

Karol Fijałkowski*, Danuta Czernomysy-Furowicz, Magdalena Ferlas

Katedra Immunologii i Mikrobiologii, Wydział Biotechnologii i Hodowli Zwierząt,
Akademia Rolnicza, ul. Dr Judyma 24, 71-466 Szczecin

Wpłynęło w kwietniu 2007 r.

1. Wstęp. 2. Początek infekcji. 3. Czynniki wirulencji *S. aureus*. 4. Toksyny gronkowcowe w walce z układem odpornościowym. 5. Czynniki wirulencji a wrodzona odporność komórkowa. 6. Podsumowanie

Staphylococcus aureus versus the immune system

Abstract: *Staphylococcus aureus* can cause various forms of subclinical and clinical infections in people and animals. These bacteria are able to produce a large array of virulence factors. *Staphylococcal* virulence factors are enzymes, cell-wall compounds and toxins. *S. aureus* uses many mechanisms which allow the bacteria to 'deceive' the host immune system. *Staphylococcus aureus* produces proteins which inhibit complement activation and can express substances inhibiting neutrophil chemotaxis and opsonisation by antibodies and complement proteins. Furthermore, the cell-wall structure and the ability to express polysaccharide capsule and mucus capsule helps the bacteria defeat or survive phagocytosis. *S. aureus* also secretes several superantigen-like toxins, which cause anergy of lymphocytes and immunosuppression.

1. Introduction. 2. The beginning of infection. 3. Virulence factors of *S. aureus*. 4. Staphylococcal toxins versus the immune system. 5. Virulence factors and innate immunity. 6. Summary

Słowa kluczowe: czynniki wirulencji, *Staphylococcus aureus*, układ odpornościowy

Key words: virulence factors, *Staphylococcus aureus*, immune system

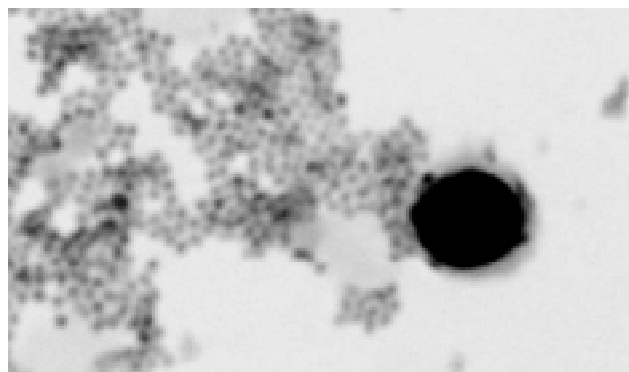
1. Wstęp

Spośród wszystkich gatunków z rodzaju *Staphylococcus*, za najgroźniejszy uznawany jest *Staphylococcus aureus*. Gatunek ten powoduje częste infekcje bakteryjne zarówno ludzi jak i zwierząt. Wywołuje on różnego rodzaju choroby skórne, choroby układu oddechowego, układu moczowego, przewodu pokarmowego, posocznice, zapalenie szpiku i kości, zespół wstrząsu toksycznego, zapalenie gruczołu mlekowego – *mastitis*. *S. aureus* jest drobnoustrojem wykazującym bardzo dużą zjadliwość, a przy tym znaczną oporność na antybiotyki i chemioterapeutyki. Jego wysoka aktywność biochemiczna oraz zdolność do wytwarzania licznych czynników wirulencji sprzyja kolonizacji i zakażeniu.

Do czynników zjadliwości *S. aureus* należą enzymy, składniki ściany komórkowej i toksyny.

2. Początek infekcji

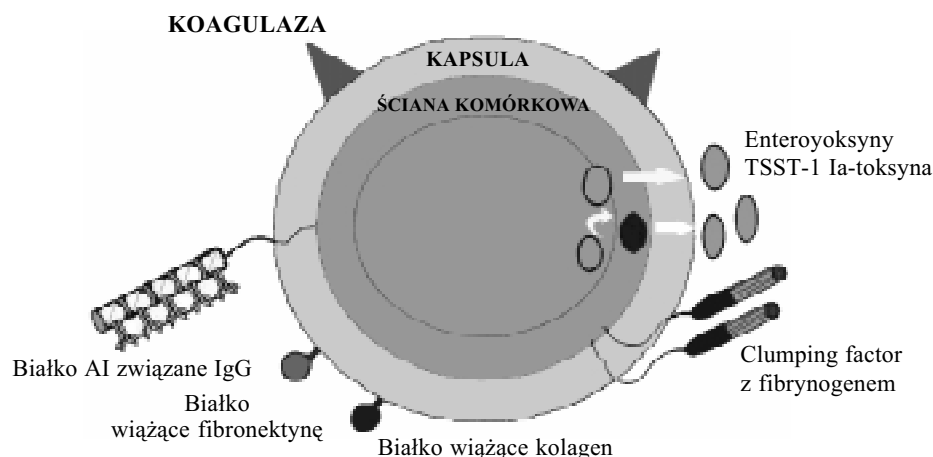
Pierwszą wewnętrzną barierą obronną, na którą napotykać infekujące komórki *S. aureus*, są białka układu dopełniacza, aktywowane na drodze alternatywnej. Częstki C3a i C5a, które są uwalniane podczas aktywacji dopełniacza, powodują przyciąganie fagocytów



Rys. 1. *Staphylococcus aureus* i limfocyt

do miejsca infekcji. Następnie komórki żerne w procesie fagocytozy pochłaniają i usiłują usunąć atakujące mikroorganizmy. Z kolei komórki prezentujące antygen po wchłonięciu *S. aureus* wędrują do węzłów chłonnych. W węzłach uczulone limfocyty B transformują w komórki plazmatyczne syntetyzujące swoiste przeciwciała. Przeciwciała te neutralizują toksyny i zapoczątkowują bardziej efektywną fagocytozę komórek bakteryjnych [7]. Obecność na neutrofilach i monocytach/makrofagach specyficznych receptorów dla regionu Fc immunoglobulin klasy G, a także składowej C1 dopełniacza, ułatwia efektywniejsze wchłanianie i trawienie komórek bakteryjnych opłaszczonych tymi opsoninami [12, 40]. W przypadku bakterii jaką jest

* Adres korespondencyjny: Katedra Immunologii i Mikrobiologii, Wydział Biotechnologii i Hodowli Zwierząt, Akademia Rolnicza, ul. Dr Judyma 24, 71-466 Szczecin; tel. (091) 45-41-521 w. 384; e-mail: karol.fijalkowski@wp.pl



Rys. 2. Czynniki wirulencji wytwarzane przez *S. aureus*

S. aureus, opsoniny te są niezbędne do przeprowadzenia skutecznej fagocytozy. Nawet w obecności czynników aktywujących takich jak np. TNF, ale przy braku przeciwciał i białek dopełniacza komórki żerne pozostają nieskuteczne wobec *S. aureus* [14].

3. Czynniki wirulencji *S. aureus*

S. aureus wykształcił szereg specyficznych mechanizmów ułatwiających „oszukanie” układu odpornościowego gospodarza. Przeciwciała i pamięć immunologiczna okazują się niewystarczające, aby zapobiec kolejnym infekcjom powodowanym przez ten mikroorganizm. Do czynników wirulencji produkowanych przez *S. aureus* należą hialuronidazy, lipazy i nukleazy oraz koagulaza i fibrynolizyna, które działają destrukcyjnie na tkanki oraz ułatwiają rozprzestrzenianie się toksyn. Toksyny takie jak: α -hemolizyna, β -hemolizyna, γ -hemolizyna, λ -hemolizyna, leukocydyna i leukocydyna Paton-Valentine powodują efekt cytolityczny i uszkadzają tkanki [17]. Z kolei, enterotoksyny i toksyna TSST-1 mogą wywołać m.in. szok septyczny [6]. *S. aureus* wytwarza także białka powierzchniowe, sprzyjające adhezji bakterii do uszkodzonej tkanki i powierzchni komórek gospodarza oraz produkuje proteiny wiążące się z białkami i komórkami krwi (białko A, clumping factor CF), co sprzyja blokowaniu odpowiedzi immunologicznej i odgrywa ważną rolę w inicjacji i/lub nasileniu zapalenia [11, 45].

4. Toksyny gronkowcowe w walce z układem odpornościowym

Znaczącą rolę w patogenezie *S. aureus* odgrywają odmienne w swoim działaniu, ale należące do tej samej grupy toksyn (egzotoksyny) – leukotoksyny i superantygeny [42].

Leukotoksyny są rodziną toksyn formujących pory, które w bezpośredni sposób mogą zabijać fagocyty. Gamma-hemolizyny (Hl γ A, Hl γ B i Hl γ C), zwane także gamma-toksynami, Panton-Valentine leukocydyny PVL (LukS-PV i LukF-PV) i różne warianty leukocydyn (LukM, LukE, LukD) produkowane przez *S. aureus* są toksynami dwuskładnikowymi. Aktywne toksyny składają się z proteiny pochodzącej z podrodziny składników S (LukS-PV, Hl γ A, Hl γ C, LukM, LukE) i proteiny pochodzącej z podrodziny składników F (LukF-PV, Hl γ B, LukD). Składniki są kolejno wbudowywane w błony wrażliwych komórek, indukując wypływanie Ca²⁺, następnie formując pory i umożliwiając napływ etydyny. Konsekwencją tego procesu jest śmierć komórki – fagocytu [2, 10, 17, 46, 48]. Dodatkowo leukotoksyny o określonej kombinacji składników F i S, mogą powodować silne reakcje zapalne w wyniku masowego uwalniania mediatorów zapalnych [19, 44].

Superantygeny są grupą egzotoksyn, składającą się z wielu strukturalnie i funkcjonalnie spokrewnionych molekuł. Zaliczane są tu TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1) oraz enterotoksyny (SEA, SEB, SEC1, SEC2, SEC3, SED, SEE, SEG, SEH, SIE, SEJ, SEK, SEL, SEM, SEN, SEO, SEP, SEQ, SER, SEU), a także dwa warianty eksfoliatyny (ETA i ETB). Kilka wariantów enterotoksyn jest wytwarzanych przez *S. aureus* w sposób specyficzny dla gatunku (SEC_{bovine}, SEC_{ovine}, TSST_{ovine}) [27, 25, 29, 30, 33, 44, 47, 51]. Enterotoksyny te są nazywane superantygenami (SAGs) [23, 50], co ściśle związane jest z ich mechanizmem działania. Klasyczny antygen powoduje aktywację tylko nieznacznej liczby limfocytów jednej populacji – mających receptor TCR złożony z łańcuchów α i β swoistych dla tego antygeny. Superantygen natomiast ma zdolność do pobudzenia znacznej ilości limfocytów należących do wielu różnych klonów. Cząsteczki superantygenów wiążą się do receptorów limfocytów T pomocniczych (T_h) oraz głównego układu zgodności

tkankowej (MHC II) komórek prezentujących antygen, nie poprzez unikatowe, swoiste miejsce receptora TCR wiążące antygen utworzone przez obydwa łańcuchy, lecz łącząc się tylko z zewnętrzną powierzchnią odcinka V łańcucha β . Dzięki temu superantygeny aktywują wszystkie klony limfocytów T – zarówno $CD4^+$ i $CD8^+$, które mają TCR z łańcuchem β , niezależnie od wchodzącego w skład łańcucha α [16, 41]. Każdy rodzaj enterotoksyny/superantygeny rozpoznaje specyficzny zestaw zmiennych łańcuchów β receptora TCR np. SEA i SEB – $V\beta 3$ i $V\beta 8$ myszy, $V\beta 5$ – u człowieka [13, 28, 31, 32, 49].

Proces wiązania superantygenów z cząsteczkami MHC klasy II przebiega nietypowo, bez przetworzenia i prezentacji antygeny jako peptydu w rowku MHC, co jest wymagane do swoistej aktywacji limfocyta T [40]. Różne superantygeny łączą się z innym miejscem cząsteczki MHC klasy II, a niektóre z nich np. SEB (gronkowcowa enterotoksyna B) wiążą się również z MHC klasy I. Superantygeny wiążące się z dużą siłą z łańcuchem $V\beta$ TCR np. SEC (gronkowcowa enterotoksyna C) mogą nawet aktywować limfocyty T bez żadnego udziału cząsteczki MHC, proces ten zależny jest od miejsca wiązania do $V\beta$ [13]. Ostatnio opisana enterotoksyna H (SEH) powoduje aktywację limfocytów T typową dla superantygenów ale poprzez odmienne wiązanie się z receptorami TCR *via* domena $V\alpha$ [36].

Superantygeny wiążąc się z zewnętrzną powierzchnią białek MHC klasy II na powierzchni komórek prezentujących antygen i poprzez łączenie się z receptorem TCR na powierzchni limfocytów T, powodują jednoczesne zablokowanie obu typów komórek, ponieważ w tym czasie nie prezentują one, ani nie rozpoznają antygenów [12, 28]. Superantygeny mogą powodować przyłączanie się nawet 20% limfocytów T do komórek prezentujących antygen, a następnie ich aktywację [8]. Nienaturalna aktywacja tak wielu komórek T może być toksyczna, gdyż pociąga za sobą produkcję i uwolnienie nadmiernej ilości cytokin przez komórki układu odpornościowego. Nadmiernie pobudzone przez superantygeny do proliferacji limfocyty T wchodzi w stan anergii lub giną na drodze apoptozy [9, 24, 28].

Nadprodukcja cytokin dotyczy przede wszystkim: czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), interferonu- γ (IFN- γ), interleukiny-2 (IL-2) i interleukiny-12 (IL-12) [20, 38]. Bardzo mocno zwiększone wydzielanie tych cytokin może prowadzić do szoku toksycznego, a nawet śmierci organizmu.

Superantygeny mogą ponadto stymulować nadmierną produkcję interleukiny 10 (IL-10) i interleukiny 4 (IL-4). Duże stężenie IL-10 i IL-4 przyczynia się do rozwoju immunosupresji, poprzez hamowanie aktywności limfocytów $CD4^+$ i pobudzanie dużej liczby supresorowych limfocytów $CD8^+$. Powstająca w ten

sposób supresja układu odpornościowego sprzyja dalszemu rozwijaniu się infekcji i nasileniu się objawów chorobowych [1, 4, 20, 38, 39, 37].

Superantygeny wytwarzane przez *S. aureus* „oszukują” prawidłową odpowiedź immunologiczną zapobiegając proliferacji swoistych limfocytów T w odpowiedzi na antygeny prezentowane na cząsteczkach MHC klasy II, wywołując w ten sposób stan anergii. Konsekwencją anergii jest immunosupresja wynikająca z braku indukcji antygenowo specyficznych limfocytów T, które nie mogą ulegać aktywacji i proliferacji w odpowiedzi na prezentowany antygen [22]. Niektóre enterotoksyny (TSST-1) mają ponadto zdolność do hamowania odporności humoralnej, wpływając supresyjnie na produkcję i wydzielanie przeciwciał [26].

5. Czynniki wirulencji

a wrodzona odporność komórkowa

S. aureus może także udaremniać wrodzoną odpowiedź komórkową neutrofilów i makrofagów [14]. Odbywa się to poprzez wydzielanie białek, które hamują aktywację dopełniacza, chemotaksję neutrofilów a także neutralizują peptydy antybakteryjne. Około 60% szczepów *S. aureus* wydziela białka hamujące chemotaksję (chemotaxis inhibitory protein of staphylococci CHIPS), które mogą silnie wiązać się zarówno z receptorem peptydów formylowanych (formyl peptide receptor FPR) jak i receptorem $C5a$ ($C5aR$) [5].

Zdolność *S. aureus* do „unikania” opsonin obecnych w surowicy jest kolejnym ważnym czynnikiem ułatwiającym i wzmagającym infekcję. Przeciwciała obecne w surowicy gospodarza rozpoznają komponenty ściany komórkowej takie jak kwas teichojowy, peptydoglikan i białka powierzchniowe. *S. aureus* wytwarza powierzchniowe anty-opsonityczne białka i otoczkę polisacharydową, które uniemożliwiają internalizację przeciwciał i aktywację dopełniacza na drodze klasycznej i alternatywnej, poprzez zablokowanie receptorów dla białek dopełniacza i odcinka Fc immunoglobulin [12]. Konsekwencją interakcji pomiędzy białkiem A a odcinkiem Fc immunoglobulin klasy G jest pokrycie powierzchni bakterii immunoglobulinami zorientowanymi odcinkami Fab na zewnątrz. Uniemożliwia to obecnym na neutrofilach receptorom dla odcinka Fc rozpoznanie kompleksu antygen-przeciwciało. Clumping factor A (ClfA) jest antyopsonitycznym białkiem, pokrywającym komórki gronkowców fibrynogenem, co również utrudnia ich opsonizację i fagocytozę [34].

Modyfikacje kwasu teichojowego i lipoteichojowego w ścianie komórkowej *S. aureus* (WTA – wall teichoic acid) oraz fosfolipidów powierzchniowych pozwalają przeżyć mechanizmy bójcze sfagocytowanym drobnoustrojom – ściana komórkowa odporna

na lizozym [35]. Biochemiczne podstawy odporności *S. aureus* na lizozym przypisywane są związanej z błoną *O*-acetylotransferazie, która modyfikuje grupę hydroksylową C6 kwasu muraminowego [3].

S. aureus potrafi przeżyć fagocytozę, między innymi poprzez: hamowanie fuzji fagosomu z ziarnami lizosomalnymi zawierającymi enzymy i substancje antybakteryjne [14]. Dodatkowo, bakteria unika letalnego efektu wolnych rodników tlenowych, które powstają podczas procesu oddychania wewnątrzkomórkowego. Właściwości takie wykazuje karotenoidowy pigment, który ma zdolność do oczyszczania środowiska z wolnych rodników [21]. Bakterie nie wytwarzające tego pigmentu są bardziej podatne na zabijanie przez neutrofile i mniej zjadliwe podczas infekcji. Ponadto *S. aureus* wytwarza 2 enzymy dysmutazy nadtlencowej, które usuwają O_2^- [18]. Bakterie nie wytwarzające tych enzymów mają zredukowaną zjadliwość, co wskazuje na rolę jaką odgrywają te enzymy w zwalczaniu stresu oksydacyjnego *in vivo*. Ponieważ kationy dwuwartościowe mają nieenzymatyczną aktywność dysmutazy nadtlencowej, dlatego ważnym czynnikiem obrony wrodzonej przeciw stresowi oksydacyjnemu jest także homeostaza manganowa [15]. Aktywne rodniki tlenowe mogą niszczyć proteiny poprzez oksydację atomu siarki w metioninie do szkodliwej formy sulfotlenku metioniny. *S. aureus* wytwarza 3 reduktazy sulfotlenku metioniny pozwalające na eliminację szkodliwej dla bakterii substancji [43].

6. Uwagi końcowe

Wszystkie przedstawione mechanizmy *S. aureus* utrudniają indukcję wrodzonej i nabytej odporności oraz opracowanie skutecznej szczepionki przeciwko temu gronkowcowi. Dlatego profilaktyka i zwalczanie chorób wywołanych przez szczepy *S. aureus* opierają się głównie na zwiększeniu higieny, a leczenie – na stosowaniu antybiotyków, które niszczą bakterie, osłabiają naturalny komórkowy system obronny.

Piśmiennictwo

- Alluwaimi A.M., Leutenegger C.M., Farver T.B., Rossitto P.V., Smith W.L., Cullor J.S.: The cytokine markers in *Staphylococcus aureus* mastitis of bovine mammary gland. *J. Vet. Med.* **50**, 105–111 (2003)
- Barrio M.B., Rainard P., Prevost G.: LukM/LukF'-PV is the most active *Staphylococcus aureus* leukotoxin on bovine neutrophils. *Microbes and Infection*, **8**, 2068–2074 (2006)
- Bera A., Herbert S., Jakob A., Vollmer W., Gotz F.: Why are pathogenic staphylococci so lysozyme resistant? The peptidoglycan *O*-acetyltransferase OatA is the major determinant for lysozyme resistance of *Staphylococcus aureus*. *Mol. Microbiol.* **55**, 778–787 (2005)
- Chang B.S., Bohach G.A., Lee S.U., Davis W.C., Fox L.K., Ferens W.A., Seo K.S., Koo H.C., Kwon N.H., Park Y.H.: Immunosuppression by T regulatory cells in cows infected with staphylococcal superantigen. *J. Vet. Sci.* **6** (3), 247–250 (2005)
- De Haas C.J., Veldkamp K.E., Peschel A., Weerkamp F., Van Wamel W.J., Heezius E.C., Poppelier M.J., Van Kessel K.P., Van Strijp J.A.: Chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus*, a bacterial anti-inflammatory agent. *J. Exp. Med.* **199**, 687–695 (2004)
- Dinges M.M., Orwin P.M., Schlievert P.M.: Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin. Microbiol. Rev.* **13**, 16–34 (2000)
- Dryla A., Prustomersky S., Gelbmann D., Hanner M., Bettinger E., Kocsis B., Kustos T., Henics T., Meinke A., Nagy E.: Comparison of antibody repertoires against *Staphylococcus aureus* in healthy individuals and in acutely infected patients. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **12**, 387–398 (2005)
- Faulkner L., Cooper A., Fantino C., Altmann D.M., Sriskandan S.: The mechanism of superantigen – mediated toxic shock: not a simple Th1 cytokine storm. *J. Immunol.* **175**, 6870–6877 (2005)
- Ferens W.A., Davis W.C., Hamilton M.J., Park Y.H., Deobald C.F., Fox L., Bohach G.: Activation of bovine lymphocyte subpopulations by staphylococcal enterotoxin C. *Infect. Immunol.* **66**, 573–580 (1998)
- Ferreras M., Hoper F., Dalla Serra M., Colin D.A., Prevost G., Menestrina G.: The interaction of *Staphylococcus aureus* bi-component gamma-hemolysins and leukocidins with cells and lipid membranes. *Biochim. Biophys. Acta*, **1414**, 108–126 (1998)
- Foster T.J., Hook M.: Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* **6**, 484–488 (1998)
- Foster T.J.: Immune evasion by *Staphylococci*. *Nature*, **3**, 948–958 (2005)
- Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W. (Red.): Immunologia, Wyd. Naukowe PWN 2005
- Gresham H.D., Lowrance J.H., Caver T.E., Wilson B.S., Cheung A.L., Lindberg F.P.: Survival of *Staphylococcus aureus* inside neutrophils contributes to infection. *J. Immunol.* **164**, 3713–3722 (2000)
- Horsburgh M.J., Wharton S.J., Cox A.G., Ingham E., Peacock S., Foster S.J.: MntR modulates expression of the PerR regulon and superoxide resistance in *Staphylococcus aureus* through control of manganese uptake. *Mol. Microbiol.* **44**, 1269–1286 (2002)
- Hudson K.R., Robinson H., Fraser J.D.: Two adjacent residues in staphylococcal enterotoxins A and E determine T cell receptor V β specificity. *J. Exp. Med.* **177**, 175–184 (1993)
- Kaneko J., Kamio Y.: Bacterial two-component and heteroheptameric pore-forming cytolytic toxins: structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **68** (5), 981–1003 (2003)
- Karavolos M.H., Horsburgh M.J., Ingham E., Foster S.J.: Role and regulation of the superoxide dismutases of *Staphylococcus aureus*. *Microbiology*, **149**, 2749–2758 (2003)
- Konig B., Prevost G., Konig W.: Composition of staphylococcal bi-component toxins determines pathophysiological reactions. *J. Med. Microbiol.* **46**, 479–485 (1997)
- Kushiya K., Nakagawa S., Taneike I., Iwakura N., Imanishi K., Uchiyama T., Tsukada H., Gejyo F., Yamamoto T.: Inhibitory effect of antimicrobial agents and anisodamine on the staphylococcal superantigenic toxin-induced overproduction of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells. *J. Infect. Chemother.* **11**, 192–195 (2005)

21. Liu G.Y., Essex A., Buchanan J.T., Datta V., Hoffman H.M., Bastian J.F., Fierer J., Nizet V.: *Staphylococcus aureus* golden pigment impairs neutrophil killing and promotes virulence through its antioxidant activity. *J. Exp. Med.* **202**, 209–215 (2005)
22. Lussow A.R., MacDonald H.R.: Differential effects of superantigen-induced “anergy” on priming and effector stages of a T cell-dependent antibody response. *Eur. J. Immunol.* **24**, 445–449 (1994)
23. Marrack P., Kappler J.: The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science*, **248**, 705–711 (1990)
24. Migita K., Ochi A.: The fate of anergic T cell in vivo. *J. Immunol.* **150**, 763–774 (1993)
25. Monday S.R., Bonach G.A.: Use of multiplex PCR to detect classical and newly described pyrogenic toxin genes in *staphylococcal* isolates. *J. Clin. Microbiol.* **37**, 3411–3414 (1999)
26. Moseley A.B., Huston D.P.: Mechanism of *Staphylococcus aureus* exotoxin A inhibition of Ig production by human B cells. *J. Immunol.* **146**, 826–832 (1991)
27. Munson S.H., Tremaine M.T., Betley M.J., Welch R.A.: Identification and characterization of Staphylococcal enterotoxins types G and I from *Staphylococcus aureus*. *Infect. Immunol.* **66**, 3337–3348 (1998)
28. Muraille E., De Smedt T., Andris F., Pajak B., Armant M., Urbain J., Moser M., Leo O.: *Staphylococcal* enterotoxin B induces an early and transient state of immunosuppression characterized by $\nu\beta$ -unrestricted T cell unresponsiveness and defective antigen-presenting cell functions. *J. Immunol.* **158**, 2638–2647 (1997)
29. Murray D.L., Prasad G.S., Earhart C.A., Leonard B.A., Kreiswirth B.N., Novick R.P., Ohlendorf D.H., Schlievert P.M.: Immunobiologic and biochemical properties of mutants of toxic shock syndrome toxin-1. *J. Immunol.* **152**, 87–95 (1994)
30. Nawrotek P., Borkowski J., Boroń-Kaczmarek A., Furwicz A.J.: Charakterystyka enterotoksyn gronkowcowych wytwarzanych przez szczepy izolowane od krów z zapaleniem gruczołu mlekowego (*mastitis*), z uwzględnieniem elementów epidemiologicznych. *Przegl. Epidemiol.* **59**, 891–902 (2005)
31. Newton D.W., Dohlsten M., Olsson C., Segrén S., Lundin K.E., Lando P.A., Kalland T., Kotb M.: Mutations in the MHC class II binding domains of staphylococcal enterotoxin A differentially affect T cell receptor $\nu\beta$ specificity. *J. Immunol.* **157**, 3988–3994 (1996)
32. Norton S.D., Schlievert P.M., Novick R.P., Jenkins M.K.: Molecular requirements for Tcell activation by the staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1. *J. Immunol.* **144**, 2089–2095 (1990)
33. Omoe K., Hu D.L., Takahashi-Omoe H., Nakane A., Shinagawa K.: Comprehensive analysis of classical and newly described staphylococcal superantigenic toxin genes in *Staphylococcus aureus* isolates. *Microbiol. Lett.* **246**, 191–198 (2005)
34. Palmqvist N., Patti J.M., Tarkowski A., Josefsson E.: Expression of staphylococcal clumping factor A impedes macrophage phagocytosis. *Microbes Infect.* **6**, 188–195 (2004)
35. Peschel A., Jack R.W., Otto M., Collins L.V., Staubitz P., Nicholson G., Kalbacher H., Nieuwenhuizen W.F., Jung G., Tarkowski A., Van Kessel K.P.M., Van Strijp J.A.G.: *Staphylococcus aureus* resistance to human defenses and evasion of neutrophil killing via the novel virulence factor MprF is based on modification of membrane lipids with L-lysine. *J. Exp. Med.* **193**, 1067–1076 (2001)
36. Petersson K., Pettersson H., Skartved N. J., Walse B., Forsberg G.: Staphylococcal enterotoxin H induces $\nu\alpha$ – specific expansion of T cell. *J. Immunol.* **170**, 4148–4154 (2003)
37. Riollet C., Rainard P., Poutrel B.: Cell subpopulations and cytokine expression in cow milk in response to chronic *Staphylococcus aureus* infection. *J. Dairy Sci.* **84**, 1077–1084 (2001)
38. Riollet C., Rainard P., Poutrel B.: Cells and cytokines in inflammatory secretions of bovine mammary gland. *Adv. Exp. Med. Biol.* **480**, 247–258 (2000)
39. Riollet C., Rainard P., Poutrel B.: Kinetics of cells and cytokines during immune – mediated inflammation in the mammary gland of cows systemically immunized with *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. *Inflamm. Res.* **49**, 486–496 (2000)
40. Roitt I., Brostoff J., Male D.: Immunologia. Wyd. Medyczne Slotwiński Verlag pod red. J. Żeromskiego, Brema, 1996
41. Salyers A.A., Whitt D.D.: Mikrobiologia. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa, 2005
42. Schuberth H.J., Krueger C., Zerbe H., Bleckmann E., Leibold W.: Characterization of leukocytotoxic and superantigen-like factors produced by *Staphylococcus aureus* isolates from milk of cows with mastitis. *Vet. Microbiol.* **82**, 187–199 (2001)
43. Singh V.K., Moskovitz J.: Multiple methionine sulfoxide reductase genes in *Staphylococcus aureus*: expression of activity and roles in tolerance of oxidative stress. *Microbiology*, **149**, 2739–2747 (2003)
44. Siqueira J.A., Speeg-Schatz C., Freitas F.I., Sahel J., Monteil H., Prevost G.: Channel-forming leukotoxins from *Staphylococcus aureus* cause severe inflammatory reactions in a rabbit eye model. *J. Med. Microbiol.* **46**, 486–494 (1997)
45. Skaar E.P., Schneewind O.: Iron-regulated surface determinants (Isd) of *Staphylococcus aureus*: stealing iron from heme. *Microbes Infect.* **6**, 390–397 (2004)
46. Staali L., Monteil H., Colin D.A.: The staphylococcal pore-forming leukotoxins open Ca^{2+} channels in the membrane of human polymorphonuclear neutrophils. *J. Membrane Biol.* **162**, 209–216 (1998)
47. Su Y.C., Wong A.C.: Identification and purification of a new staphylococcal enterotoxin H. *Appl. Environ. Microbiol.* **61**, 1438–1443 (1995)
48. Szmigielski S., Prevost G., Monteil H., Colin D.A., Jeljaszewicz J.: Leukocidal toxins of Staphylococci. *Zentralbl. Bakteriologie* **289**, 185–201 (1999)
49. Taub D.D., Lin Yee-Shin, Rogers T.J.: Characterization and genetic restriction of suppressor-effector cells induced by staphylococcal enterotoxin B. *J. Immunol.* **144**, 456–462 (1990)
50. White J., Herman A., Pullen A.M., Kubo R., Kappler J.W., Marrack P.: The V beta-specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T-cells a clonal deletion in neonatal mice. *Cell*, **56**, 27–35 (1989)
51. Zhang S., Iandolo J.J., Stewart G.C.: The enterotoxin D plasmid of *Staphylococcus aureus* encodes a second enterotoxin determinant (sej). *FEMS Microbiol. Lett.* **168**, 227–233 (1998)