ve amebiasis gibi diğer parazitik infeksiyonlarda da klinik bulgular ortaya çıkar. Bunlara dair yeterli açıklama henüz yapılmamıştır. Parazitlerin gelişim evrelerinde salınan SAg'ler, T lenfositlerinde stimülasyon veya anerji oluşturarak parazitik hastalıkların bazı klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir³⁸⁻⁴⁰.

SAG'İN TIBBİ KULLANIM ALANLARI

Kanser tedavisinde ve otoimmün hastalıklarda SAg'lerin kullanılabilirliğine dair gözlemler vardır. Bunları şu şekilde özetleyebiliriz:

Kanserli hayvanlarda tümör hücrelerinin lenf dolaşımına katıldığı bilinmektedir. Tümör hücreleri bulunan lenf bezlerinde immünolojik olarak uyarılmış fakat fonksiyonel olarak defektif T lenfositleri oluşur. Tümörlü farelerde süperantijenik stafilkokok enterotoksinleri ile lenf bezleri stimüle edilince tümöre spesifik efektör T lenfositlerinin oluştuğu ve tümörün gerilediği gözlenmiştir⁴².

Tümör hücrelerini spesifik olarak tanıyan monoklonal antikolarla, rekombinan tümöre spesifik stafilkokok SAg'ler birleştirilerek kolon kanserinin tedavi edilebileceği gösterilmiştir. Monoklonal antikor-rekombinan SAg kompleksinin antijen bağlama özelliği devam ederken MHC klas II'ye bağlanmasının engellendiği ve kompleksin hedef olarak tümör hücrelerini seçtiği görülmüştür⁵³.

MHC klas II antijenleri yokken SAg'lerin düşük affiniteli TCR'ne bağlanmasıyla sitotoksisite indüklenir⁵⁴. Böylece tümör hücreleri yok edilebilir. DOE' e SAg'le aktive olan T lenfositlerinin de neden olduğu ve anti-V_β 8 tedavisi ile veya TCR-V_β 8'i kullanan MBP'e spesifik T lenfositlerinin SAg'lerle anejrize edilmesiyle önlenilebileceği gösterilmiştir⁴⁷. Bu nedenle V_β spesifik SAg'ler, V_β spesifik T lenfositleri tarafından meydana gelen otoimmün hastalıklardan korunmak amacıyla kullanılabilir^{46,55}.

SAg'ler B lenfositlerinde IgM sekresyonunu indükler. Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TDDD) gibi güçlü immünsüpresif ajanlarla IgM sekresyonunun direkt olarak inhibe olduğu ve otoimmün hastalığı gerelettiği gösterilmiştir⁹.

SONUÇ

Konak ve mikroorganizmalar arasında mevcut

olan kompleks ilişkiye SAg'ler yeni bir boyut daha eklemiştir. Gelecekteki çalışmalarda protozoa ve helmintler dahil diğer mikroorganizmalardaki SAg'lerin belirlenmesi ve tanımlanması ; mikrobiyal SAg'lerin bazı TCR ailesi ile ilişkileri; SAg'lerin hastalık patojenezindeki rolü daha iyi anlaşılacaktır. Bu gibi çalışmalar insan TCR-V gen ailesini belirleyen serolojik ajanların azlığı nedeniyle yapılamamaktadır. Bu amaçla gelecekte polimeraz zincir reaksiyonu teknolojisinin laboratuvarlarda rutin olarak kullanılması beklenmektedir. İnsan TCR-V bölge ürünlerine karşı monoklonal antikorlar üretilmesi cesareti verici olmakla birlikte SAg'le ilişkili TCR'lerin uygun tanımlanmasına izin verecek olan bu serolojik reagenlerin hazırlanması bir hayli zaman alacaktır.

SAG'ler ve özel TCR-V gen ailesi arasındaki ilişkinin tespit edilmesinin önemi hastalık patojenezine katılan patofizyolojik işlemlerin altında yatar. Patolojik sonuçlar oluşturan geniş klonal T lenfosit topluluklarının tanımlanması koruyucu tedavilerin geliştirilmesine izin verecektir. Monoklonal antikorlarla TCR'lerdeki özel V bölge genlerini kullanan patojenik T lenfosit hedeflerinin tespit edilmesi yeterli olacaktır. Günümüzde yeni SAg'leri, Th₁ ve Th₂ subsetlerini tespit edebilen ve TCR-V_β gen bölgesi ürünlerini inceleyen teknolojilerin geliştirilmiş olması mikrobiyal infeksiyonlara karşı gelişen normal ve patolojik hücrel immün cevapların detaylı incelenmesi için güçlü imkanlar sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Abe J, Takeda T, Watanabe Y, Nakao H, Kobayashi N, Leung DY, et al. Evidence for superantigen production by *Yersinia pseudotuberculosis*. *J Immunol* 1993; 151 (8) : 4183-8.
2. Micusan VV, Thibodeau J. Superantigens of microbial origin. *Semin Immunol* 1993;5(1):3-11.
3. Goverman J, Parnes JR. The T cell receptors. In: Stites DP, Terr AI (eds.). *Basic and Clinical Immunology*. 7th ed. Printice-Hall Int. Inc. Lange Medical Publications. Apleton&Lange, 1991;73-7.
4. Johnson AG, Ziegler RJ, Fitzgerald TJ, Lukasewycz OA, Hawley LB. *Microbiology and immunology*. 2nd ed. Harwal Publishing Company, Penisylvania, 1993;213-9.
5. Sissons JGP. Superantigens and infectious disease. *Lancet* 1993;341:1627-9.
6. White J, Herman A, Pullen AM, Kubo R, Kappler JW, Marrack P. The Vβ-specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonatal mice. *Cell* 1989;56:262-4.
7. Miethke T, Wahl C, Regele D, Gaus H, Heeg K, Wagner H. Superantigen mediated shock: a cytokine release syndrome. *Immunobiology* 1993;189(3-4): 270-84.
8. Irwin MJ, Gascoigne NR. Interplay between superantigens and the immune system. *J Leukoc Biol* 1993;54(5):495-503.
9. Wood SC, Holsapple MP. Direct suppression of superantigen-induced IgM secretion in human lymphocytes by 2,3,7,8-TCDD. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;122(2):308-13.
10. Mollick JA, Miller GG, Musser JM, Cook RG, Rich RR. Isolation and characterization of a novel streptococcal superantigen. *Trans Assoc Am Physicians* 1992;105 (1):110-22.
11. Bell SJ, Vroegop SM, Buxser SE. Early activation and cell trafficking induced by staphylococcal enterotoxin B: effects of high-versus low-dose challenge on induction of anergy. *Cell Immunol* 1994 ; 154(1):440-52.
12. Watanabe-Ohnishi R, Aelion J, Le Gros L, Tomai MA, Sokurenko EV, et al. Characterization of unique human TCR V beta specificities for a family of streptococcal superantigens represented by rheumatogenic serotypes of M protein. *J Immunol* 1994; 152(4):2066-73.
13. Acha-Orbea H. Roles of superantigens in microbial infections?. *Res Immunol* 1993;144(3):198-201, discussion 214-22.
14. Zumla A. Superantigens, T cells, and microbes. *Clin Infect Dis* 1992;15(2):313-20.
15. Gonzalo JA, de Alboran IM, Kroemer G. Dissociation of autoaggression and self-superantigen reactivity [editorial]. *Scand J Immunol* 1993;37(1):1-6.
16. Woodland DL, Blackman MA. The fringes of superantigen reactivity: what do they tell us?. *Res Immunol* 1993;144(3):202-5, 214-22.
17. Yagi J, Uchiyama T, Janeway CA Jr. Stimulator cell type influences the response of T cells to staphylococcal enterotoxins. *J Immunol* 1994;152(3): 1154-62.
18. Woodland DL, Blackman MA. How do T-cell receptors, MHC molecules and superantigens get together?. *Immunol Today* 1993;14(5):208-12.

19. Labrecque N, Thibodeau J, Sekaly RP. Interactions between staphylococcal superantigens and MHC class II molecules. *Semin Immunol* 1993;5(1):23-32.
20. Wei WZ, Gill RF, Wang H. Mouse mammary tumor virus associated antigens and superantigens—immuno-molecular correlates of neoplastic progression. *Semin Cancer Biol* 1993;4(3):205-13.
21. Lafon M, Lafage M, Martinez-Arends A, Ramirez R, Vuillier F, Charron D, et al. Evidence for a viral superantigen in humans. *Nature* 1992;358(6386): 507-10.
22. Williams O, Aroeira LS, Martinez C. Absence of peripheral clonal deletion and anergy in immune responses of T cell-reconstituted athymic mice. *Eur J Immunol* 1994;24(3):579-84.
23. Braun MA, Gerlach D, Hartwig UF, Ozegowski JH, Romagne F, Carrel S, et al. Stimulation of human T cells by streptococcal "superantigen" erythrogenic toxins (scarlet fever toxins). *J Immunol* 1993;150(6):2457-66.
24. McCormack JE, Callahan JE, Kappler J, Marrack PC. Profound deletion of mature T cells in vivo by chronic exposure to exogenous superantigen. *J Immunol* 1993;150(9):3785-92.
25. Gulmezoglu E. Superantigens and antigen recognition of T lymphocytes. *Mikrobiyol Bul* 1993; 27(2):164-70.
26. Evavold BD, Sloan-Lancaster J, Allen PM. Antagonism of superantigen-stimulated helper T-cell clones and hybridomas by altered peptide ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(6):2300-4.
27. Dannecker G, Mecheri S, Clarke K, Dudhane A, Wang ZQ, Hoffmann MK. A stimulatory Mls-1 superantigen is destroyed by ultraviolet light while other Mtv-7 antigens remain intact. Significance for Mls-1 unresponsiveness. *J Immunol* 1992;149(11): 3463-7.
28. Lussow AR, Crompton T, Karapetian O, Mac Donald HR. Peripheral clonal deletion of superantigen-reactive T cells is enhanced by cortisone. *Eur J Immunol* 1993;23(2):578-81.
29. Lussow AR, Mac Donald HR. Differential effects of superantigen-induced "anergy" on priming and effector stages of a T cell-dependent antibody response. *Eur J Immunol* 1994;24(2):445-9.
30. McCormack JE, Kappler J, Marrack P. Stimulation with specific antigen can block superantigen-mediated deletion of T cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(6):2086-90.
31. Brocke S, Gaur A, Piercy C, Gautam A, Gijbels K, Fathman CG, et al. Induction of relapsing paralysis in experimental autoimmune encephalomyelitis by bacterial superantigen. *Nature* 1993;365(6447):642-4.
32. Kotb M, Watanabe-Ohnishi R, Aelion J, Tanaka T, Geller AM, Ohnishi H. Preservation of the specificity of superantigen to T cell receptor V beta elements in the absence of MHC class II molecules. *Cell Immunol* 1993;152(2):348-57.
33. Wang B, Schlievert PM, Gaber AO, Kotb M. Localization of an immunologically functional region of the streptococcal superantigen pepsin-extracted fragment of type 5 M protein. *J Immunol* 1993;151(3):1419-29.
34. Cole BC, Ahmed E, Araneo BA, Shelby J, Kamerath C, Wei S, et al. Immunomodulation in vivo by the *Mycoplasma arthritidis* superantigen, MAM. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (1):suppl 1 163-9.
35. Bhardwaj N, Hodtsev AS, Nisanian A, Kabak S, Friedman SM, Cole BC, et al. Human T-cell responses to *Mycoplasma arthritidis*-derived superantigen. *Infect Immun* 1994;62(1):135-44.
36. Misfeldt ML, Legaard PK, Howell SE, Fornella MH, Legrand RD. Induction of interleukin-1 from murine peritoneal macrophages by *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Infect Immun* 1990;58: 978-82.
37. Kamradt T, Soloway PD, Perkins DL, Geffer ML. Pertussis toxin prevents the induction of peripheral T cell anergy and enhances the T cell response to an encephalitogenic peptide of myelin basic protein. *J Immunol* 1991;147:3296-302.
38. Goerlich R, Hacker G, Pfeffer K, Heeg K, Wagner H. *Plasmodium falsiparum* merozoites primarily stimulate the V γ -9 subset of human $\gamma\delta$ T cells. *Eur J Immunol* 1991;21:2613-6.
39. Ho M, Webster HK, Tongtawe P, Pattanapanyasat K, Weidanz WP. Increased $\gamma\delta$ T cells in acute *Plasmodium falsiparum* malaria. *Immunol* 1990;25:139-41.
40. Behr C, Dubois P. Preferential expansion of V γ 9V δ 2 T cells following stimulation of peripheral blood lymphocytes with extracts of *Plasmodium falsiparum*. *Int Immunol* 1992;4:361-6.
41. Huber BT. MIs genes and self-superantigens. *Trends Genet* 1992;8(11):399-402.
42. Posnett DN, Hodtsev AS, Kabak S, Friedman SM, Cole BC, Bhardwaj N. Interaction of *Mycoplasma arthritidis* superantigen with human T cells. *Clin Infect Dis* 1993;17 (1):suppl 1 170-5.
43. Bowness P, Moss PA, Tranter H, Bell JI, McMichael AJ. *Clostridium perfringens* enterotoxin is a superantigen reactive with human T cell

- receptors V beta 6.9 and V beta 22. *J Exp Med* 1992; 176(3): 893-6.
44. Tomonari K, Fairchild S, Rosenwasser OA, Robinson PJ, Knight AM, Dyson PJ. Endogenous ligands selecting T cells expressing particular V beta elements. *Int Rev Immunol* 1992;8(4):289-309.
45. Dadaglio G, Garcia S, Montagnier L, Gougeon ML. Selective anergy of V beta 8+ T cells in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Exp Med* 1994;179(2):413-24.
46. Soos JM, Schiffenbauer J, Johnson HM. Treatment of PL/J mice with the superantigen, staphylococcal enterotoxin B, prevents development of experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 1993;43(1-2):39-43.
47. Rucke MK, Quigley L, Cannella B, Raine CS, McFarlin DE, Scott DE. Superantigen modulation of experimental allergic encephalomyelitis: activation of anergy determines outcome. *J Immunol* 1994; 152(4):2051-9.
48. Mourad W, al-Daccak R, Chatila T, Geha RS. Staphylococcal superantigens as inducers of signal transduction in MHC class II-positive cells. *Semin Immunol* 1993;5(1):47-55.
49. McFadden JP, Noble WC, Camp RD. Superantigenic exotoxin-secreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. *Br J Dermatol* 1993;128(6):631-2.
50. Leung DY, Walsh P, Giorno R, Norris DA. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1993;100(3):225-8.
51. Lewis HM, Baker BS, Bokth S, Powles AV, Garioch JJ, Valdimarsson H, et al. Restricted T-cell receptor V beta gene usage in the skin of patients with guttate and chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1993;129(5):514-20.
52. Shu S, Krinock RA, Matsumura T, Sussman JJ, Fox BA, Chang AE, et al. Stimulation of tumor-draining lymph node cells with superantigenic staphylococcal toxins leads to the generation of tumor-specific effector T cells. *J Immunol* 1994;152(3):1277-88.
53. Kalland T, Dohlsten M, Lind P, Sundstedt A, Abrahmsen L, Hedlund G, et al. Monoclonal antibodies and superantigens: a novel therapeutic approach. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1993;10(1-2):37-47.
54. Lando PA, Dohlsten M, Hedlund G, Brodin T, Sansom D, Kalland T. Co-stimulation with B7 and targeted superantigen is required for MHC class II-independent T-cell proliferation but not cytotoxicity. *Immunology* 1993;80(2):236-41.
55. Rott O, Wekerle H, Fleischer B. Protection from experimental allergic encephalomyelitis by application of a bacterial superantigen. *Int Immunol* 1992;4(3):347-53.

Yazışma adresi : Yrd.Doç.Dr.İ.Halil ÖZEROL
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD
MALATYA