

# Süperantijenler

## SUPERANTIGENS

Kamer GÜNDÜZ\*

\*Yrd.Doç.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, MANİSA

### Özet

Süperantijenler çok sayıda T lenfosit uyarma kapasitesine sahip olan bir grup bakteriyel ve viral proteindir. Hücrelerin HLA-II molekülleri ile T hücre reseptörünün beta zincirinin değişken kısmı (V $\beta$ ) arasında köprü oluşturarak etki gösterirler. En iyi bilinen süperantijenler gram pozitif koklardan (*S. aureus*, *S. pyogenes*) salınan ekzotosinlerdir. Süperantijenlerin etki mekanizmalarıyla ilgili çeşitli hipotezler vardır: Birincisi T hücrelerin yoğun aktivasyonu ile aşırı sitokin salınımı sonucu ateş-hipotansiyon ile seyreden, akut fulminan fakat geçici bir tablodur. İkincisi, süperantijenler konağın kendi epitoplari ile çapraz reaksiyona girerek otoimmün etki yaratabilirler. Son hipotezde ise, süperantijenin submaksimal veya yetersiz uyarısı sonucunda T hücrelerinde tolerans (reaksiyon vermeme) veya apoptoz (programlı hücre ölümü) gelişebileceği bildirilmektedir. Bu derlemede psoriasis, atopik gibi kronik inflamatuvar dermatozlarda süperantijenlerin etkileriyle ilgili araştırmalar gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Süperantijenler, Deri

T Klin Dermatoloji 2000, 10:146-151

### Summary

"Superantigens" is the term for a group of molecules that have in common an extremely potent stimulatory activity for T lymphocytes. They act by cross-linking HLA class II molecules of a given cell and variable region of the beta chain (V $\beta$ ) of T cell receptor. The best known superantigens are exotoxins of gram positive cocci (*S. aureus*, *S. pyogenes*). There are various hypothesis for the mechanisms of actions of superantigens: First, an acute fulminant but transient clinical picture with fever and hypotension may result due to excessive cytokine production from T lymphocytes. Second, superantigens may cross-react with the host's own epitopes and start an autoimmune reaction. Third, submaximal or inappropriate stimulation of T lymphocytes may result in tolerance or apoptosis. In this article, literatures about the role of superantigens on chronic inflammatory diseases as psoriasis and atopic dermatitis have been reviewed.

**Key Words:** Superantigens, Skin

T Klin J Dermatol 2000, 10:146-151

Süperantijenler ços sayıda T lenfosit uyarma kapasitesine sahip olan bir grup bakteriyel ve viral proteindir. Süperantijenlerle uyarılan T hücrelerin sayısı klasik yolla uyarılanların 8 katı kadardır, süperantijen etkisi için konağın önceden etkenle karşılaşmış olması gerekmez. Günümüzde etyolojisi hala bilinmeyen psoriasis ve atopik dermatit gibi kronik inflamatuvar dermatozların patogenezinde süperantijenlerin rol aldıkları düşünülmektedir (1-3).

**Geliş Tarihi:** 08.06.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Kamer GÜNDÜZ  
Peker Mah. Fındıklı Sok. No: 20/10  
MANİSA

Bakteriler, mikoplazmalar, retroviruslar ve muhtemelen diğer mikroorganizmalar süperantijen kaynaklarıdır (4,5). En iyi bilinen süperantijenler gram pozitif koklardan salınan ekzotoksinlerdir (Tablo 1). *Staphylococcus aureus*tan salınan enterotoksinler (SE) ve TSST-1 ile *Streptococcus pyogenes*in pirojenik ekzotoksinleri (SPE) A ve C genetik olarak birbiriyle ilişkili olan 21-30 kd'luk ekzotoksinlerdir (6). *S. aureus* tarafından serolojik açıdan farklı 5 grup protein salınır: Stafilokoksik enterotoksin (SE) A, SEB, SEC, SED ve SEE. Daha çok insanlarda besin zehirlenmesi tablosundan sorumlu olan bu toksinler arasında immunolojik olarak çapraz reaksiyonu gözlenmez. Toksik Şok Sendrom Toksini-1 (TSST-1) daha çok tampon kul-

**Tablo 1.** Gram pozitif koklara ait süperantijenler

Mikro-organizma	Protein	Vβ tercihi	
S. aureus	Enterotoksin	A (SEA)	
		B (SEB)	3,12,15,17
		C1 (SEC1)	12
		C2 (SEC2)	12,13.2,14,15,17,20
		C3 (SEC3)	5,12,13.1,13.2
		D (SED)	5,8,12
		E (SEE)	5.1,6,8,18
	G (SEG)		
	Toksik şok sendrom toksini (TSST-1)	2	
S. pyogenes	Eritrojenik toksin	A (SPEA)	12,14
		C (SPEC)	1,2,10
		X (SPEX)	8
	SSA	1,3,15	

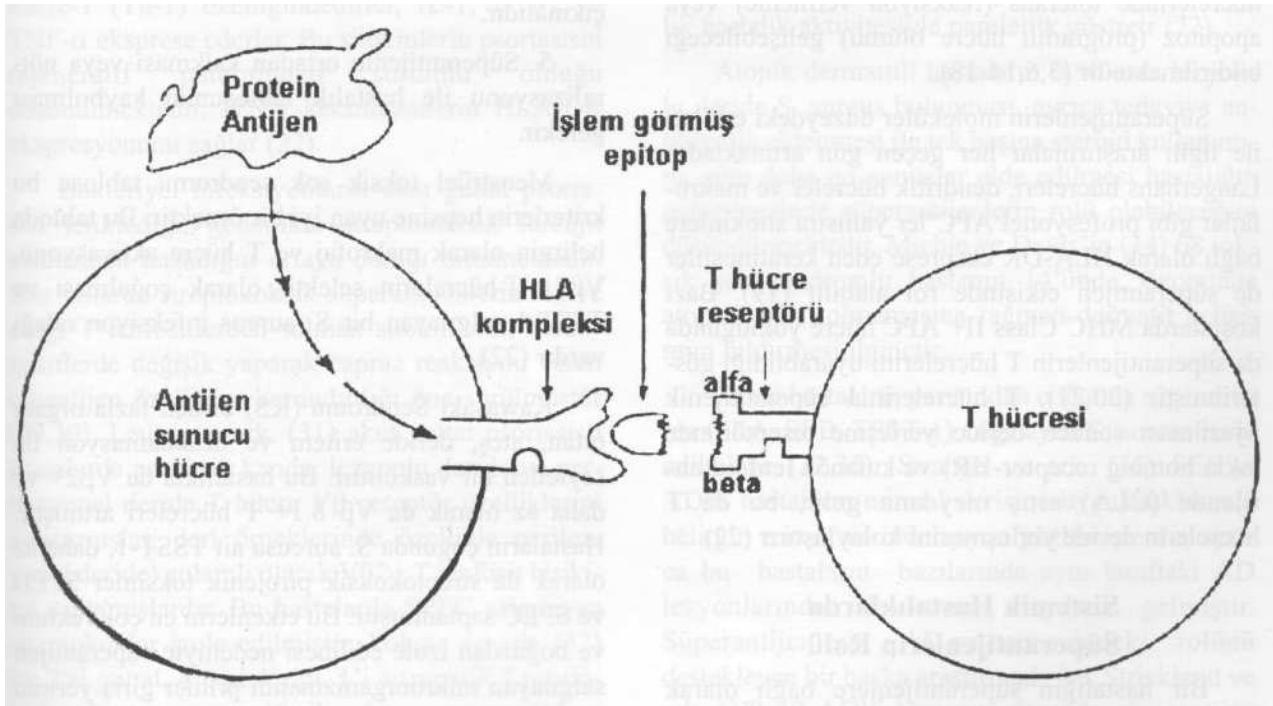
lanan kadınlarda hastalık tablosuna yol açar (7,8). Bu enterotoksinlerle genetik olarak ilişkisi olmayan başka stafilokoksik ve streptokoksik proteinler vardır: Stafilokoksik epidermolitik toksinler, streptokoksik eritrojenik toksin B ve streptokoksik M protein (6,9).

Kemiricilerde patojen olan Mycoplasma arthritidis süperantijeni (10) ve fare meme tümör virusunun (MMTV) farklı suşlarına ait değişik retroviral süperantijenler tanımlanmıştır (6).

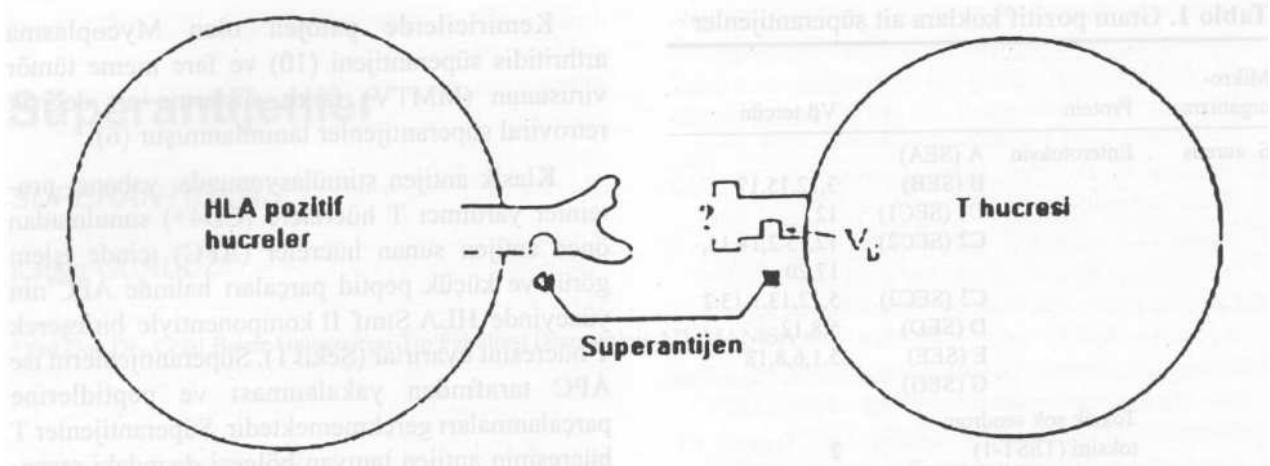
Klasik antijen stimülasyonunda, yabancı proteinler yardımcı T hücelere (CD4+) sunulmadan önce antijen sunan hüceler (APC) içinde işlem görür ve küçük peptid parçaları halinde APC'nin yüzeyinde HLA Sınıf II komponentiyle birleşerek T hücelerini uyarırlar (Şekil 1). Süperantijenlerin ise APC tarafından yakalanması ve peptidlerine parçalanmaları gerekmemektedir. Süperantijenler T hücelerinin antijen tanıyan bölgesi dışındaki reseptörlerle etkileşerek CD4+, CD8+ ve bazı gamma delta + T hücelerini çok güçlü bir şekilde uyarırlar (Şekil 2). Bu reseptör genellikle T hücre yüzeyinde beta zincirinin değişken kısmıdır (Vβ).

İnsanlarda 20-30 adet Vβ fenotipi tanımlanmıştır ve farklı süperantijenler farklı Vβ gruplarıyla etkileşirler (3, 11-13).

Süperantijenlerin etki mekanizmalarıyla ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür: Birincisi, stafilokoksik toksik şok sendromu'nda olduğu gibi T hücelerin yoğun aktivasyonu ile aşırı sitokin (TNF α-β, IFNγ, IL-2, IL-4, IL-10) salınımı sonu-



**Şekil 1.** Klasik antijen reaksiyonunda protein antijen sunan hücre içinde işlem görür ve antijenik özellik taşıyan epitop T hücre reseptöründeki spesifik bölge ile birleşir.



**Şekil 2.** Süperantijen T hücre reseptöründeki beta zincirinin değişken kısmı (Vβ) ile etkileşerek T hücrelerini uyarır.

cu ortaya çıkan, ateş-hipotansiyon ile seyreden, akut fulminan fakat geçici bir tablodur. İkincisi süperantijenlerin otoimmün olayları başlatmalarıyla ilgilidir. T hücre uyarılması antijen spesifikliğinden çok Vβ tipine dayandığı için, konağın kendi epitoplari ile çapraz reaksiyona girebilir ve inflamatuvar yanıt ortaya çıkabilir. Romatoid artrit ve psoriasisde bu mekanizmanın rol alabileceği öne sürülmektedir. Son hipotezde ise, süperantijenlerin submaksimal veya yetersiz uyarısı sonucunda T hücrelerinde tolerans (reaksiyon vermeme) veya apopitoz (programlı hücre ölümü) gelişebileceği bildirilmektedir (3,6,14-18).

Süperantijenlerin moleküler düzeydeki etkileri ile ilgili araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi profesyonel APC'ler yanısıra sitokinlere bağlı olarak HLA-DR eksprese eden keratinositler de süperantijen etkisinde rol alabilir (19). Bazı koşullarda MHC Class II+ APC hücre yokluğunda da süperantijenlerin T hücrelerini uyarabildiği gösterilmiştir (20,21). T hücrelerinin süperantijenik uyarılması sonucu deride yerleşme reseptöründe (skin homing receptor-HR) ve kutanöz lenfoid antijende (CLA) artış meydana gelir, bu da T hücrelerin deride yerleşmesini kolaylaştırır (22).

### **Sistemik Hastalıklarda Süperantijenlerin Rolü**

Bir hastalığın süperantijenlere bağlı olarak geliştiğinin söylenebilmesi için aşağıdaki kriterlere uyması gerekir (22):

1. Hastalık T hücre ve makrofaj/monosit aktivasyonu ile ilgili olmalıdır.
2. Vβ-spesifik T hücrelerin aktivasyonu ile hastalık alevlenmelidir.
3. Vβ-spesifik T hücre aktivasyonuna neden olan süperantijeni üreten mikroorganizmanın izolasyonu gerekir.
4. Deneysel hayvan veya insan modelinde süperantijenle in vivo karşılaşmada hastalık ortaya çıkmalıdır.
5. Süperantijenin ortadan kalkması veya nötralizasyonu ile hastalık tablosunun kaybolması gerekir.

Menstrüel toksik şok sendromu tablosu bu kriterlerin hepsine uyan iyi bir örnektir. Bu tabloda belirgin olarak makrofaj ve T hücre aktivasyonu, Vβ2+ T hücrelerin selektif olarak çoğalması ve TSST-1 salgılayan bir *S. aureus* infeksiyon odağı vardır (22).

Kawasaki Sendromu (KS) birden fazla organı tutan, ateş, deride eritem ve deskuamasyon ile seyreden bir vaskülitir. Bu hastalıkta da Vβ2+ ve daha az olarak da Vβ 8.1+ T hücreleri artmıştır. Hastaların çoğunda *S. aureus* ait TSST-1, daha az olarak da streptokoksik pirojenik toksinler SPEB ve SPEC saptanmıştır. Bu etkenlerin en çok rektum ve boğazdan izole edilmesi nedeniyle süperantijen salgılayan mikroorganizmanın primer giriş yerinin gastrointestinal traktus olduğu bildirilmiştir (22-24).

Romatooid artrit, Sjögren Sendromu gibi otoimmün hastalıklarda da süperantijenlerin rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır (25).

Süperantijenlerin lenfoproliferatif hastalıklar-daki rolü de araştırılmıştır. Tokura ve ark. (26,27) derinin T hücreli lenfoma (CTCL) hücrelerinin eksfoliatif toksin ve TSST-1'e reaksiyon verdiğini, derinin S. aureus ile kolonizasyonunun hastalığın aktivitesini etkilediğini bildirmişlerdir. Ayrıca B hücreli lenfomalarda da süperantijenlerin rolü olabileceği öne sürülmüştür (28).

### Süperantijenlerin Deri Hastalıklarındaki Rolü

Psoriasis, atopik dermatit, seboreik dermatit ve numuler ekzema gibi inflamatuvar hastalıklarda bakteriyel infeksiyonların rolü vardır ve genellikle antibiyotik tedavisine iyi yanıt alınır. Son yıllarda özellikle psoriasis ve atopik dermatit patogenezinde süperantijenlerin rolü olabileceğine dair çalışmalar artmıştır (22).

#### Psoriasis

Psoriasis patogenezinde T hücre aktivasyonunun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Psoriasis lezyonlarındaki T hücreler yardımcı T hücre-1 (Th-1) özelliğindedirler, IL-1, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  eksprese ederler. Bu sitokinlerin psoriasisın rejeneratif paterninden sorumlu olduğu düşünülmektedir. IFN- $\gamma$  keratinositlerin HLA-DR ekspresyonunu sağlar (22).

Bakteriyel infeksiyonların akut guttat psoriasisı tetiklediği, genellikle streptokoksik farenjit sonrasında hastalığın ortaya çıktığı bilinmektedir. Son yıllarda streptokoksik süperantijenlerin aktive ettiği T lenfositlerden salınan sitokinlerin, keratinositlerde değişik yaparak çapraz reaksiyon veren otoantijen özelliğini kazandırdığı öne sürülmüştür (29,30). Leung ve ark. (31) akut guttat psoriasisli hastalarda periferik kanda, lezyonlu deride ve perilezyonel deride T hücre V $\beta$  reseptör özelliklerini araştırmışlar, deri örneklerinde özellikle perilezyonel deride) anlamlı olarak V $\beta$ 2+ T lenfosit birikimi saptamışlardır. Bu hastalarda SPEC salgılayan streptokoklar izole edilmiştir. Yokote ve ark. (32) ise 2'si guttat, 4'ü plak tipi, 1'i artropatik 7 psoriasisli hastanın periferik kan mononükleer hücrelerindeki V $\beta$ 2 ve V $\beta$ 3 pozitifliğini normal

kontrollerden farklı bulmamışlar, fakat bu hücrelerin SEB ve TSST-1'e karşı proliferasyonunun anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Kronik plak tipi psoriasis ile süperantijen ilişkisi akut guttat psoriasisdeki kadar net gösterilememiştir. Bununla birlikte akut guttat psoriasisli olguların yaklaşık %70'inin kronik plak tipine dönüştüğü bilinmektedir. Burada yukarıda belirtildiği gibi keratinositlerin otoantijen özelliği kazanması ve otoreaktif T lenfositlerin uyarılması söz konusu olabilir (22).

Sayama ve ark. (33) kronik plak tipi psoriasis olan 100 hastanın lezyonlu, lezyonsuz derisinde ve boğaz örneğinde eksfoliatif toksin, SEB ve TSST-1 üreten S. aureus araştırmış ve çok az olguda pozitif (sırasıyla 5, 4 ve 9) bulmuştur. Yazarlar süperantijenlerin psoriasisı tetikleyebileceğini fakat hastalık aktivitesinin devamından sorumlu olmadığını öne sürmüşlerdir.

#### Atopik dermatit

Kronik inflamatuvar bir dermatoz olan atopik dermatitte de (AD) lenfosit ve monositlerin lokal infiltrasyonu söz konusudur. Hastalıkta hem hücre sel hem humoral yanıt gözlenir. Olguların yaklaşık %80'inde serum IgE düzeyi yükselir ve bu yükseklik hastalık aktivitesiyle paralellik gösterir (22).

Atopik dermatitli hastaların %90'ında lezyonlu deride S. aureus bulunması, ayrıca tedaviye antibiyotik eklenmesi ile tek başına steroid kullanımına göre daha iyi sonuçlar elde edilmesi hastalığın patogenezinde süperantijenlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Michie ve Davis'in (34) 68 toksik şok sendromlu hastanın 14'ünde, öncesinde atopi öyküsü olmamasına rağmen dermatit gelişimini bildirmesi ilginçtir.

AD'li hastaların yarısından çoğunda süperantijen (SEA, SEB, TSST-1) salgılayan S. aureus izole edilmiştir (22,35). Strange ve ark. (36) SEB'yi AD'li hastaların normal derisine uyguladıklarında belirgin eritem ve indurasyon gözlemişlerdir, ayrıca bu hastaların bazılarında aynı taraftaki AD lezyonlarında alevlenme meydana gelmiştir. Süperantijenlerin AD patogenezindeki rolünü destekleyen bir başka araştırmada ise, Strickland ve ark. (37) 12 AD'li hastanın altısında süperantijen salgılayan S. aureus izole etmişler ve bu hastaların

tümünde V $\beta$  uyarılması ile T lenfositlerin deride yerleşme reseptörü olan HR ve CLA'da artış saptanmıştır.

Şiddetli AD lezyonlarının tedavisinde foto(kemo)terapi uygulanmaktadır. Bu tedavinin S. aureus üzerinde bakteriyostatik etkisi olduğu ve süperantijen üretimini baskıladığı gösterilmiştir (38).

AD'in akut deri lezyonlarında yardımcı T hücre-2 (Th-2) fenotipine uyan sitokinler gözlenir, IL-4 ve IL-5 düzeyleri yüksektir. Kronik lezyonlarda ise IFN- $\gamma$  ekspresyonu da artmıştır. Kronik lezyonlarda belirgin olarak bulunan monosit ve makrofajlar yüksek oranda GM-CSF ve IL-10 ekspresyon ederler. Son çalışmalarda süperantijenlerin GM-CSF'yi uyararak monositlerin apoptozunu azalttığı bildirilmiştir (22).

Süperantijenlerin AD'teki etkisiyle ilgili birkaç mekanizma öne sürülebilir. Birincisi, doğrudan Langerhans hücreleri, makrofajlar, dermal dendritik hücreler ya da keratinositlerin uyarılması ile TNF- $\alpha$  veya IL-1 $\alpha$  salınımı ve deriye lökositlerin kemotaksisi olabilir. İkinci olarak V $\beta$  reseptörü ile bağlanarak T hücre proliferasyonu ve sitokin salınımı ile inflamasyona neden olabilirler. Ayrıca AD'te süperantijenlerin spesifik antijen gibi davranarak T hücrelerini uyardıkları ve süperantijenlere karşı spesifik IgE oluştuğu gösterilmiştir (22,39).

### **Derinin inflamasyonunda diğer bakteriyel toksinlerin rolü**

AD'li ve psoriasisli hastaların derilerinden izole edilen, süperantijen üretmeyen koagülaz pozitif S. aureusun alfa-toksin salgıladığı saptanmıştır. Bu toksinin keratinositler üzerine sitotoksik etkisi vardır. Alfa-toksin ve stafilokoksik protein A keratinositlerden TNF- $\alpha$  salgılatarak inflamasyonu başlatabilir. TNF- $\alpha$  salınımının psoriasisdeki Koebner reaksiyonunun esas tetikleyicisi olduğu öne sürülmüştür (22).

### **Süperantijenlerin Deri Hastalıklarının Tedavisine Katkıları**

AD ve guttat psoriasisde sistemik antibiyotik kullanımının ve yine AD'te tedaviye topikal antibiyotik eklenmesinin yararlı olduğu bilinmektedir. Derinin nemlendirilmesiyle bariyer fonksiyonlarının korunması, yüzeydeki bakterilerin invazyo-

nunun azalmasına ve kaşıntı/kaşıma döngüsünün bozularak inflamasyonun azalmasına olanak sağlar.

Toksik şok sendromu ve Kawasaki Sendromu'nun tedavisinde kullanılan intravenöz immunoglobulin (IVIG), yüksek titrelerde stafilokoksik ve streptokoksik süperantijenlere karşı antikorlar içerir (40). Şiddetli AD'li olgularda IVIG'in yararlı olduğu bildirilmiştir (22).

Süperantijenik özellik taşımayan fakat bakteriyel toksinlerin etkisini nötralize eden antikorlar oluşturacak mutant aşılardan geliştirilebileceği düşünülebilir. Fakat stafilokoksik ve streptokoksik süperantijenlerin çok çeşitli olduğu düşünüldüğünde, pek pratik görünmemektedir (22).

Gelecekte süperantijenlerin tetiklediği immun yanıtlar daha iyi anlaşıldıkça, daha etkili tedavi yöntemleri geliştirilebilir.

### **KAYNAKLAR**

1. Skov L, Baadsgaard O. Superantigens. Do they have a role in skin diseases? Arch Dermatol 1995; 131:829-32.
2. Schlievert PM. Searching for superantigens. Immunol Invest 1997; 26:283-90.
3. Rosen H. Superantigens. Int J Dermatol 1997; 36:14-6.
4. Drake GG, Kotzin BL. Superantigens: biology, immunology, and potential role in disease. J Clin Immunol 1992; 12:149-62.
5. Irwin MJ, Gascoigne NR. Interplay between superantigens and the immune system. J Leukoc Biol 1993; 54:495-503.
6. Fleischer B. Superantigens. APMIS 1994; 102:3-12.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 304.
8. Gülmezoğlu E. Mikrobiyol Bul 1993; 27:164-70.
9. Schlievert PM. Role of superantigens in human disease. J Infect Dis 1993; 167:997-1002.
10. Mathes M, Schrezenmeier H, Homfeld J et al. Clonal analysis of human T cell activation by the mycoplasma arthritis mitogen. Eur J Immunol 1988; 18:1733-37.
11. Kocaayan N, Gürbüz O. Süperantijenler. TÜRKDERM 1997; 31:155-8.
12. Fleischer B. Superantigens produced by infectious pathogens: molecular mechanism of action and biological significance. Int J Clin Lab Res 1994; 24:193-7.
13. Leung DY, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in skin disease. J Invest Dermatol 1995; 105 (1 Suppl):37-42.
14. Schafer R, Sheil JM. Superantigens and their role in infectious disease. Adv Pediatr Infect Dis 1995; 10:369-90.
15. Acha-Orbea H. Bacterial and viral superantigens: roles in

- autoimmunity? *Ann Rheum Dis* 1993; 52 Suppl 1:6-16.
16. Stevens DL. Superantigens: their role in infectious diseases. *Immunol Invest* 1997; 26:275-81.
  17. Kotzin BI, Leung DY, Kappler J, Marrack P. Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Immunol* 1993; 54:99-166.
  18. Miethke T, Wahl C, Heeg K, Wagner H. Superantigens: the paradox of T cell activation versus inactivation. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106:3-7.
  19. Strange P, Skov L, Baadsgaard O. Interferon gamma-treated keratinocytes activate T cells in the presence of superantigens: involvement of major histocompatibility complex class II molecules. *J Invest Dermatol* 1994; 102:150-4.
  20. Kotb M, Watanabe-Ohnishi R, Aelion J et al. Presevation of the specificity of superantigen to T-cell receptor V $\beta$  elements in the absence of MHC class II molecules. *Cell Immunol* 1993; 152:348-57.
  21. Haffner AC, Zepter K, Elmetts CA. Major histocompatibility complex class I molecule serves as a ligand for presentation of the superantigen staphylococcal enterotoxin B to T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:3037-42.
  22. Leung DY, Hauk P, Strickland I et al. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 1998; 139:17-29.
  23. Fischer P, Uttenreuther-Fischer MM, Gaedicke G. Superantigens in the aetiology of Kawasaki disease. *The Lancet* 1996; 348:202.
  24. Leung DY, Meissner HC, Fulton DR et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993; 342:1385-8.
  25. Youinou P, Saraux A, Le Goff P, Le Corre R. Superantigens in autoimmune disease. *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62: 591-7.
  26. Tokura Y, Heald PW, Yan SI, Edelson RL. Stimulation of cutaneous T-cell lymphoma cells with superantigenic staphylococcal toxins. *J Invest Dermatol* 1992; 98:33-7.
  27. Tokura Y, Yagi H, Ohshima A et al. Cutaneous colonization with staphylococci influences the disease activity of Sezary Syndrome: a potential role for bacterial superantigens. *Br J Dermatol* 1995; 133:6-12.
  28. Amariglio N, Rechavi G. Do superantigens play a role in lymphoproliferation? *Leuk Lymphoma* 1996; 22:237-43.
  29. Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I et al. Psoriasis: a T cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol Today* 1995; 16:145-9.
  30. Leung DY, Walsh P, Giorno R, Norris DA. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1993; 100:225-8.
  31. Leung DY, Travers JB, Giorno R et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J Clin Invest* 1995; 96:2106-12.
  32. Yokote R, Tokura Y, Furukawa F, Takigawa M. Susceptible responsiveness to bacterial superantigens in peripheral blood mononuclear cells from patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1995; 287:443-7.
  33. Sayama K, Midorikawa K, Hanakawa Y et al. Superantigen production by *Staphylococcus aureus* in psoriasis. *Dermatology* 1998; 196:194-8.
  34. Michie CA, Davis T. Atopic dermatitis and staphylococcal superantigens. *Lancet* 1996; 347:324.
  35. Mcfadden JP, Noble WC, Camp RD. Superantigenic exotoxin-secreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. *Br J Dermatol* 1993; 128:631-2.
  36. Strange P, Skov L, Lisby S et al. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 1996; 132:27-33.
  37. Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE et al. Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 112:249-53.
  38. Yoshimura-Mishima M, Akamatsu H, Namura S, Horio T. Suppressive effect of ultraviolet (UVB and PUVA) radiation on superantigen production by *Staphylococcus aureus*. *J Dermatol Sci* 1999; 19:31-6.
  39. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H et al. Prevalance and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(1 Pt 1):119-24.
  40. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T-cells by staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 1993; 91:602-7.