

STAFYLOKOKOVÉ ENTEROTOXINY – SUPERANTIGENY SCHOPNÉ OŠÁLIT IMUNITNÍ SYSTÉM

LUDMILA KARAMONOVÁ, BARBORA HOLUBOVÁ, ANNA JELÍNKOVÁ, JIŘÍ NOVOTNÝ a BARBORA SVOBODOVÁ

Ústav biochemie a mikrobiologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
ludmila.karamonova@vscht.cz

Došlo 25.4.19, přijato 12.8.19.

Klíčová slova: superantigen, enterotoxin, *Staphylococcus aureus*

Obsah

1. Úvod
2. Působení superantigenů na imunitní systém
3. Struktura superantigenů
4. Výskyt superantigenů
 - 4.1. Nerozpustné superantigeny
 - 4.2. Rozpustné superantigeny
 - 4.2.1. Streptokokové pyrogenní toxiny
 - 4.2.2. Mitogeny *Mycoplasma arthritidis*, *Yersinia pseudotuberculosis* a *Pseudomonas aeruginosa*
 - 4.2.3. Enterotoxin *Clostridium perfringens*
5. Superantigeny *Staphylococcus aureus*
 - 5.1. Nomenklatura
 - 5.2. Působení na lidský organismus
 - 5.3. Výhody pro samotné bakterie
 - 5.4. Legislativa a možnosti detekce
6. Závěr

1. Úvod

V červenci 2018 se v Hradci Králové vyskytly desítky případů těžkých zažívacích obtíží způsobených konzumací kebabu v provozovně rychlého občerstvení. Celkem bylo postiženo 82 osob a z toho jich 44 bylo hospitalizováno. První informace o otravě z jídla některé politiky svedla k teorii o cíleném útoku¹. Skutečnost však byla mnohem prozaičtější. Pracovníci Zdravotního ústavu nejprve v odebraných vzorcích pokrmů identifikovali enterotoxin A produkovaný bakteriemi *Staphylococcus aureus*. Následně Národní referenční laboratoř pro stafylokoky CEM (SZÚ, Praha) prokázala klonální shodu enterotoxigenního *S. aureus* izolovaného ze vzorků od pacientů, obsluhujících

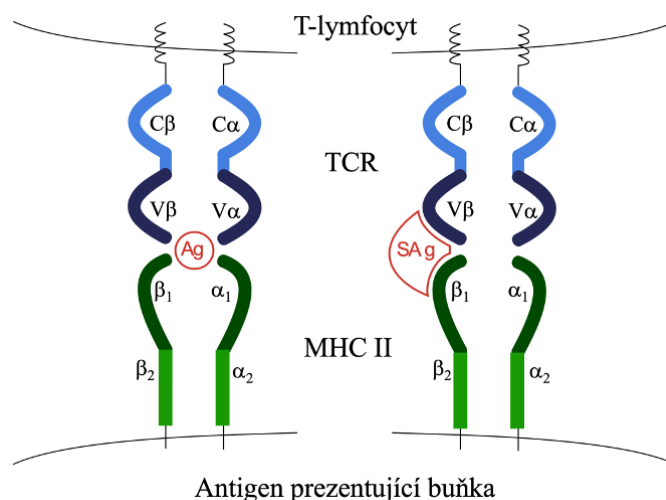
cích pracovníků i z inkriminovaných pokrmů². Bakterie se do pokrmů dostaly pravděpodobně přenosem z drobných poranění rukou někoho z personálu, v surovině následně došlo k jejich pomnožení a k produkci enterotoxinu, který nezničila ani tepelná úprava. Tento bakteriální jed velice krátce po konzumaci vyvolal těžký stav postižení zažívacího traktu s intenzivním zvracením, průjmy a výraznou nevolností. Jak přesně enterotoxiny působí, kde se vyskytují a jak je můžeme detegovat?

2. Působení superantigenů na imunitní systém

Enterotoxiny náleží do velké skupiny superantigenů. Jsou to látky schopné obejít běžné mechanismy, kterými imunitní systém hostitele rozpoznává cizorodé antigenní struktury a reaguje na ně.

Pokud se za běžných okolností setká imunitní systém s antigenem, je antigen pohlcen fagocytujícími buňkami, zpracován ve fagosomu a jeho fragmenty jsou vystaveny na povrch antigen prezentující buňky (APC, z angl. antigen presenting cell) za pomoci glykoproteinů hlavního histokompatibilního systému druhé třídy – MHC II (z angl. major histocompatibility complex). Glykoproteiny MHC II se skládají ze dvou nekovalentně vázaných transmembránových podjednotek α a β , přičemž N-terminální části α_1 a β_1 společně vytvářejí vazebné místo pro antigen. Základní funkcí MHC II je předkládat antigenní fragmenty T-lymfocytům, které se po interakci (a po získání kostimulačních signálů) diferencují na zralé efektorové Th buňky (z angl. T helper cells). Th buňky jsou charakteristické především produkcí řady cytokinů, které mohou aktivovat makrofágy nebo stimulovat tvorbu protilátek B-lymfocyty³. Receptory T-lymfocytů (TCR, z angl. T cell receptor) jsou tvořeny transmembránovými řetězci α a β (v malém množství případů γ a δ). Extracelulární část každého řetězce se skládá z variabilní oblasti (V), konstantní oblasti (C) a stonkového segmentu. Variabilní oblast obou řetězců obsahuje vazebné místo, kterým T-lymfocyt interaguje s komplexem antigenní fragment-MHC II (viz obr. 1). Jednotlivé klony T-lymfocytů se mezi sebou navzájem liší specifitou tohoto místa⁴.

Superantigen je schopný nespecificky aktivovat velké množství T-lymfocytů díky své vazbě na V β doménu TCR a současně i na řetězec MHC II (viz obr. 1). Tímto přemostěním obejde specifické rozpoznání antigenu a následně je tak stimulována celá řada T-lymfocytů s různou antigenní specifitou. Jedná se o tzv. polyklonální aktivaci, při které je stimulováno 5–20 % všech T-lymfocytů⁵, což je v porovnání s 0,01 % T-lymfocytů specificky aktivovaných při běžných imunitních reakcích ohromující množství. Polyklonální aktivace je provázána uvolněním znač-



Obr. 1. Porovnání vazby běžného antigenu (Ag) a superantigenu (SAg) na glykoprotein hlavního histokompatibilního systému II. třídy (MHC II) a receptor T-lymfocytu (TCR); α , β – transmembránové řetězce, V – variabilní oblast, C – konstantní oblast

ného množství cytokinů. Z nich převažují prozánětlivý interleukin 1beta (IL-1 β) a tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α , z angl. tumor necrosis factor) a dále mediátory T-lymfocytů, především interleukin 2 (IL-2) a interferon gamma (IFN- γ). Celý děj bývá někdy také označován jako cytokinová smršť⁶.

3. Struktura superantigenů

V molekule superantigenů byla nalezena dvě hlavní vazebná místa: jedno pro vazbu na V β oblast TCR a druhé na MHC II. Tato druhá vazba je nízkoafinitní, pokud se jedná o interakci s α -řetězcem MHC II, či vysokoafinitní při interakci s β -řetězcem MHC II. Společným strukturním motivem všech superantigenů je rovněž dodekapeptidový úsek, pomocí kterého se vážou na hostitelské epiteliální (případně endoteliální) buňky a kostimulační molekuly CD28 a CD40 buněk imunitního systému^{7,8}. V případě epiteliálních buněk jim tato interakce umožňuje zachycení se na sliznicích gastrointestinálního traktu, odkud přecházejí do krve a krví se dále šíří do celého organismu.

Některé superantigeny obsahují i tzv. cystinovou smyčku, což je úsek 9–19 aminokyselin ohraničený dvěma cysteiny. Přítomnost této smyčky je nutnou podmínkou pro vyvolání zvracení, záleží však i na prostorovém uspořádání tohoto úseku⁹.

4. Výskyt superantigenů

Tvorba superantigenů byla prokázána u různých bakteriálních rodů a u virů¹⁰. V případě bakterií mohou být

superantigeny vázány na membránu nebo být sekretovány z buňky ven do okolního prostředí. A právě na základě rozpustnosti jsou superantigeny rozděleny do dvou velkých skupin.

4.1. Nerozpustné superantigeny

Nerozpustné superantigeny jsou pevně spojeny s povrchem bakteriální buňky. Jedná se tedy o povrchové antigeny. V porovnání s extracelulárními toxiny jich dosud nebylo objeveno mnoho. Příkladem je superantigen *Mycobacterium tuberculosis* (MTS), tvořený původcem tuberkulózy¹¹, nebo superantigen *Yersinia enterocolitica* (YES), produkovaný významným zvířecím a lidským patogenem způsobujícím časté alimentární otravy¹².

Velmi zajímavý je multifunkční membránový M protein tvořený *Streptococcus pyogenes*. Tento hlavní faktor virulence streptokoků skupiny A dokáže nejen zprostředkovat adhezi bakterie na slizniční povrch hostitelského organismu, ale i destruovat C3 konvertasu a tím se vyhnout fagocytóze¹³. Dále pak prostřednictvím receptoru TLR2 (z angl. Toll-like receptor) stimuluje monocyty k produkci velkého množství prozánětlivých cytokinů a v hostitelském organismu tak vyvolává rozsáhlou zánětlivou reakci¹⁴.

4.2. Rozpustné superantigeny

Největšími producenty rozpustných (sekretovaných) superantigenů neboli exotoxinů jsou bakterie rodu *Staphylococcus*, kterým bude věnována zvláštní kapitola, a *Streptococcus*. Klinicky významné jsou ale i superantigeny jiných bakteriálních patogenů.

4.2.1. Streptokokové pyrogenní toxiny

Tvorba rozpustných superantigenů byla pozorována napříč rodem *Streptococcus*, a to zejména u druhů *Streptococcus pyogenes* (streptokok skupiny A), *Streptococcus dysgalactiae* (skupina C) a *Streptococcus equi* (skupina G)¹⁰.

Mezi streptokokové superantigeny jsou řazeny pyrogenní toxiny (SPE, z angl. streptococcal pyrogenic exotoxin), dále mitogenní exotoxin Z (SMEZ, z angl. streptococcal mitogenic exotoxin Z) a streptokokový superantigen (SSA, z angl. streptococcal superantigen)⁶. SPE byly dříve vzhledem k jejich schopnosti vyvolat spálový exantém pojmenovány jako erytrogenní toxiny^{15,16}. Jelikož způsobují i vysokou horečku, jsou v současnosti označovány jako pyrogenní¹⁷. Působení SPE vede až k vyvolání šokového stavu, který může vyústit ve smrt hostitelského organismu¹⁸.

4.2.2. Mitogeny *Mycoplasma arthritidis*, *Yersinia pseudotuberculosis* a *Pseudomonas aeruginosa*

Tvorba superantigenů se strukturou zcela odlišnou od těch streptokokových či stafylokokových byla pozorována u *Mycoplasma arthritidis*, *Yersinia pseudotuberculosis* a *Pseudomonas aeruginosa*.

Mitogen *Mycoplasma arthritidis* (MAM) je tvořen mikroorganismem způsobujícím artritidu u hlodavců a přítomnost jeho genu byla prokázána i v kloubním mazu některých pacientů postižených revmatoidní artritidou¹⁹. Ostatním superantigenům je fylogeneticky i strukturně velmi vzdálen^{20,21}. Na rozdíl od nich je totiž MAM schopen vazby nejen na V β oblast TCR, ale rovněž i na část jeho vazebního místa pro antigen²².

Yersinia pseudotuberculosis tvoří tzv. YPM (z angl. *Y. pseudotuberculosis*-derived mitogen), který má strukturu podobnou proteinům virových kapsid či proteinům ze superrodiny TNF (cit.²³).

Pseudomonas exotoxin A (PE) je nejtoxičtějším faktorem virulence patogenní bakterie *Pseudomonas aeruginosa*. Jedná se o specifický mikrobiální cytotoxin schopný poškodit hostitelskou buňku do té míry, že dojde k její smrti²⁴. Tato molekula je tvořena třemi doménami, z nichž jedna je schopna vázat se na receptor cílové buňky, druhá umožňuje translokaci PE přes buněčnou membránu a třetí vykazuje ADP-ribosyltransferasovou aktivitu²⁵. Právě třetí, enzymově aktivní, část molekuly je po spojení s protilátkou, jejím fragmentem anebo ligandem využívána jako imunotoxin (látka schopná dopravit toxin do nádorových buněk s možností využití při léčbě onkologických onemocnění)^{26,27}.

4.2.3. Enterotoxin *Clostridium perfringens*

Clostridium perfringens, původce plynatého gangrény, produkuje více druhů toxinů. U jednoho z nich, příčiny enterotoxikózy, tzv. CPE (*Clostridium perfringens* enterotoxinu) byly superantigenní vlastnosti rovněž předpokládány²⁸. Tuto hypotézu však pozdější výzkumy nepotvrdily²⁹ a důsledky šokového stavu vyvolaného působením CPE byly přičteny kombinaci různých imunologických mechanismů³⁰. Intenzivní studium struktury CPE bylo později

využito ve zcela odlišné oblasti. Ukázalo se totiž, že adhezivní část jeho molekuly specificky interaguje s proteinem klaudin-4, což je integrální membránový protein těsných spojů epitelii, nadprodukovaný během tvorby karcinomů. Adhezivní doména CPE by tak mohla být využita jako cílený kurýr protinádorových léčiv³¹.

5. Superantigeny *Staphylococcus aureus*

V rámci rodu *Staphylococcus* je největším producentem superantigenů bezesporu *S. aureus*, ačkoli jejich tvorba byla prokázána i u zástupců *S. intermedius*³², *S. epidermidis*³³ či *S. argenteus*³⁴.

S. aureus je grampozitivní, katalasa- a koagulasa-pozitivní, fakultativní aerob, který je součástí normální mikroflóry pokožky a sliznic člověka i jiných živočichů. Zdravého člověka neohrožuje, avšak u jedinců s oslabenou imunitou či při velké dávce virulentního kmene může dojít k infekci. *S. aureus* je schopný způsobit celou řadu onemocnění od relativně neškodných furunkulů a abscesů měkkých tkání až po život ohrožující endokarditidy, nekrotizující (hemoragické) pneumonie, sepse či syndrom toxického šoku⁶. Stafylokokové jsou velmi úspěšnými patogeny, v čemž jim pomáhá celá řada faktorů virulence, a právě superantigeny jsou jedněmi z nich. Jedná se o proteiny o velikosti 22–29 kDa, nezvykle odolné vůči teplotě, působení proteolytických enzymů (pepsinu, trypsinu apod.) či kyselému prostředí (HCl v žaludku). Biologickou aktivitu neztrácí ani po vysušení a následném dlouhodobém skladování³⁵.

Všechny stafylokokové superantigeny jsou kódovány na mobilních genetických elementech, jako jsou plasmidy, profágy a ostrovy patogenity (SaPIs, z angl. *Staphylococcus aureus* pathogenicity islands)³⁶. Geny tak mohou být přenášeny horizontálním transferem nejen v rámci *Staphylococcus aureus*, ale i na jiné druhy stafylokoků³³.

5.1. Nomenklatura

Mezi superantigeny *S. aureus* patří toxin syndromu toxického šoku (TSST-1, z angl. toxic shock syndrome toxin-1) a stafylokokové enterotoxiny (SE). SE jsou dále děleny na klasické enterotoxiny (SEA-SEE), nové typy stafylokokových enterotoxinů (SEG-SEI, SEK-SET) a jim podobné toxiny (SEI, z angl. staphylococcal enterotoxin-like toxin), jako jsou SEII, SEIU, SEIV, SEIX a SEIY (cit.³⁷).

Je třeba zdůraznit, že označení SEF či SEIF se nepoužívá, neboť tento toxin byl přejmenován na TSST-1 a zároveň byl vyčleněn ze skupiny SE. Označení I mu bylo přiděleno s ohledem na možné budoucí objevy jeho strukturálních variant, které by pak dostaly označení TSST-2 atd. Dosud se však žádné jiné varianty TSST-1 humánního původu nevyskytly.

Protože v posledních letech docházelo ke značným nesrovnalostem v pojmenovávání SE, zavedla Mezinárodní komise pro nomenklaturu stafylokokových superantige-

nů jasná pravidla³⁸. Podle nich mohou být stafylokokovými enterotoxiny (SE) nazývány pouze toxiny schopné po perorálním podání vyvolat zvracení u primátů. Ostatní příbuzné toxiny, u kterých emetická aktivita prokázána nebyla, nebo na ni nebyly testovány, mají být označovány jako stafylokokovým enterotoxinům podobné toxiny (SEL). Pro větší přehlednost mají být SEL označovány v pořadí, ve kterém byly objeveny. Po prokázání emetické aktivity budou přejmenovány na příslušné SE. Tímto způsobem je po vyřazení SEF možno pojmenovat 25 toxinů (SEA-SEZ), další objevené toxiny by měly být označovány numericky počínaje SE26.

Enterotoxiny lišící se od již popsáných SE v méně než 10 % sekvence jsou pouze jejich subtypem a jsou označovány číslem následujícím po písmenném označení stávajícího enterotoxinu (např. SEC1, SEC2, SEC3 atd.). U nově objevených enterotoxinů označovaných SE26 a výše budou čísla jednotlivých subtypů oddělena pomlčkou (např. SE26-1, SE26-2 atd.). Pokud jde o výskyt jedinečných vlastností vzájemně se na stafylokokový enterotoxin izolovaný pouze z jednoho typu hostitele, lze dle uvážení uvádět i původ izolátu (hostitele) např. SEC4-bovine. Toxiny, které jsou příbuzné k SE, ale nevykazují vlastnosti superantigenů ani emetickou aktivitu, by měly být označovány jako stafylokokovým superantigenům podobné toxiny (SSL, z angl. staphylococcal superantigen-like toxins). Navíc, pokud je identifikován pouze nový gen nebo jeho část, ale nebyla potvrzena jeho exprese, nemůže být jeho domnělý produkt zařazen do oficiální nomenklatury. Označení získá pouze protein po ověřené produkci a po řádné charakterizaci³⁸.

5.2. Působení na lidský organismus

Superantigeny vyvolávají silnou systémovou obrannou reakci organismu, při které je aktivováno obrovské množství imunitních buněk bez ohledu na antigenní specifitu, a zároveň tlumí adaptivní imunitu doprovázenou tvorbou protilátek.

TSST-1, podobně jako některé enterotoxiny³⁹, je příčinou syndromu toxického šoku, který se může rozvinout po pomnožení toxinogenního kmene *S. aureus* v organismu. Podle lokalizace infekčního ložiska je rozlišována menstruaální forma syndromu spojená s používáním vaginálních tamponů a forma nemenstruaální při stafylokokové infekci v jiné oblasti⁴⁰ (např. operační ráně, abscesu, plicích apod.). Po průniku do krevního oběhu působí TSST-1 systémový zánět bez bakteriémie⁴¹, který může následně přejít až do šokového stavu. Jedná se o multisystémové onemocnění s rychlým počátkem, vysokou horečkou, nízkým krevním tlakem až závratěmi a vyrážkou s následným olupováním kůže⁴². Vzhledem k chybějící cystinové smyčce nevykazuje TSST-1 emetickou aktivitu.

Naopak silné zvracení doprovázené průjmami, bolestmi v břišní dutině, závratěmi, třesem, celkovou slabostí a někdy i horečkami je charakteristické pro otravy z jídla způsobené požitím potravin kontaminované stafylokokovými enterotoxiny. Nejčastějšími původci alimentárních intoxi-

kací jsou klasické SEA-SEE (cit.⁴³).

Podle některých teorií jsou stafylokokové superantigeny navíc zodpovědné i za vznik určitých autoimunitních chorob a rovněž se podílejí na rozvoji, šíření a reaktivaci střevních zánětlivých onemocnění, jako jsou Crohnova choroba či ulcerózní kolitida, které byly dosud považovány za idiopatické⁴⁴.

Pokud dojde k současné nákaze gramnegativními bakteriemi, zvyšují superantigeny citlivost k endotoxinu⁴⁵, který je součástí jejich vnější membrány.

5.3. Výhody pro samotné bakterie

Výhod, které přináší tvorba enterotoxinů samotným bakteriím, je hned několik. Po polyklonální aktivaci T-lymfocytů a uvolnění značného množství IFN- γ dochází k potlačení tvorby protilátek a tím zároveň i ke snížení aktivity komplementové kaskády. Nejenže tedy nedochází k opsonizaci patogenů protilátkami a složkami komplementu, ale zároveň je i oslabena chemotaxe imunitních buněk do místa zánětu. Nadprodukce prozánětlivého cytokinu TNF vede ke snížení infiltrace infikovaného místa fagocytů⁴⁶. Patogeny jsou navíc díky vlastní produkci cytotoxinů schopny ničit fagocytující buňky, které i přes působení superantigenů do místa zánětu pronikly. Kombinace všech těchto mechanismů usnadňuje patogenům přežití a zvyšuje pravděpodobnost jejich šíření v napadeném hostitelském organismu⁶.

5.4. Legislativa a možnosti detekce

K detekci stafylokokových enterotoxinů mohou být využity buď metody přímé, nebo nepřímé. Z nepřímých se jedná převážně o molekulárně-biologické techniky, které jsou založeny na detekci genů zodpovědných za tvorbu toxinů. Tyto metody tedy nestanovují ve vzorku přímo enterotoxin, ale pouze jeho původce (toxinogenní *S. aureus*). Nejvíce jsou využívány různé modifikace PCR^{47–49} nebo DNA čipy⁵⁰. I když jsou tyto metody relativně rychlé, specifické a citlivé, mají přece jen svá úskalí. *S. aureus* totiž může být ve vzorku přítomen, mít geny pro tvorbu enterotoxinů, ale enterotoxin nemusí produkovat, což vede k falešně pozitivním výsledkům. Naopak falešně negativní výsledky můžeme získat u tepelně upravených potravin, ve kterých již byl *S. aureus* eliminován, ale jeho termorezistentní enterotoxin zůstává stále přítomen. I přes svá omezení se tyto metody často používají pro detekci nových enterotoxinů, pro něž zatím nebyly vyvinuty jiné adekvátní metody.

Přímé metody, tedy ty, které stanovují přítomný enterotoxin, jsou založeny na fyzikálně-chemických nebo imunochemických přístupech. Z fyzikálně-chemických metod lze využít kapalinovou chromatografii, která však vyžaduje následnou identifikaci separovaného toxinu jinou např. imunochemickou metodou⁵¹. Nevýhodou tohoto postupu je jeho časová náročnost a pracnost. Kapalinová chromatografie proto bývá častěji spojena s hmotnostní spektrometrií^{52,53}. Vlastní analýze však musí předcházet složité ex-

trakční postupy. Další komplikací je nedostupnost standardů pokrývajících všechny stafylokokové enterotoxiny.

Z imunochemických metod je využívána reverzní pasivní latexová aglutinace (RPLA)^{54,55}, Western blot⁵⁶, enzymová imunoanalýza na pevné fázi (ELISA, z angl. enzyme-linked immunosorbent assay)⁵⁷ a její modifikace ELFA (z angl. enzyme-linked fluorescent assay)⁵⁸ nebo imunochromatografický test^{59,60}. Ačkoli jsou imunochemické metody citlivé a velmi využívané (na jejich principu je založena řada komerčních testů), vyžadují přípravu specifických protilátek pro každý toxin, což může být u nově objevených toxinů značně časově náročné.

Podle nařízení Komise (ES) č. 2073/2005 o mikrobiologických kritériích pro potraviny (s platností v ČR od 1. 1. 2006) mohou být v potravinách bakterie *S. aureus* obsaženy pouze v maximálním množství 10^1 – 10^5 KTJ g⁻¹ (kolonie tvořících jednotek) v závislosti na druhu potraviny. Jsou-li počty kolonií *S. aureus* vyšší než 10^5 KTJ g⁻¹, což je množství, při kterém již dochází k produkci toxinů, musí být vzorek vyšetřen také na SE. Ty nesmí být v potravine přítomny vůbec. Pokud jsou SE nalezeny, byt' jen v jednom z pěti testovaných vzorků (každém o hmotnosti 25 g), je výrobek považován za nevyhovující⁶¹. Referenční screeningová metoda pro detekci stafylokokových enterotoxinů je specifikována v ČSN EN ISO 19020 (560111) platné od 1. 4. 2018 (cit.⁶²). Metoda sestává z extrakce toxinů s následným dialyzačním zakoncentrováním a imunoenzymovou detekcí s využitím komerčního kitu. Týká se však pouze stanovení nejčastěji se vyskytujících klasických enterotoxinů SEA-SEE. Na ostatní enterotoxiny, i přes jejich schopnost vyvolat onemocnění, se metoda bohužel nevztahuje.

Toxiny bakterie *S. aureus* jsou také zmíněny ve Vyhlášce č. 474/2002 Sb., zákona č. 281/2002 Sb., která hovoří o opatřeních týkajících se zákazu biologických a toxinových zbraní⁶³. Stafylokokové enterotoxiny a TSST-1 jsou zde uvedeny jako vysoce rizikové toxiny, které jsou pod přísným legislativním dohledem.

6. Závěr

Stafylokokové enterotoxikózy patří celosvětově mezi nejčastější alimentární intoxikace. Po propuknutí epidemie může počet nakažených dosahovat i několika stovek či tisíců (cit.³⁵). Většina postižených se sice během několika dnů zotaví bez dalších následků, pro jedince s oslabenou imunitou, seniory či malé děti, kterým se nedostane potřebného ošetření, může být ovšem stafylokoková enterotoxikóza fatální. Obsah stafylokokových enterotoxinů v rizikových potravinách je proto třeba stále sledovat a zároveň je nutné vylepšovat metody potřebné k jejich detekci.

Seznam zkratk

ADP	adenosindifosfát
APC	antigen prezentující buňka

CEM	Centrum epidemiologie a mikrobiologie
CPE	<i>Clostridium perfringens</i> enterotoxin
ELFA	enzymová fluorescenční imunoanalýza na pevné fázi
ELISA	enzymová imunoanalýza na pevné fázi
ES	Evropské společenství
IFN	interferon
IL	interleukin
KTJ	kolonii tvořící jednotka
MAM	mitogen <i>Mycoplasma arthritidis</i>
MHC II	hlavní histokompatibilní systém II. třídy
MTS	superantigen <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
PE	<i>Pseudomonas</i> exotoxin A
RPLA	reverzní pasivní latexová aglutinace
SaPis	ostrovy patogenity <i>Staphylococcus aureus</i>
SE	stafylokokový enterotoxin
SEI	stafylokokovým enterotoxinům podobný toxin
SMEZ	streptokokový mitogenní exotoxin Z
SPE	streptokokový pyrogenní exotoxin
SSA	streptokokový superantigen
SSL	stafylokokovým superantigenům podobný toxin
SZÚ	Státní zdravotní ústav
TCR	receptor T-lymfocytů
TLR	receptor podobný Toll
TNF	tumor nekrotizující faktor
TSST	toxin syndromu toxického šoku
YES	superantigen <i>Yersinia enterocolitica</i>
YPM	mitogen <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

Tato práce byla podpořena Ministerstvem zemědělství České republiky, Národní agenturou pro zemědělský výzkum, projektem QJ1210300 – Systémy jistění kvality a bezpečnosti mléčárenských výrobků vhodnými metodami aplikovatelnými v praxi (2012-2016, MZE/QJ), v programu QJ – Komplexní udržitelné systémy v zemědělství 2012–2018 „KUS“ (2012-2018).

LITERATURA

1. http://www.idnes.cz/zpravy/domaci/otrava-kralovehradecka-kraj-rychle-obcerstveni-zdenek-ondracek-poslanec-kscm.A180606_131803_domaci_bja, staženo 16. 4. 2019.
2. Kučerová K., Beranová E.: Zprávy CEM (SZÚ, Praha), 27, 211 (2018).
3. Wilson I. A., Garcia K. C.: Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 839 (1997).
4. Hořejší V., Bartůňková J., Brdička T., Špišek R.: *Základy imunologie*, 6. vyd. TRITON, Praha 2017.
5. Li H., Llera A., Malchiodi E. L., Mariuzza R. A.: Annu. Rev. Immunol. 17, 435 (1999).
6. Spaulding A. R., Salgado-Pabón W., Kohler P. L., Horswill A. R., Leung D. Y., Schlievert P. M.: Clin. Microbiol. Rev. 26, 422 (2013).
7. Arad G., Levy R., Nasie I., Hillman D., Rotfogel Z., Barash U., Supper E., Shpilka T., Minis A., Kaempfer

- R.: PLoS Biol. 9, e1001149 (2011).
8. Spaulding A. R., Lin Y. C., Merriman J. A., Brosnahan A. J., Peterson M. L., Schlievert P. M.: *Vaccine* 30, 5099 (2012).
 9. Hovde C. J., Marr J. C., Hoffmann M. L., Hackett S. P., Chi Y. I., Crum K. K., Stevens D. L., Stauffacher C. V., Bohach G. A.: *Mol. Microbiol.* 13, 897 (1994).
 10. Proft T., Fraser J. D., v knize: *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]* (Ferretti J. J., Stevens D. L., Fischetti V. A., ed.), kapitola Streptococcal Superantigens: Biological properties and potential role in disease. University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City 2016.
 11. Ohmen J. D., Barnes P. F., Grimm C. L., Bloom B. R., Modlin R. L.: *Immunity* 1, 35 (1994).
 12. Stuart P. M., Munn R. K., DeMoll E., Woodward J. G.: *Hum. Immunol.* 43, 269 (1995).
 13. Perez-Casal J., Caparon M. G., Scott J. R.: *Res. Microbiol.* 143, 549 (1992).
 14. Pählman L. I. a 11 spoluautorů: *J. Immunol.* 177, 1221 (2006).
 15. Stock A. H.: *J. Immunol.* 36, 489 (1939).
 16. Abe J., Forrester J., Nakahara T., Lafferty J. A., Kotzin B. L., Leung D. Y.: *J. Immunol.* 146, 3747 (1991).
 17. Tomai M. A., Schlievert P. M., Kotb M.: *Infect. Immun.* 60, 701 (1992).
 18. Stevens D. L.: *Emerging Infect. Dis.* 1, 69 (1995).
 19. Golmohammadi R., Ataee R. A., Alishiri G. H., Mirnejad R., Mehrabi Tavana A., Esmaili D.: *Iran. J. Microbiol.* 6, 415 (2014).
 20. Cole B. C., Knudtson K. L., Oliphant A., Sawitzke A. D., Pole A., Manohar M., Benson L. S., Ahmed E., Atkin C. L.: *J. Exp. Med.* 183, 1105 (1996).
 21. Luo W., Yu H., Cao Z., Schoeb T. R., Marron M., Dybvig K.: *Infect. Immun.* 76, 4989 (2008).
 22. Hodssev A. S., Choi Y., Spanopoulou E., Posnett D. N.: *J. Exp. Med.* 187, 319 (1998).
 23. Marone G. (ed.): *Superantigens and Superallergens*. Karger, Basel 2007.
 24. Michalska M., Wolf P.: *Front. Microbiol.* 6, 963 (2015).
 25. Wedekind J. E., Trame C. B., Dorywalska M., Koehl P., Raschke T. M., McKee M., FitzGerald D., Collier R. J., McKay D. B.: *J. Mol. Biol.* 314, 823 (2001).
 26. Wolf P., Elsässer-Beile U.: *Int. J. Med. Microbiol.* 299, 161 (2009).
 27. Weidle U. H., Tiefenthaler G., Schiller C., Weiss E. H., Georges G., Brinkmann U.: *Cancer Genom. Proteom.* 11, 25 (2014).
 28. Bowness P.: *J. Exp. Med.* 176, 893 (1992).
 29. Krakauer T., Fleischer B., Stevens D. L., McClane B. A., Stiles B. G.: *Infect. Immun.* 65, 3485 (1997).
 30. Wallace F. M., Mach A. S., Keller A. M., Lindsay J. A.: *Curr. Microbiol.* 38, 96 (1999).
 31. Ebihara C., Kondoh M., Hasuie N., Harada M., Mizuguchi H., Horiguchi Y., Fujii M., Watanabe Y.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 316, 255 (2006).
 32. Khambaty F. M., Bennett R. W., Shah D. B.: *Epidemiol. Infect.* 113, 75 (1994).
 33. Madhusoodanan J. a 13 spoluautorů: *J. Bacteriol.* 193, 1854 (2011).
 34. Wakabayashi Y., Umeda K., Yonogi S., Nakamura H., Yamamoto K., Kumeda Y., Kawatsu K.: *Int. J. Food. Microbiol.* 265, 23 (2018).
 35. Hennekinne J.-A., De Buyser M.-L., Dragacci S.: *FEMS Microbiol. Rev.* 36, 815 (2012).
 36. Alibayov B., Zdenkova K., Sykorova H., Demnerova K.: *J. Microbiol. Methods* 107, 197 (2014).
 37. Ono H. K. a 10 spoluautorů: *Appl. Environ. Microbiol.* 81, 7034 (2015).
 38. Lina G., Bohach G. A., Nair S. P., Hiramatsu K., Jouvin-Marche E., Mariuzza R.: *J. Infect. Dis.* 189, 2334 (2004).
 39. Petráš P., Ryšková L., Machová I., Prášil P.: *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 60, 161 (2011).
 40. Sokolová J., Varbanovová I., Blažková E., Petráš P.: *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 25, 61 (2016).
 41. Asano K., Narita K., Hirose S., Nakane A.: *Med. Microbiol. Immunol.* 207, 297 (2018).
 42. McCormick J. K., Yarwood J. M., Schlievert P. M.: *Annu. Rev. Microbiol.* 55, 77 (2001).
 43. Argudín M. Á., Mendoza M. C., Rodicio M. R.: *Toxins* 2, 1751 (2010).
 44. McKay D. M.: *Trends Immunol.* 22, 497 (2001).
 45. Bohach G. A., Fast D. J., Nelson R. D., Schlievert P. M.: *Crit. Rev. Microbiol.* 17, 251 (1990).
 46. Fast D. J., Schlievert P. M., Nelson R. D.: *J. Immunol.* 140, 949 (1988).
 47. Sharma N. K., Rees C. E., Dodd C. E.: *Appl. Environ. Microbiol.* 66, 1347 (2000).
 48. Klotz M., Opper S., Heeg K., Zimmermann S.: *J. Clin. Microbiol.* 41, 4683 (2003).
 49. Ikeda T., Tamate N., Yamaguchi K., Makino S.: *Appl. Environ. Microbiol.* 71, 2793 (2005).
 50. Merz A., Stephan R., Jöhler S.: *Meat Sci.* 112, 86 (2016).
 51. Balaban N., Rasooly A.: *Int. J. Food Microbiol.* 64, 33 (2001).
 52. Callahan J. H., Shefcheck K. J., Williams T. L., Musser S. M.: *Anal. Chem.* 78, 1789 (2006).
 53. Muratovic A. Z., Hagström T., Rosén J., Granelli K., Hellenäs K. E.: *Toxins* 7, 3637 (2015).
 54. Park C. E., Szabo R.: *Can. J. Microbiol.* 32, 723 (1986).
 55. Rose S. A., Bankes P., Stringer M. F.: *Int. J. Food Microbiol.* 8, 65 (1989).
 56. Rasooly A., Rasooly R. S.: *Int. J. Food Microbiol.* 41, 205 (1998).
 57. Bennett R. W.: *J. Food Protect.* 68, 1264 (2005).
 58. Vernozy-Rozand C., Mazuy-Cruchaudet C., Bavai C., Richard Y.: *Lett. Appl. Microbiol.* 39, 490 (2004).
 59. Rong-Hwa S., Shiao-Shek T., Der-Jiang C., Yao-Wen H.: *Food Chem.* 118, 462 (2010).

60. Wang W., Liu L., Xu L., Kuang H., Zhu J., Xu C.: Part. Part. Syst. Charact. 33, 388 (2016).
61. Nařízení Komise (ES) č. 2073/2005 ze dne 15. listopadu 2005 o mikrobiologických kritériích pro potraviny (listopad 2005).
62. ČSN EN ISO 19020 (560111): Mikrobiologie potravinového řetězce – Horizontální metoda pro imunoenzymatickou detekci stafylokokových enterotoxinů v potravinách (březen 2018).
63. Vyhláška č. 474/2002 Sb., kterou se provádí zákon č. 281/2002 Sb., o některých opatřeních souvisejících se zákazem bakteriologických (biologických) a toxických zbraní a o změně živnostenského zákona (listopad 2002).

L. Karamonová, B. Holubová, A. Jelínková, J. Novotný, and B. Svobodová (*Department of Biochemistry and Microbiology, University of Chemistry and Technology, Prague*): **Staphylococcal Enterotoxins – Superantigens Able to Outsmart the Immune System**

Staphylococcal food poisoning is one of the most common food-borne diseases worldwide. It is caused by the consumption of enterotoxins produced by toxigenic bacteria present in contaminated food. These toxins possess strong emetic and superantigenic activities. The aim of the review is to describe a characteristics of superantigens, their occurrence, and mechanism of action. An overview of methods capable to detect staphylococcal enterotoxins and the current EU legislation is also given.

Keywords: superantigen, enterotoxin, *Staphylococcus aureus*

Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Agriculture of the Czech Republic, by the National Agency for Agriculture Research, by the project QJ1210300 – Protection systems of quality and safety of dairy products by means of suitable methods applicable in practice (2012-2016, MZE/QJ), in the programme QJ – Comprehensive sustainable systems in agriculture 2012–2018 “CSS” (2012-2018).