

## Lectina ligante de manose (MBL): características biológicas e associação com doenças

### *Mannan-binding lectin (MBL): biological characteristics and diseases association*

Elisandra G. Carvalho<sup>1</sup>; Shirley R. R. Utiyama<sup>1</sup>;  
Lorete M. S. Kotze<sup>2</sup>, Iara T. Messias Reason<sup>1</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Fazer levantamento de dados recentes relacionados a aspectos estruturais e biológicos da lectina ligante de manose (MBL), assim como da sua participação na fisiopatogenia de diversas doenças.

**Fonte de dados:** Informações contidas em livros, assim como em periódicos acessados principalmente através do Portal da Capes e Pubmed.

**Síntese dos dados:** A MBL é uma proteína com importante participação no sistema imunológico inato e representa a proteína central da ativação da via das lectinas do complemento. A concentração plasmática da MBL é determinada geneticamente e varia significativamente entre os indivíduos. A MBL reconhece unidades de açúcares como N-acetil-glucosamina, manose, N-acetil-manosamina, fucose e glucose na superfície de microorganismos, possibilitando a interação com vírus, bactérias, leveduras, fungos e protozoários, levando à sua opsonização e fagocitose. Dados recentes mostram que a MBL participa na modulação da inflamação e apoptose ao ligar-se a receptores na superfície de fagócitos. A MBL apresenta papel complexo nas doenças. Sua deficiência tem sido associada a maior susceptibilidade a doenças infecciosas, especialmente por patógenos extracelulares. Por outro lado, altas concentrações de MBL sérica têm sido associadas a infecções por microorganismos intracelulares como *Leishmania spp.* e *M. leprae*. Há evidências que a MBL também tem participação em condições como abortos espontâneos, doenças autoimunes e inflamatórias. A MBL é considerada uma proteína de fase aguda, embora apresente aumentos séricos modestos quando comparada à proteína C reativa (PCR).

**Conclusões:** Estudos evidenciam ao longo dos anos a notável influência da MBL na resposta inata do hospedeiro e sua participação nos diferentes processos inflamatórios e infecciosos, respaldados na perspectiva que representa a terapia de reposição dessa proteína.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2007; 30(5):187-193 lectina ligante de manose, MBL, sistema complemento, imunidade inata.

#### Introdução

Complemento representa um termo coletivo usado para designar um grupo de proteínas que desempenha papel chave no processo de defesa do hospedeiro. Esse compreende um conjunto de mais de 30 proteínas séricas e de membrana que interagem entre si de maneira altamente regulada, constituindo um importante mecanismo efetor da imunidade inata<sup>1,2</sup>.

#### Abstract

**Aims:** The present review aims to show recent findings related to structural and biological features of MBL, and the participation of this protein in the physiopatogeny of several diseases.

**Database:** Information collected from books as well periodics accessed mainly by the Capes Portal and Pubmed.

**Resume:** The mannan-binding lectin (MBL) is a protein with important role in innate immune system and represents the central protein in the activation of the lectin pathway of complement. MBL plasma concentration is genetically determined and varies significantly among individuals. MBL recognizes sugar moieties such as *N*-acetyl-D-glucosamine, mannose, *N*-acetyl-mannosamine, fucose and glucose on the surface of microorganisms, which permits to interact with viruses, bacteria, yeasts, fungi and protozoa, leading to their opsonisation and phagocytosis. Recent evidence shows that MBL may modulate inflammation and apoptosis by binding to receptors on phagocytes. MBL plays a complex role in diseases. While its deficiency has been associated with increased susceptibility to infectious diseases, notably by extracellular pathogens, high concentration of circulating MBL has been associated to infection by intracellular pathogens such as *Leishmania spp.* and *M. leprae*. Evidence has shown that MBL plays also a role in conditions such as spontaneous abortion, autoimmune and inflammatory diseases. MBL is considered an acute phase protein although only exhibits modest increase in serum levels when compared to C-reactive-protein (CRP).

**Conclusions:** Through the years, based in a near future for reposition therapy, the emerging picture of MBL has been elucidating an important role of the protein in the first line host defense as well as in several inflammatory and infectious processes.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2007; 30(5):187-193 mannan-binding lectin, MBL, complement system, innate immunity.

O complemento pode estar envolvido nas doenças humanas de diferentes maneiras. A deficiência de qualquer componente protéico pode levar a padrões anormais de ativação do sistema. Enquanto que a ausência de um dos componentes iniciais das diferentes vias ou dos componentes formadores do complexo lítico de membrana (MAC) pode levar a ativação deficiente, a deficiência dos componentes regulatórios pode causar ativação exacerbada do complemento em local e momento indesejados, incrementando o processo inflamatório<sup>1</sup>.

1. Laboratório de Imunopatologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

2. Serviço de Gastroenterologia, Hospital do Cajuru, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

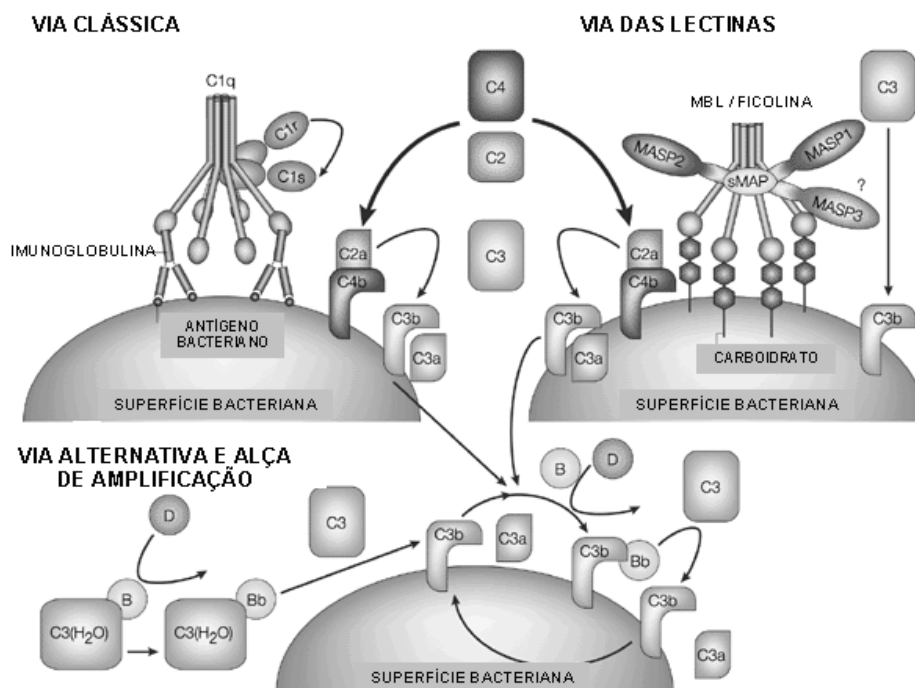
O sistema pode também ser ativado em resposta a estímulos anormais, como microorganismos persistentes, anticorpos contra antígenos próprios ou complexos imunes depositados em tecidos. Nestas doenças infecciosas ou autoimunes, os efeitos inflamatórios ou líticos do complemento podem contribuir significativamente para a patogenia da doença<sup>1,3</sup>.

A ativação do complemento se dá por três vias principais: clássica, alternativa e das lectinas. A lectina ligante de manose (MBL) é um dos componentes centrais da via das lectinas (figura 1). Esta é sintetizada no fígado e pertence à família das colectinas, proteínas cujos domínios lectina aparecem associados a estruturas de colágeno<sup>3</sup>. A

MBL pode interagir diretamente com receptores de colectinas nas células fagocíticas, promovendo a opsonização e fagocitose em processos imunes<sup>4</sup>.

Sabe-se também que a MBL exerce influência na modulação da resposta inflamatória<sup>5</sup>, estimulando a liberação de citocinas por monócitos de maneira dose-dependente<sup>6</sup>. Além disso, evidências recentes demonstraram que a MBL participa da eliminação de células apoptóticas, sinalizando-as para fagocitose. Numerosos estudos mostram que a deficiência da MBL está associada a maior suscetibilidade a doenças infecciosas e autoimunes, podendo influenciar na sua gravidade e curso clínico<sup>6-9</sup>.

Figura 1 – Vias de ativação do sistema complemento



Fonte: adaptado de [www.plab.ku.dk/tcbh/complementpathways.gif](http://www.plab.ku.dk/tcbh/complementpathways.gif)

Ainda a associação da MBL com abortos espontâneos foi demonstrada em população sadia da Escócia e Dinamarca<sup>10</sup>.

A presente revisão foi estruturada a partir de informações contidas em livros, bem como em periódicos acessados principalmente pelo Portal da Capes e Pubmed, e que contemplassem os objetivos propostos na mesma.

**A lectina ligante de manose (MBL)**

A MBL é uma colectina que está envolvida na primeira linha de defesa do hospedeiro contra diferentes microorganismos. A MBL pertence a uma subfamília de proteínas conhecidas como colectinas, cujos membros apresentam domínios de reconhecimento de carboidratos (DRC) associados a estruturas de colágeno<sup>11,12</sup>.

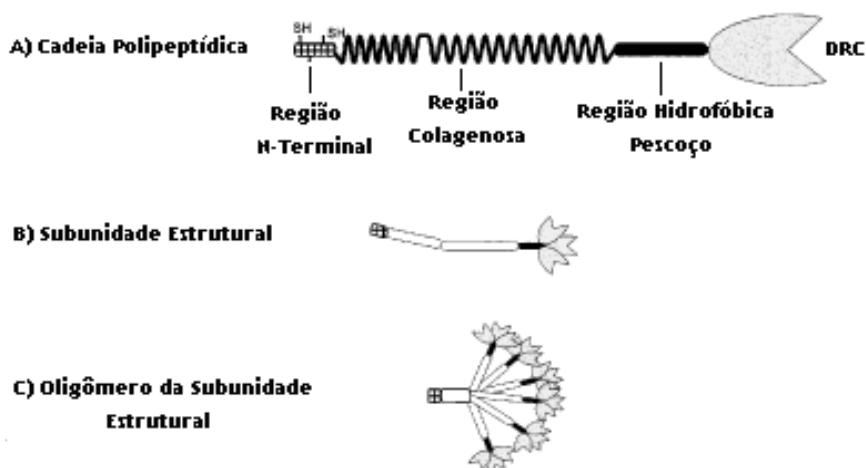
Esta proteína liga-se a grande variedade de açúcares como N-acetil-D-glucosamina, manose, N-acetil-manosamina, fucose e glucose, expressos por diferentes micro-

organismos e estruturas, mediando a fagocitose e a ativação do complemento. Uma vez que pode ligar-se a vários açúcares, a MBL atua efetivamente como um anticorpo universal. Muitos destes açúcares não estão normalmente expostos em superfícies celulares de mamíferos em padrões reconhecíveis pelos domínios de reconhecimento de carboidratos (DRCs) dos multímeros de MBL, o que dificulta a interação com estruturas próprias pela MBL e favorece a interação mais apropriada com superfícies celulares microbianas<sup>4</sup>.

**Estrutura molecular da MBL**

A forma circulante da MBL é constituída por oligômeros estruturados por subunidades que se formam pela associação de três cadeias polipeptídicas idênticas de 32kDa. Cada cadeia polipeptídica é composta por um DRC, uma região hidrofóbica chamada de pescoço, uma região colagenosa e uma região N-terminal rica em cisteína (figura 2).

Figura 2 – Estrutura e organização molecular da lectina ligante de manose



DRC = Domínio de reconhecimento de carboidrato  
 Fonte: Adaptado de PRESANIS, KOJIMA E SIM, 2003

As três cadeias interagem através de suas regiões colagenosas formando uma tripla hélice. A região hidrofóbica de cada cadeia adota uma forma espiralada e os DRC apresentam características de proteínas globulares<sup>12</sup>. O trimero é estabilizado por interações hidrofóbicas e pontes dissulfeto entre as regiões N-terminais ricas em cisteína de cada cadeia e associa-se em oligômeros de duas a seis subunidades formando uma estrutura quaternária com a aparência de um “buquê de tulipas”. A sua estrutura tridimensional é similar à do componente C1q do sistema complemento<sup>11, 13</sup>.

Estudos recentes mostram que aminoácidos altamente conservados nas alças peptídicas externas dos DRCs formam pontes coordenadas com cálcio e os grupos hidroxilas 3 e 4 nos resíduos de açúcares aos quais a MBL se liga. A distância entre os três domínios lectina é cerca de 45Å, o que torna inviável a ligação a uma molécula simples de manose e favorece tal interação com padrões repetitivos de açúcares<sup>14</sup>. Embora a afinidade de cada interação lectina-açúcar seja de apenas 10<sup>-3</sup>M, a oligomerização da MBL permite uma ávida ligação aos carboidratos, dada pela presença de múltiplos sítios que se ligam simultaneamente. Formas com menor grau de polimerização ligam-se menos avidamente aos açúcares, além de apresentarem falhas na ativação do complemento<sup>15</sup>.

A ativação do complemento pela via das lectinas possivelmente envolve a complexação da MBL, por sua região colagenosa, com diferentes proteases denominadas MASP-1, MASP-2, MASP-3 e a proteína de 19KDa sMAP ou MAp19<sup>4, 16, 17</sup>. A MBL liga-se a resíduos de manose e outros açúcares que estão acessíveis e organizados em um padrão o que permite sua adesão a muitos patógenos e/ou superfícies celulares<sup>2</sup> (figura 1).

### Genética e concentração sérica da MBL

Os genes das colectinas humanas estão todos situados no cromossomo 10 (q21-24)<sup>13</sup>. O gene da MBL humana que codifica um produto protéico é chamado de *MBL-2* e compreende 4 exons e 3 íntrons. O exon 1 codifica o peptídeo sinal, a região N-terminal rica em cisteína e parte da região colagenosa, enquanto o exon 2 codifica o restante da região colagenosa. O exon 3 codifica a região hidrofóbica espiralada conhecida como pescoço e o exon 4 o DRC<sup>12</sup>.

Em recém-natos, a concentração da MBL corresponde a 60% da encontrada em adultos<sup>18</sup>. A concentração sérica da

MBL varia significativamente, podendo ocorrer de 0 a 5000ng/ml em indivíduos saudáveis<sup>12, 19</sup>, com aumento de duas a três vezes durante a resposta de fase aguda<sup>20</sup>, embora muito mais lento do que a proteína C-reativa. A variação na concentração é atribuída a mutações no exon 1 do gene *MBL-2* associadas a vários sítios polimórficos da região promotora do gene. Este fato resulta em defeitos na polimerização da molécula levando à deficiência funcional e de expressão da proteína<sup>12, 19</sup>. As mutações estruturais do exon 1 do gene compreendem trocas de bases nos códons 54, 57 e 52 e são denominadas de variantes *B* (GGC por GAC, substituindo glicina por ácido aspártico), *C* (GGA por GAA, substituindo glicina por ácido glutâmico) e *D* (CGT por TGT, substituindo cisteína por arginina), respectivamente. O alelo normal selvagem é chamado de *A*<sup>21, 22</sup>. Indivíduos que são homocigotos (O/O, onde O pode ser B, C ou D) para um alelo mutante produzem MBL em quantidades indetectáveis por ELISA, enquanto os heterocigotos (A/O) para a mutação possuem concentrações séricas significativamente reduzidas quando comparados a indivíduos homocigotos (A/A) para o alelo selvagem<sup>21</sup>.

Os sítios polimórficos da região promotora estão nas posições -550, -221 e +4 do gene *MBL-2* e representam os *loci H/L, X/Y e P/Q* respectivamente<sup>23</sup>. Estes três *loci* estão intimamente ligados e devido ao desequilíbrio da ligação, apenas sete haplótipos (*HYP A, LYQA, LYPA, LXPA, LYPB, LYQC e HYPD*) são comumente encontrados. Destes, o haplótipo *HYP* está associado a concentrações plasmáticas normais e altas de MBL, enquanto concentrações baixas são frequentemente associadas ao haplótipo *LXP*<sup>24</sup>.

### Funções biológicas da MBL

A MBL é um dos mais versáteis componentes do sistema imune inato, apresentando características funcionais análogas à da IgM, IgG e C1q<sup>4</sup>. Há evidências de que a proteína possua pelo menos quatro funções distintas, dentre as quais a ativação do complemento tem sido a melhor estudada<sup>5</sup>. A ativação do complexo MBL/MASP ocorre após a ligação da molécula a resíduos de carboidratos presentes na superfície de diversos microorganismos como leveduras<sup>25</sup>, bactérias<sup>26</sup>, vírus<sup>27, 28</sup> e parasitas<sup>29</sup>. MASP 2 ativada continua a ativar a via clássica, independente de anticorpo<sup>3</sup> (figura 1).

A promoção da opsonização e da fagocitose, independentes de ativação do complemento, representam outra

função da MBL. Embora o mecanismo desta função não tenha sido exatamente elucidado, presume-se que se houver atuação direta da MBL como opsonina, há a interação com receptores específicos para colectinas como cC1qR/calreticulina, C1qRp e CR1, expressos na superfície de células fagocíticas<sup>30</sup>. Entretanto, é possível que a MBL esteja meramente favorecendo a fagocitose pelo reconhecimento de anticorpos e complemento pelos fagócitos.

Estudos recentes têm sugerido a atuação da MBL em processos inflamatórios, pelo estímulo na liberação de citocinas pro-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6. Além disso, recentemente demonstrou-se que a proteína liga-se a células T apoptóticas e neutrófilos polimorfonucleares pelos DCR<sup>6</sup>. A subsequente internalização pelos fagócitos mononucleares parece estar associada ao receptor cC1qR que se liga à MBL pela região colagenosa e ao receptor de  $\alpha_2$ -macroglobulina, CD91, presentes na superfície do fagócito. A interação simultânea destes receptores com a MBL inicia o engolfamento da célula apoptótica por macropinocitose<sup>8</sup>. A figura 3 sumariza as principais atividades biológicas da MBL.

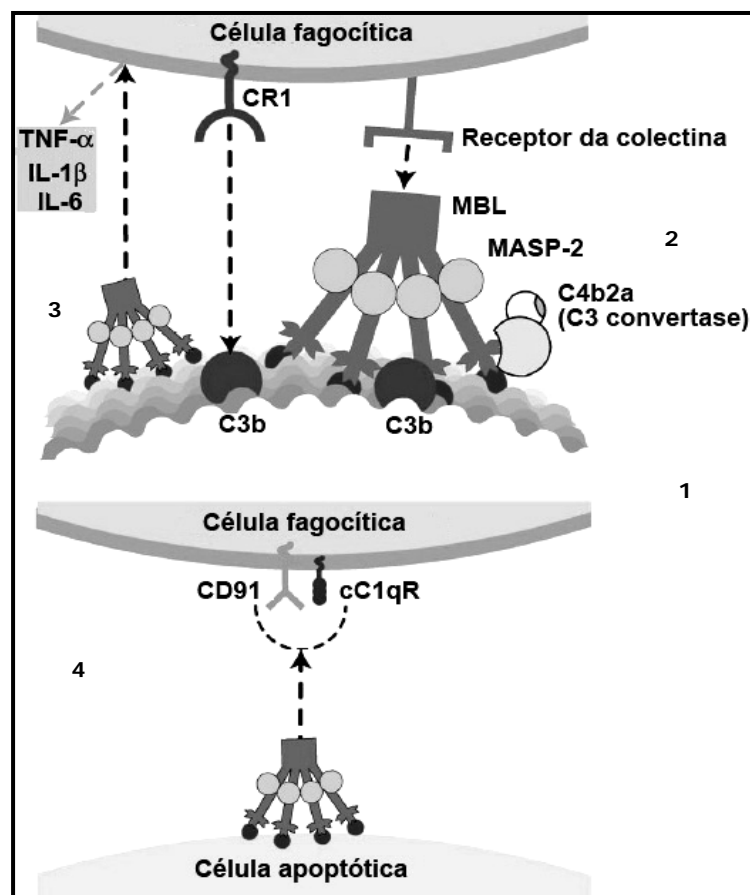
### Papel da MBL em doenças

Em 1989, Super *et al*<sup>31</sup> observaram que a deficiência de MBL no soro de humanos era a base para o defeito na opsonização de microorganismos. Dois anos depois, Turner *et al*<sup>32</sup> demonstraram que baixas concentrações da proteína estavam associadas a infecções recorrentes na infância.

A partir daí, uma grande variedade de doenças tem sido associada à deficiência de MBL, tais como a suscetibilidade aumentada para infecções bacterianas e virais<sup>9</sup>, a aterosclerose<sup>33</sup>, leucemias<sup>34</sup> e até abortos espontâneos<sup>10</sup>. Neste contexto, Dahl *et al*<sup>35</sup> ressaltam aspectos de morbidade e mortalidade associados à deficiência de MBL.

Por outro lado tem-se demonstrado também que altas concentrações de MBL podem favorecer infecções por organismos intracelulares como a *Leishmania* e o *M. Leprae*, que utilizam a opsonização por C3 e seu receptor para entrar na célula do hospedeiro. Assim, mecanismos que diminuam a ativação do complemento podem dificultar a entrada e a consequente disseminação desses patógenos nas células<sup>36, 37</sup>.

Figura 3 – principais funções da MBL



Fonte: Adaptado de Turner *et al*, 2003

Legenda: 1) Ativa o complemento; 2) Promove opsonização e fagocitose; 3) Participa da modulação da inflamação; 4) Participa da remoção de células apoptóticas

Ambrosio & Messias, em 2005<sup>38</sup>, demonstraram que a MBL pode ligar-se a *L. braziliensis* pelo carboidrato específico na superfície do parasita, fornecendo evidências para um mecanismo de ativação do complemento independente de anticorpo. Já a deficiência de MBL parece exercer papel

protetor contra o desenvolvimento da hanseníase e da evolução à forma clínica lepromatosa<sup>39, 40</sup>. Esses achados corroboram a hipótese de que valores séricos baixos da proteína apresentam vantagem nas infecções por microorganismos intracelulares, como o *M. leprae*<sup>39, 40</sup>.

A associação da deficiência de componentes da via clássica do complemento com doenças auto-imunes está bem estabelecida<sup>3,12</sup>. Diversos estudos têm relacionado valores baixos de MBL ou frequência aumentada dos alelos mutantes em pacientes com doenças auto-imunes<sup>7,41,42</sup>, sugerindo que uma associação similar à da via clássica também possa ocorrer com a via das lectinas. Uma relação da MBL com doenças auto-imunes como o lúpus eritematoso sistêmico<sup>43,44</sup>, colite ulcerativa e doença de Crohn<sup>45,46</sup>, artrite reumatóide<sup>47, 48</sup> e síndrome de Sjogrens<sup>49,50</sup>, entre outras, tem sido demonstrada por diferentes autores. Tais associações suportam a hipótese de que a proteína possui um importante papel na remoção de complexos imunes bem como na regulação da resposta imunológica envolvida nessas doenças.

Baixas concentrações de MBL têm sido associadas a abortos espontâneos. Essa relação foi evidenciada em mulheres saudáveis por Kilpatrick; Bevan e Liston<sup>51</sup>, bem como por Christiansen *et al*<sup>10</sup>, os quais sugerem que uma resposta imune alterada no ambiente fetal seja responsável pela suscetibilidade aumentada ao aborto.

Estudos recentes sugerem que a MBL também é capaz de modular a gravidade de doenças infecciosas como a AIDS<sup>52-55</sup> e doenças auto-imunes como artrite reumatóide<sup>47, 56, 57</sup>.

Altos valores séricos de MBL podem conferir, em certas circunstâncias, desvantagens biológicas por exacerbar a inflamação sistêmica e local pela ativação do complemento e produção de citocinas inflamatórias<sup>6,58</sup>. Diferentes autores demonstraram genótipos/altos concentração sérica de MBL podem estar envolvidos na patogênese da complicação micro e macrovascular no *diabetes mellitus* tipo 1<sup>59,60</sup>, da lesão cardíaca em pacientes com febre reumática<sup>61,62</sup>, das manifestações renais da púrpura de Henoch-Schonlein<sup>63</sup>, da nefropatia por IgA<sup>64</sup>, e de outras formas de glomerulonefrites humanas<sup>65</sup>.

Recentemente, demonstrou-se associação entre genótipos mutantes de *MBL2* e a doença celíaca (DC), em pacientes italianos<sup>66,67</sup>. Resultados semelhantes foram descritos em pacientes finlandeses<sup>68</sup>, sugerindo que a deficiência de MBL, decorrente da presença de alelos mutantes, pode ter papel na patogênese da DC. A co-localização de MBL e células apoptóticas observada em biópsias intestinais de pacientes italianos com DC, sugere envolvimento da proteína na remoção de corpos apoptóticos nessa afecção. Já em pacientes brasileiros, de Carvalho *et al*<sup>69</sup> não observaram associação entre as concentrações séricas de MBL e características clínicas e autoimunes da DC.

A tabela 1 sumariza as associações de MBL e as doenças recém citadas.

**Tabela 1** – Estudos de associação entre MBL e doenças

Condição clínica	Autores/ano
Infecções bacterianas/virais	Eisen DP, Michinton RM, 2003 Turner MW, 1991
Aterosclerose	Rugonfalvi-kiss S <i>et al</i> , 2002
Leucemias	Schmiegelow K <i>et al</i> , 2002
Abortos	Christiansen OB <i>et al</i> , 1999 Kilpatrick DC, Bevan BH, Liston WA, 1995
Leishmaniose	Santos IK <i>et al</i> , 2001 Bonar A, Chmiela M, Rozalska B, 2004 Ambrosio AR, De Messias-Reason, IJ, 2005
Hanseníase	Dornelles LN, Pereira-Ferrari L, Messias-Reason I, 2006 Messias-Reason IJ, 2007
Lúpus eritematoso sistêmico	Villarreal J <i>et al</i> , 2001 Huang YF <i>et al</i> , 2003
Colite ulcerativa	Rector A <i>et al</i> , 2001
Crohn	Rector A <i>et al</i> , 2001 Seibold F <i>et al</i> , 2004
Artrite reumatóide	Ip WK <i>et al</i> , 2000 Saevarsdottir S <i>et al</i> , 2001 Garred P <i>et al</i> , 2000 Graudal NA <i>et al</i> , 2000
Síndrome de Sjogren	Tsutsumi A <i>et al</i> , 2001 Wang ZY <i>et al</i> , 2001
Aids	Garred P <i>et al</i> , 1997 Mass J I <i>et al</i> , 1998 Dzwonek A <i>et al</i> , 2006 Lian YC <i>et al</i> , 2004
<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1	Hansen TK <i>et al</i> , 2004 Hovind P <i>et al</i> , 2005
Febre reumática	Schafrański MD <i>et al</i> , 2004 Messias-Reason IJ <i>et al</i> , 2006
Manifestações renais	Endo M <i>et al</i> , 2000 Endo M <i>et al</i> , 1998 Lhotta K, Wurzner R, Koning P, 1999
Doença celíaca	Boniotto M <i>et al</i> , 2002 Iltanen S <i>et al</i> , 2003 Boniotto M <i>et al</i> , 2005 de Carvalho EG <i>et al</i> , 2007

## Considerações finais

Inúmeros estudos têm evidenciado, ao longo dos últimos anos, um interesse crescente no papel da proteína ligante de manose (MBL) na resposta inata do hospedeiro e

na sua participação frente aos diferentes processos inflamatórios e infecciosos. Em algumas condições, altas concentrações séricas de MBL parecem prejudiciais ao hospedeiro. Por outro lado, deficiências da proteína, determina-

das pelo seu genótipo, tanto podem contribuir para maior suscetibilidade e pior progressão de infecções por vírus e bactérias, como podem, ao comprometer a opsonização por C3b, proteger o organismo contra infecções por microorganismos intracelulares. Esclarecimentos de inúmeros questionamentos ainda existentes sobre a essa proteína tornam-se prioritários diante da perspectiva que representa a terapia de reposição da MBL, uma alternativa em discussão, com testes clínicos já fazendo parte da realidade<sup>70, 71</sup>.

## Referências

- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Effector mechanisms of humoral immunity. In: \_\_\_\_\_. Cellular and molecular immunology, 4ªed, Philadelphia: W.B Saunders Company, 2000.
- Janeway, CA, Travers, P, Walport M, Shlomchik, M. O sistema do complemento e a imunidade inata. In: \_\_\_\_\_. Imunobiologia. O sistema imune na saúde e na doença. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. p. 63-84.
- Prodinger, WM, Würzner R, Stoiber H, Dierich MP. Complement. In: Paul, WE. Fundamental Immunology. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willians, 2003. p. 1077-1103.
- Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. Immunol Today 1996; 17: 532-540.
- Takahashi K, Ip WE, Michelow IC, Ezerkowitz RA. The mannose-binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule. Cur Opin Immunol 2006; 18:16-23.
- Jack DL, Read RC, Tenner AJ, Frosch M, Turner MW, Klein NJ. Mannose-binding lectin regulates the inflammatory response of human professional phagocytes to *Neisseria meningitidis* serogroup B. J. Infect Dis 2001; 184: 1152-1162.
- Davies EJ, Teh LS, Ordi-Ros J, Snowden N, Hillarby MC, Hajeer A *et al* - A dysfunctional allele of the mannose binding protein gene associates with systemic lupus erythematosus in a Spanish population. J Rheumatol 1997; 24: 485-488.
- Ogden CA, deCathelineau A, Hoffmann PR, Bratton D, Ghebrehiwet B, Fadok VA *et al*. C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macrophagocytosis and uptake of apoptotic cells. J Exper Med 2001; 194: 781-795.
- Eisen DP, Michinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. Clin Infect Dis 2003; 37: 1496-1505.
- Christiansen OB, Kilpatrick DC, Souter V, Varming K, Thiel S, Jensenius JC. Mannan-binding lectin deficiency is associated with unexplained recurrent miscarriage. Scandinavian J Immunol 1999; 49:193-196.
- Holmskov U, Malhotra R, Sim RB, Jensenius JC. Collectins: collagenous C-type lectins of the innate immune defense system. Immunology today 1994, 15: 67-74.
- Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. Mol Immunol 2003; 40:423-429.
- Hansen S, Holmskov U. Structural aspects of collectins and receptors for collectins. Immunobiology 1998, 199:165-189.
- Weis WI, Drickamer K. Trimeric structure of a C-type mannose-binding protein. Structure 1994; 2:1227-1240.
- Chen CB, Wallis R. Stoichiometry of complexes between mannose-binding protein and its associated serine proteases. Defining functional units for complement activation. J Biol Chem 2001, 276:25894-25902.
- Peterson SV, Thiel S, Jensenius JC. The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. Mol Immunol 2001; 38:133-149.
- Rossi V, Cseh S, Bally I, Thielens NM, Jensenius JC, Arlaud GJ. Substrate specificities of recombinant mannan-binding lectin-associated serine proteases-1 and -2. J Biol Chem 2001, 276: 40880-40887.
- Thiel S, Bjerke T, Hansen D, Poulsen LK, Schiøtz PO, Jensenius JC. Ontogeny of human mannan-binding protein, a lectin of the innate immune system. Ped Allergy Immunol 1995, 6: 20-23.
- Presanis JS, Kojima M, Sim RB. Biochemistry and genetics of mannan-binding lectin (MBL). Biochem Soc Trans 2003; 31: 748-752.
- Thiel S, Holmskov U, Hviid L, Laursen SB, Jensenius JC. The concentration of C-type lectin, mannan-binding protein, in human plasma increases during the acute phase response. Clin Exp Immunol 1992; 90:31-35.
- Lipscombe RJ, Sumiya M, Hill AV, Lau YL, Levinsky RJ, Summerfield JA *et al*. High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. Hum Mol Gen 1992;1:709-715.
- Garred P, Larsen F, Madsen HO, Koch C. Mannose-binding lectin deficiency – revisited. Mol Immunol 2003; 40:73-84.
- Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP *et al*. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. J Immunol 1995; 155:3013-3020.
- Madsen HO, Satz ML, Høgh B, Svejgaard A, Garred P. Different molecular events result in low protein levels of mannan-binding lectin in populations from southeast Africa and South America. J Immunol1998; 161:3169-3175.
- Turner MW, Grant C, Seymour ND, Harvey B, Levinsky RJ. Evaluation of C3b/C3bi opsonization and chemiluminescence with selected yeasts and bacteria using sera of different opsonic potential. Immunology 1986; 58:111-115.
- Garred P, Harboe M, Oettinger T, Koch C, Svejgaard A. Dual role of mannan-binding protein in infections: another case of heterosis. Eur J Immunog 1994; 21:125-131.
- Ezekowitz RA, Kuhlman M, Groopman JE, Byrn RA. A human serum mannose-binding protein inhibits in vitro infection by the human immunodeficiency virus. J Exp Med 1989;243:500-507.
- Hartshorn KL, Sastry K, White MR, Anders EM, Super M, Ezekowitz RA *et al*. Human mannose-binding protein functions as an opsonin for influenza A viruses. J clin Investig 1993;91: 1414-1420.
- Green PJ, Feizi T, Stoll MS, Thiel S, Prescott A, McConville MJ. Recognition of the major cell surface glycoconjugates of Leishmania parasites by the human serum mannan-binding protein. Mol Biochem Parasitol 1994; 66: 319-328.
- Ghiran I, Barbashov SF, Klinkstein LB, Tas SW, Jensenius JC, Nicholson-Weller A. Complement receptor 1/CD35 is a receptor for mannan-binding lectin. J Exp Med 2000;192:1797-1807.
- Super M, Thiel S, Lu J, Levinsky RJ, Turner MW. Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect of opsonisation. Lancet 1989;2:1236-1239.
- Turner MW. Deficiency of mannan-binding protein – a new complement deficiency syndrome. Clin Exp Immunol 1991;86: 53-56.
- Rugonfalvi-kiss S, Endresz V, Madsen HO, Burian K, Duba J *et al*. Association of *Chlamydia pneumoniae* with coronary artery disease and its progression is dependent on the modifying effect of mannose-binding lectin. Circulation 2002;106:1071-1076.
- Schmiegelow K, Garred P, Lausen B, Andreassen B, Petersen BL, Madsen HO. Increased frequency of mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002;100:3757-3760.
- Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. J Exp Med 2004;199:1391-1399.
- Santos IK, Costa CH, Krieger H, Feitosa MF, Zurawski D, Fardin B *et al*. Mannan-binding lectin enhances susceptibility to visceral leishmaniasis. Infect Immun 2001;69:5212-5215.
- Bonar A, Chmiela M, Rozalska B. Level of mannose-binding lectin (MBL) in patients with tuberculosis. Pneumologia Polska 2004;72: 201-205.
- Ambrosio AR, De Messias-Reason, IJ. Leishmania (Viannia) braziliensis: interaction of mannose-binding lectin with surface glycoconjugates and complement activation. An antibody-independent defence mechanism. Par Immunol 2005;27: 333-340.
- Dornelles LN, Pereira-Ferrari L, Messias-Reason I. Mannan-binding lectin plasma levels in leprosy: deficiency confers protection against the lepromatous but not the tuberculoid forms. Clin Exp Immunol 2006; 145:463-468.
- Messias-Reason IJ, Boldt A, Braga ACM, Stahlke EVRS, Dornelles LN, Pereira-Ferrari L *et al*. The association of mannan-binding lectin gene polymorphism and clinical leprosy: new insight into an old paradigm. J Infect Dis 2007. (no prelo)
- Lau YL, Lau CS, Chan SY, Karlberg J, Turner MW. Mannose-binding protein in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Arth Rheum 1996;39:706-708.
- Sullivan KE, Wooten C, Goldman D, Petri M. Mannose-binding protein genetic polymorphisms in black patients with systemic lupus erythematosus. Arth Rheum 1996;39:2046-2051.

43. Villarreal J, Crosdale D, Ollier W, Hajeer A, Thomson W, Ordi J *et al.* Mannose binding lectin and FCgammaRIIa (CD32) polymorphism in Spanish systemic lupus erythematosus patients. *Rheum* 2001;40:1009-1012.
44. Huang YF, Wang W, Han JY, Wu XW, Zhang ST, Liu CJ *et al.* Increased frequency of the mannose-binding lectin LX haplotype in Chinese systemic lupus erythematosus patients. *Eur J Immunol* 2003;30:121-124.
45. Rector A, Lemey P, Laffut W, Keyaerts E, Struyf F, Wollants E *et al.* Mannan-binding lectin (MBL2) gene polymorphisms in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gen Immunol* 2001;2:323-328.
46. Seibold F, Konrad A, Flogerzi B, Seibold-Schmid B, Arni S, Jülicher S *et al.* Genetic variants of the mannan-binding lectin are associated with immune reactivity to mannans in Crohn's disease. *Gastroenterol* 2004;127:1076-1084.
47. Ip WK, Lau YL, Chan SY, Mok CC, Chan D, Tong KK *et al.* Mannose-binding lectin and rheumatoid arthritis in southern Chinese. *Arth Rheum* 2000;43:1679-1687.
48. Saevarsdottir S, Vikingsdottir T, Vikingsson A, Manfredsdottir V, Geirsson AJ, Valdimarsson H. Low mannose binding lectin predicts poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis. A prospective study. *J Rheum* 2001;28:728-734.
49. Tsutsumi A, Sasaki K, Wakamiya N, Ichikawa K, Atsumi T, Oh-tani K *et al.* Mannose-binding lectin gene: polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. *Gen Immunol* 2001;2:99-104.
50. Wang ZY, Morinobu A, Kanagawa S, Kumagai S. Polymorphism of the mannose binding lectin gene in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:483-486.
51. Kilpatrick DC, Bevan BH, Liston WA. Association between mannan binding protein deficiency and recurrent miscarriage. *Mol Hum Repr* 1995;10:2501-2505.
52. Garred P, Madsen HO, Balslev U, Hofmann B, Pedersen C, Gerstoft J *et al.* Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose-binding lectin. *Lancet* 1997;349:236-240.
53. Mass J, de Roda Husman AM, Brouwer M, Krol A, Coutinho R, Keet I *et al.* Presence of the variant mannose-binding lectin alleles associated with slower progression to AIDS. *AIDS* 1998;12:2275-2280.
54. Dzwonek A, Novelli V, Bajaj-Elliott M, Turner M, Clapson M, Klein N. Mannose-binding lectin in susceptibility and progression of HIV-1 infection in children. *Antiviral Therapy* 2006;11:499-505.
55. Lian YC, Della-Negra M, Rutz R, Ferriani V, de Moraes Vasconcelos D, da Silva Duarte AJ *et al.* Immunological analysis in paediatric HIV patients at different stages of the disease. *Scand J Immunol* 2004;60:615-24.
56. Garred P, Madsen HO, Marquart H, Hansen TM, Sorensen SF, Petersen J *et al.* Two edged role of mannose binding lectin in rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *J Rheum* 2000;27:26-34.
57. Graudal NA, Madsen HO, Tarp V, Svejgaard A, Jurik G, Graudal HK *et al.* The association of variant mannose-binding lectin genotypes with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 2000;43:515-521.
58. Turner MW, Hamvas RM. Mannose-binding lectin: structure, function, genetics, and disease associations. *Rev Immunol* 2000;2:305-322.
59. Hansen TK, Tarnow L, Thiel S, Steffensen R, Stehouwer CD, Schalkwijk CG *et al.* Association between mannose-binding lectin and vascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1570-1576.
60. Hovind P, Hansen TK, Tarnow L, Thiel S, Steffensen R, Flyvbjerg A *et al.* Mannose-binding lectin as a predictor of microalbuminuria in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2005;54:1523-1527.
61. Schafranski MD, Stier A, Nisihara R, Messias-Reason IJ. Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic heart disease: a beneficial role of MBL deficiency. *Clin Exp Immunol* 2004;138:521-525.
62. Messias-Reason IJ, Schafranski M, Jensenius JC, Steffensen R. The association between mannose-binding lectin gene polymorphism. *Hum Immunol*, 2006;67:991-998.
63. Endo M, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M. Complement activation through the lectin pathway in patients with Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:401-407.
64. Endo M, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Fujita T. Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA nephropathy. *Neph Dial Transpl* 1998;13:1984-1990.
65. Lhotta K, Wurzner R, Koning P. Glomerular deposition of mannose-binding lectin in human glomerulonephritis. *Neph Dial Transpl* 1999;14:881-886.
66. Boniotto M, Braida L, Spanò A, Pirulli D, Baldas V, Trevisiol C *et al.* Variant mannose-binding lectin alleles are associated with celiac disease. *Immunog* 2002;54:596-598.
67. Boniotto M, Braida L, Baldas V, Not T, Ventura A, Vatta S *et al.* Evidence of a correlation between mannose binding lectin and celiac disease: a model for other autoimmune diseases. *J Mol Med* 2005;83:308-315.
68. Iltanen S, Mäki M, Collin P, Mustalahti K, Kaukinen K, Partanen J *et al.* The association between mannan-binding lectin gene alleles and celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2808-2809.
69. de Carvalho EG, da Rosa Uttyama SR, da Silva Kotze LM, de Messias Reason IT. Serum mannan-binding lectin levels in patients with celiac disease: na analysis of clinical and autoimmune features. *Dig Dis Sci* 2007;52:2145-2151. Epub 2007 Mar 28.
70. Valdimarsson H, Vikingsdottir T, Bang P, Saevarsdottir S, Gudjonsson JE, Oskarsson O *et al.* Human plasma-derived mannose-binding lectin: a phase I safety and pharmacokinetic study. *Scand J Immunol* 2004;59:97-102.
71. Valdimarsson H. Infusion of plasma-derived mannan-binding lectin (MBL) into MBL-deficient humans. *Biochem Soc Trans* 2003;31:768-769.

## Agradecimentos:

À aluna de Iniciação Científica, Isabela Goeldner da Silva, pela valiosa contribuição e ao CNPq pela Bolsa de Produtividade de Pesquisa a IJMR.

## Correspondência:

Prof. Dra. Iara Taborda de Messias-Reason  
Laboratório de Imunopatologia  
Departamento de Patologia Médica, Setor de Ciências da Saúde  
Rua Padre Camargo, 280  
80060-240 - Curitiba - Paraná - Brasil  
E-mail: iaramessias@yahoo.com.br