Nota in prefazione all'articolo

"La Lectina legante il mannosio (MBL) nell'immunità innata: passato, presente e futuro"

di *R. M. Dommett, N Klein, and M. W. Turner*

L'articolo rappresenta una eccellente revisione e sintesi delle conoscenze cumulate nel 2006 sulla Lectina legante il mannosio (MBL).

Questa molecola è stata recentemente proposta per un uso terapeutico nella COVID19 dal gruppo del prof. Mantovani del centro ricerche Gruppo Humanitas, in coordinazione con i centri di ricerca di IRCCS San Raffaele, dell'Institute for Research in Biomedicine della Università della Svizzera italiana (USI) ed altri importanti istituti scientifici .....che è liberamente fruibile a questo link:
https://www.nature.com/articles/s41590-021-01114-w#Abs1

L'originalità dell'articolo "*La Lectina legante il mannosio (MBL) nell'immunità innata: passato, presente e futuro"* consiste nell'ottimo mix fra storia della ricerca sulle lectine, conoscenze sulla struttura biochimica e sulla patofisiologia in cui esse sono coinvolte.
In conclusione possiamo affermare che l'essenziale delle conoscenze esposte nell'articolo, pur datato 2006, sono tuttora valide.

Tuttavia se non siete interessati a questo lavoro di revisione storico-scientifica del 2006 sulla struttura e funzione della MBL, può risultare utile la consultazione veloce di uno **schema del 2019** sul gruppo di molecole coinvolte nell'attivita del complemento, che comprende la MBL, e che costituisce un sistema fondamentale nella funzione dell'immunità innata
Lo schema, presente dopo questa prefazione, è stato trascritto, integralmente, dall'interessante sito di divulgazione scientifica www.biopills.net

da www.biopills.net

Molecole solubili dell'immunità innata:
dal sistema del complemento alle defensine
aggiornato al 2019

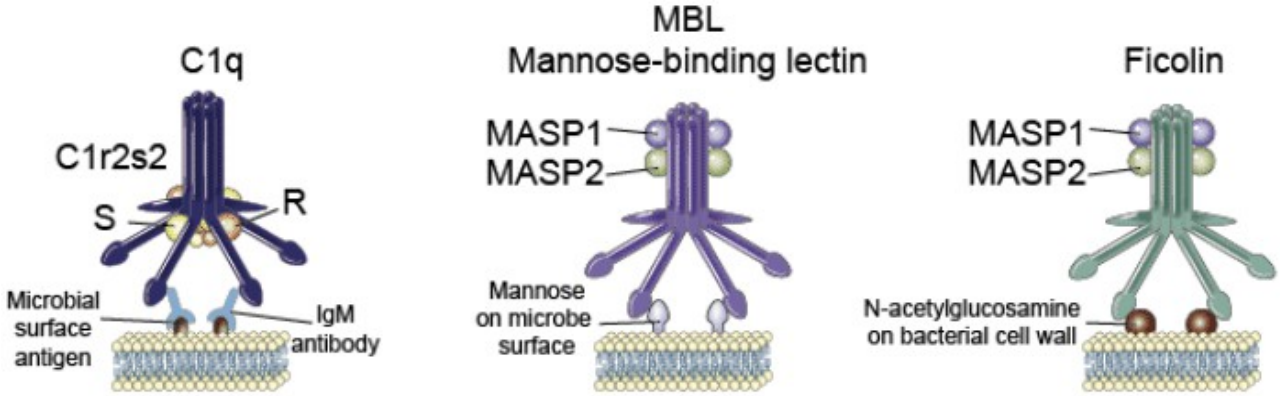
autore: Lorenzo Lucantonio

https://www.biopills.net/molecole-solubili-dellimmunita-innata-dal-sistema-del-complemento-alle-defensine/

Le molecole del sistema innato

Nel sangue e nei fluidi extracellulari sono disperse molecole in grado di riconoscere microbi e promuovere la risposta innata. Queste molecole assicurano una difesa precoce contro i patogeni principalmente in due modi: legandosi ai microbi funzionano come opsonine, cioè favoriscono la fagocitosi da parte dei macrofagi, neutrofili e cellule dendritiche; dopo aver legato i microbi promuovono risposte infiammatorie che richiamano ulteriori fagociti nel tessuto infetto, infine possono provocare direttamente la morte del patogeno. Tra queste molecole troviamo **il sistema del complemento, le pentrassine, le collectine, le ficoline e le defensine**.

Schema di avvio dell'attivita del complemento nelle sue 3 vie



Sistema del complemento

Il sistema del complemento comprende numerose proteine plasmatiche prodotte dal fegato, che collaborano fra loro con il triplice scopo di opsonizzare i microbi, promuovere il reclutamento dei fagociti e, in alcuni casi, uccidere direttamente il microbo.
L'attivazione del complemento consiste in una cascata proteolitica nella quale un precursore enzimatico inattivo, detto zimogeno, viene modificato per diventare una proteasi attiva che taglia la proteina successiva della cascata inducendone l'attività proteolitica.
Il sistema del complemento può agire in tre vie: la ***via alternativa***, la ***via classica*** e la ***via lectinica.*** Queste vie differiscono soltanto per le modalità attraverso cui vengono avviate.

La via alternativa

La via alternativa di attivazione del complemento porta alla proteolisi della frazione C3 e alla conseguente formazione del frammento C3b che si lega covalentemente alla superficie microbica.

La fraz. C3 contiene un gruppo tioesterico estremamente reattivo, ma circondato da un più largo dominio (definito dominio tioesterico) e quindi reso inaccessibile. Quando viene tagliato si formano due frammenti, il **frammento C3b** che espone il suo gruppo tioesterico reattivo ed il **frammento C3a**, più piccolo, che rientra in circolo.

Il gruppo tioesterico del frammento C3b ha la capacità di legarsi covalentemente sulla superficie dei microrganismi grazie alla presenza di gruppi aminici o idrossilici presenti nelle proteine o nei polisaccaridi di superficie cellulare. Il legame del frammento C3b sulla superficie microbica induce l'esposizione di un ulteriore sito di legame per un'altra proteina plasmatica denominata **fattore B**.
Il fattore B si lega al **frammento C3b** e viene clivato a opera di una serina proteasi plasmatica chiamata **fattore D**. Il clivaggio genera un piccolo frammento denominato **Ba** ed un frammento più grande chiamato **Bb** che rimane legato al frammento C3b.

Il **complesso C3b-Bb** rappresenta la **C3 convertasi** della via alternativa e la sua funzione è clivare massicciamente la frazione C3 presente nel plasma, innescando così un circuito di amplificazione che genera quantità sempre maggiori di C3b. I frammenti C3b generati dalla C3 convertasi possono legarsi alla superficie del microbo oppure legarsi alla C3 convertasi stessa portando alla formazione di un complesso contenente un frammento Bb e due frammenti C3b. Questo complesso viene definito **C5 convertasi** che agisce clivando la frazione C5 ed innescando le fasi terminali dell'attivazione del complemento.

La via classica

La via classica è avviata dal legame della frazione C1 ai domini costanti delle immunoglobuline **IgG e IgM** complessate all'antigene. La frazione C1 è un è un complesso proteico multimerico di grandi dimensioni composto dalle subunità **C1q, C1r** e **C1s**. La subunità C1q è deputata al legame con l'anticorpo mentre la C1r e C1s sono dotate di attività proteasica. La C1q è composta da 6 catene disposte radialmente, ognuna con una testa globulare e tutte connesse da uno stelo centrale. La C1q deve legare specificatamente la **regione Fc** dell'anticorpo ed inoltre, per innescare il processo, è necessario che il legame avvenga solo con anticorpi legati all'antigene e non circolanti.

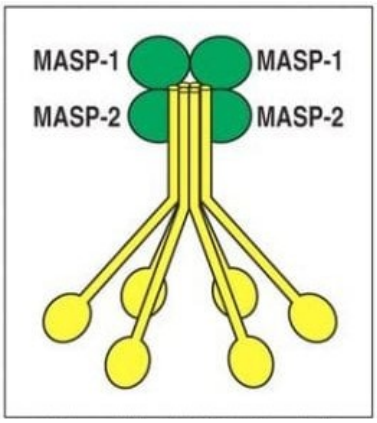
Poiché abbia inizio l'attivazione della via classica del complemento è necessario che due o più porzioni Fc siano accessibili alla frazione C1. Le **subunità C1r** e **C1s** sono serine proteasi che nel complesso proteico C1 sono organizzate a formare un tetramero contenete due molecole di ciascuna subunità. Il legame della subunità C1q alle regione Fc delle IgG o delle IgM porta all'attivazione della subunità C1r, che cliva la subunità C1s attivandola. A sua volta, la C1s attivata va ad agire sulla componente successiva della cascata del complemento, la **frazione C4**, generando un frammento più piccolo **C4a** rilasciato nella fase fluida ed un frammento grande **C4b** che si legherà sulla superficie microbica.

Un'altra componente importante è la frazione C2, che si lega al frammento C4b e, a questo punto, viene clivato da C1s generando un frammento **C2b solubile** ed il frammento **C2a** che rimane fisicamente associato al frammento C4b legato sulla superficie microbica. Il complesso **C4b2a** rappresenta la **C3 convertasi** della via classica, dotata della capacità di legare e clivare la **frazione C3**. Nello specifico il frammento C4b lega la frazione C3 ed il frammento C2a, che ha azione proteolitica, lo cliva nelle due porzioni **C3b** e **C3a.**
Da C3b la catena di reazioni e tagli sono gli stessi della via alternativa.

La via lectinica

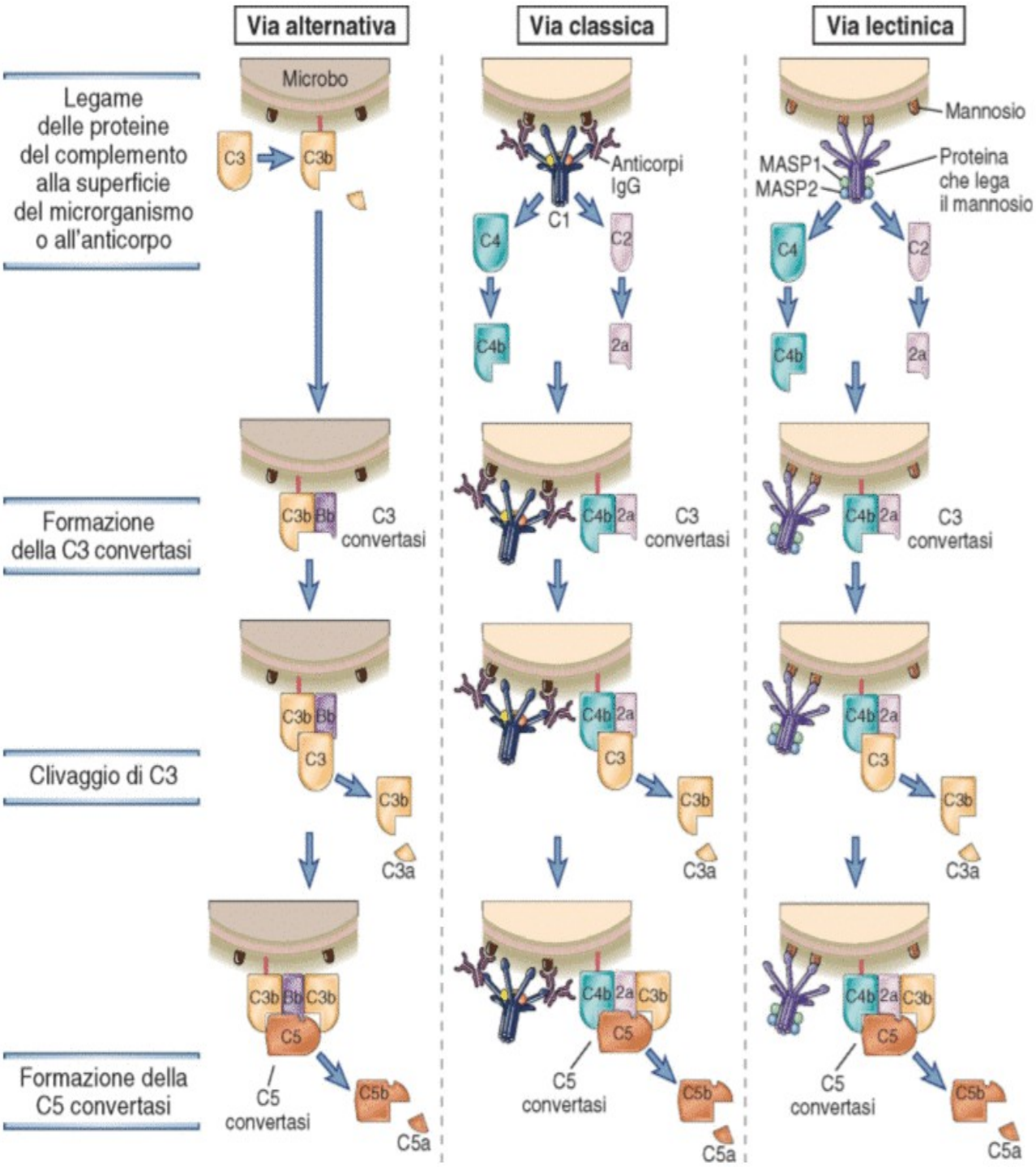
La via lectinica di attivazione del complemento si innesca in modo **anticorpo-indipendente** a partire dall'interazione dei **polisaccaridi microbici** con le lectine circolanti come la lectina legante il mannosio (Mannose/mannan-Binding Lectin, MBL).
Le lectine solubili fanno parte della **famiglia delle collectine** e da un punto di vista strutturale sono molto simili alla subunità C1q della frazione C1.
La MBL si lega ai residui di mannosio dei polisaccaridi grazie a domini specifici presenti sull'estremità C-terminale che ha la capacità di riconoscere molecole di natura saccaridica.

La MBL interagisce con le **serine proteasi associate alla MBL** (Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease, **MASP**) i cui membri sono: **MASP-1, MASP-2** e **MASP-3**.
Le proteine MASP hanno una struttura omologa a quella delle proteasi C1r e C1s della frazione C1 e svolgono funzioni molto simili. Gli oligomeri formati da un elevato numero di MBL si associano tipicamente in MASP-1 e MASP-2.
La proteina MASP-1 può formare un **complesso tetramerico con MASP-2** simile a quello formato dalle subunità C1r e C1s.



Nello specifico MASP-2 rappresenta la proteasi che va a clivare le **frazioni C4 e C2**.
Gli eventi conseguenti a questa reazione sono identici a quelli che avvengono nella via classica.

Vedi schema di sintesi successivo



Fasi terminali dell'attivazione del complemento

Le **C5 convertasi** generate attraverso le 3 vie, descritte in precedenza, innescano l'attivazione delle componenti terminali del sistema del complemento che portano alla formazione del **Membrane Attack Complex (MAC)**, dotato di attività citolitica. Le C5 convertasi tagliano la **frazione C5** generando il frammento **C5a solubile** ed il frammento **C5b**, che si associa invece alle altre proteine del complemento già legate alla superficie antigenica.

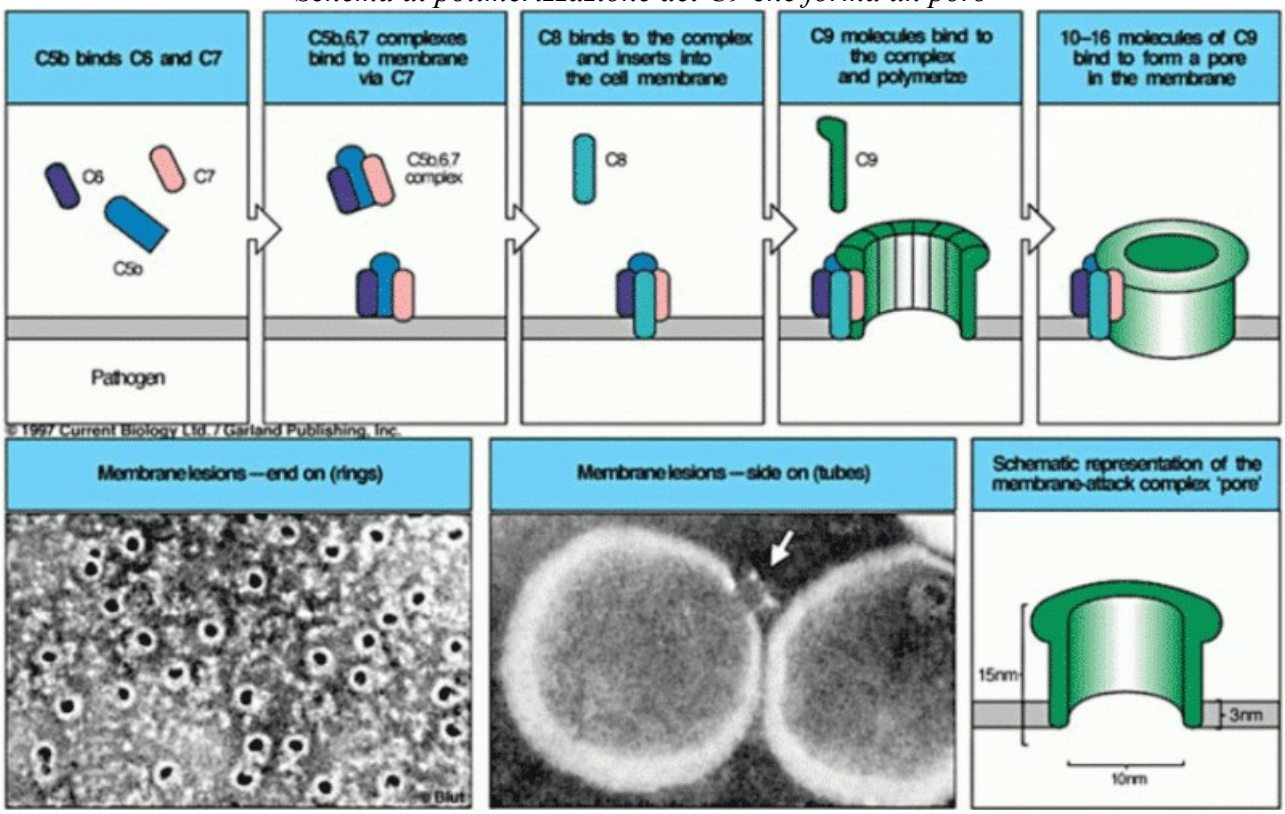
Le restanti componenti della cascata del complemento (**C6, C7, C8** e **C9**) sono strutturalmente correlate tra loro e prive di attività enzimatica. Il frammento C5b mantiene transitoriamente una conformazione strutturale capace di legare le frazioni C6 e C7 per formare il **complesso C5b,6,7**.

In questa nuova configurazione, la **frazione C7** (che è idrofobica) si inserisce all'interno della

membrana cellulare ed agisce da recettore per la **frazione C8**.

La frazione C8 possiede domini in grado di legare il complesso C5b,6,7 e di inserirsi in membrana cellulare, in questo modo si formerà il **complesso C5b,6,7,8** (più brevemente C5b-8) altamente stabile ma con limitata capacità citolitica. La formazione del **MAC** richiede un'ulteriore componente del sistema del complemento che è la frazione C9. Quest'ultima tende a polimerizzare nel complesso C5b-8 per formare **pori** nella membrana plasmatica.
Questi pori permettono alle molecole di acqua e agli ioni di penetrare liberamente nella cellula e causare uno shock osmotico che porterà alla lisi del microbo.

Schema di polimerizzazione del C9 che forma un poro



I frammenti C3a, C4a e C5a

I **frammenti C3a, C4a** e **C5a** inducono un'infiammazione acuta agendo su mastociti, neutrofili e cellule endoteliali. Questi frammenti vengono anche definiti anafilotossine. Questi tre frammenti si legano ai mastociti mediante recettori specifici, presenti sulla membrana di quest'ultimi, ed inducono la degranulazione con conseguente rilascio di mediatori vasoattivi come l'istamina.
I frammenti C3a e C5a agiscono come agenti chemotattici per i neutrofili ed, inoltre, C5a agisce sulle cellule endoteliali aumentando la permeabilità vascolare.

Le pentrassine

Molte proteine plasmatiche che riconoscono strutture microbiche e partecipano all'immunità innata appartengono alla **famiglia delle pentrassine**, un gruppo di proteine pentameriche. Membri importanti di questa famiglia sono le **pentrassine corte**, quali la Proteina C Reattiva (**PCR**) e la sieroamiloide P (**SAP**), e la pentrassina lunga **PTX3**.
Sia **PCR** che **SAP** si legano a molecole di superficie di funghi e batteri. Queste proteine riconoscono come ligandi rispettivamente la **fosforilcolina** e la **fosfatidiletanolamina**.

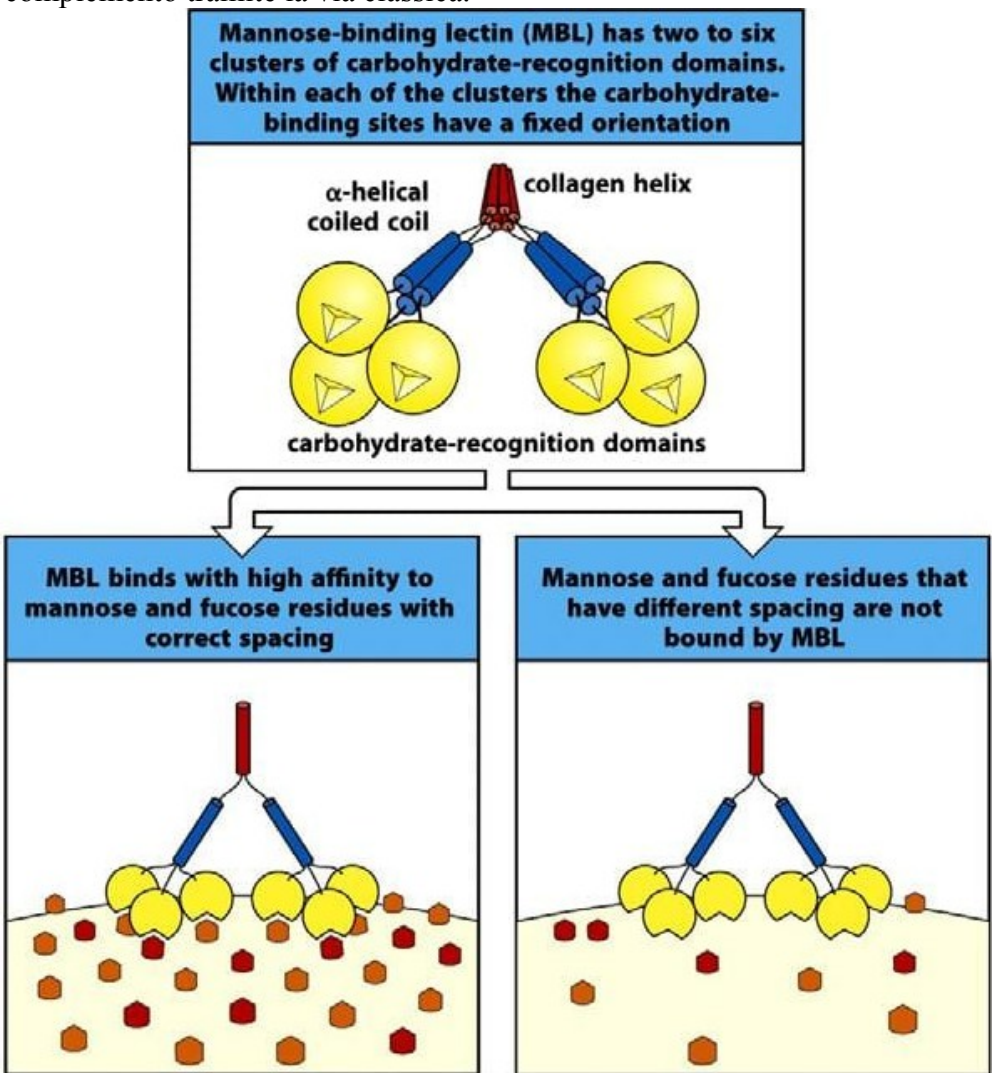
PCR, SAP e PTX3 attivano tutte il sistema del complemento legandosi alla frazione C1q ed avviando la via classica.
La produzione di PCR e SAP è indotta dalle citochine pro-infiammatorie IL-6 ed IL-1 prodotte dai fagociti durante l'infiammazione che, una volta giunte nel fegato, vengono recepite dagli epatociti che produrranno queste due pentrassine corte ed altre proteine. Questi prodotti derivanti dagli epatociti prendono il nome di **proteine di fase acuta**.
PTX3 è invece prodotta da molti tipi cellulari, incluse le cellule dendritiche, le cellule endoteliali ed i macrofagi. Non è una proteina di fase acuta ma riconosce diverse molecole espresse da **funghi, batteri Gram-positivi** e **Gram-negativi, virus** e **cellule apoptotiche**.

Le collectine

Le **collectine** sono una famiglia di proteine trimeriche o esameriche. Ciascuna subunità contiene un dominio simile al collageno collegato tramite una regione colletto a un dominio **lectinico** che lega i carboidrati **in modo calcio-dipendente**. Tra i membri di questa famiglia troviamo la **MBL** e le proteine surfattanti polmonari **SP-A** e **SP-D**.

La lectina legante il mannosio (MBL)

La lectina legante il mannosio (Mannose Binding Lectin, MBL) lega carboidrati che presentano **mannosi** e **fucosi terminali**. Essa può funzionare anche da opsonina legandosi ai microbi e facilitandone la fagocitosi. Inoltre, come già visto in precedenza, la MBL è in grado di attivare il sistema del complemento tramite la via classica.



Le proteine surfattanti polmonari

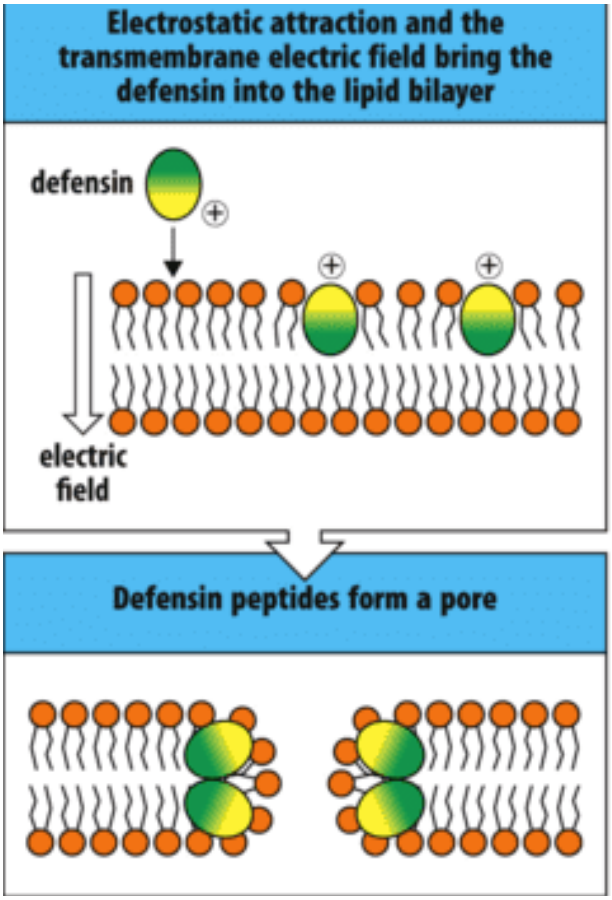
SP-A (Surfactant Proteina A) e SP-D (Surfactant Protein D) sono collectine con proprietà lipofiliche comuni ad altri surfattanti e si trovano negli alveoli polmonari. Le loro funzioni principali sono il mantenimento della capacità di espansione polmonare e le risposte immunitarie locali. Queste si legano a vari microrganismi e fungono da opsonine, facilitando l'ingestione da parte dei macrofagi alveolari.

Le ficoline

Le ficoline sono proteine plasmatiche strutturalmente simili alle collectine, con un dominio collageno simile, ma al posto del dominio lectinico hanno un dominio di riconoscimento dei carboidrati, **fibrinogeno-simile**. Queste proteine legano ed opsonizzano tipi batterici diversi e attivano il complemento in modo simile alle MBL. I legami molecolari delle ficoline sono la **N-acetilglucosammina** e l'**acido lipoteicoico**, componenti della parete dei batteri Gram-positivi.

Le defensine

Le defensine sono piccoli peptidi lunghi 29-34 aminoacidi. Questi peptidi contengono regioni **cationiche** e **idrofobiche** e **3 legami disolfurici intracatena**. Le due famiglie di defensine umane, chiamate **α** e **β**, si distinguono per la posizione dei tre legami disolfurici.



Le defensine sono prodotte dalle cellule epiteliali mucosali, dai leucociti polimorfonucleati, dalle cellule NK, e dai linfociti T citotossici. Alcune defensine vengono espresse costitutivamente mentre altre vengono prodotte solo sotto stimoli infiammatori.
Le azioni protettive delle defensine includono la tossicità diretta verso i microbi.
Questo avviene grazie alla capacità di questi piccoli peptidi di inserirsi nelle membrane cellulari microbiche, formando dei pori che inducono una perdita della permeabilità cellulare con conseguente shock osmotico.

La Lectina legante il mannosio (MBL) nell'immunità innata: passato, presente e futuro

titolo originale:

Mannose-binding lectin in innate immunity: past, present and future

R. M. Dommett, N Klein, and M. W. Turner

Tissue Antigens. 2006 Sep; 68(3): 193–209.
Published online 2006 Sep 1. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00649.x

SUNTO

La lectina legante il mannosio (MBL), è un'importante proteina del sistema immunitario innato umorale.
Con più domini di riconoscimento dei carboidrati, è in grado di legarsi ai gruppi zuccherini identificabili sulle superfici di un'ampia gamma di microrganismi e quindi fornire una difesa di prima linea. È importante sottolineare che attiva anche il sistema del complemento attraverso una terza via distintiva, indipendente sia dall'anticorpo che dal complesso C1.
Tre singole mutazioni puntiformi nell'esone 1 del gene di MBL-2 umano sembrano compromettere la generazione di oligomeri funzionali.
Tali carenze di proteine funzionali sono comuni in alcune popolazioni, ad esempio nell'Africa sub-sahariana, ma praticamente assenti in altre, ad esempio gli indigeni australiani.
Gli studi sull'associazione delle malattie MBL sono un'area di ricerca fruttuosa e implicano un ruolo per MBL nei processi di malattie infettive, infiammatorie e autoimmuni.
Nel complesso, sembra esserci un equilibrio genetico in cui gli individui generalmente beneficiano di alti livelli della proteina.
Tuttavia, in determinate situazioni, livelli ridotti di MBL circolanti possono essere utili per l'ospite e questo può spiegare la persistenza dei deleteri polimorfismi genici in molti gruppi di popolazione.
Parole chiave: complemento, associazioni di malattie, immunità innata, lectina legante il mannosio (MBL), serina proteasi associate a MBL (MASP)

INTRODUZIONE

Sono passati ormai 60 anni da quando il premio Nobel australiano Sir Frank Macfarlane Burnet, insieme a John McCrea, ha identificato nel siero tre inibitori (chiamati α, β e γ), che erano in grado di inattivare il virus dell'influenza (1). Ora sappiamo che l'inibitore β era, in effetti, una proteina chiamata lectina legante il mannosio (MBL), un componente del sistema immunitario innato (2). Negli ultimi 30 anni, la nostra comprensione di questa proteina è costantemente aumentata come risultato di un'ampia attività di ricerca in tre aree principali: (a) bio/immunochimica (compresa la genetica molecolare), (b) microbiologia e (c) immunodeficienza.
Il lavoro in queste aree inizialmente è proceduto in modo indipendente poiché sono emerse prove sia di una funzione biologica inattesa che di uno stato di carenza clinica.
L'isolamento e la caratterizzazione della proteina sono stati necessari per illuminare le osservazioni sulla cosiddetta attività battericida RaRf (3, 4) nell'area microbiologica e sul deficit opsonico riportato in molte popolazioni pediatriche. Alcuni dei principali sviluppi sono riassunti in Tabella 1.
Questa recensione affronta brevemente questioni relative alla storia iniziale di MBL, la sua struttura, funzione, la genetica e le associazioni con le malattie.

Infine, vengono discussi gli sviluppi futuri, incluso il potenziale utilizzo di MBL estratta dal plasma o ottenuta con tecnica ricombinante.
L'esistenza delle lectine sieriche dei mammiferi era stata prevista nel 1975 da Robinson et al. (5) e la proteina è stata isolata per la prima volta nel 1978 da frazioni citosoliche di fegato di coniglio da Kawasaki et al. (6). Successivamente Wild et al. (7) sono stati in grado di isolare MBL sia dal fegato umano che da quello di ratto.
Più recentemente, è stata segnalata la trascrizione extraepatica di MBL e ciò potrebbe avere implicazioni per quanto riguarda il suo ruolo nella difesa localizzata dell'ospite (8).
MBL appartiene a una famiglia di proteine chiamate collectine, che possiedono sia le regioni collagene che i domini delle lectine.
Le altre principali collectine umane, la proteina tensioattiva A e la proteina tensioattiva D, possiedono caratteristiche strutturali simili a quelle dell'MBL e si trovano prevalentemente nel polmone e in altri siti della mucosa (9).

Tabella 1
Principali scoperte nella ricerca relativa a MBL

acronimi: CRD, dominio di riconoscimento dei carboidrati;
MASP, proteasi della serina associate a MBL;
MBL, lectina legante il mannosio;
SIRS, sindrome da risposta infiammatoria sistemica.

terminologia - ***Ficoline***: proteine plasmatiche strutturalmente simili alle collectine, con un dominio collageno simile, ma al posto del dominio lectinico hanno un dominio di riconoscimento dei carboidrati fibrinogeno-simile.

anno	Biochimica/ immunochimica	Microbiologia	Deficit Immunologico
1946		Identificazione di β inibitori dei componenti termolabili del virus dell'influenza nel siero normale con attività sia di neutralizzazione del virus che di inibizione dell'emoagglutinazione (1)	
1968			Difetto fagocitico associato al plasma (28)
1975	Prevista l'esistenza di "proteine simili alla lectina specifiche per il mannosio" nel siero di mammiferi (5)		
1976			Associazione di difetto opsonico con infezioni frequenti nell'infanzia, ma carenza presente anche nel 5% della popolazione generale (29)
1978	MBL isolato da fegato di coniglio (6)		
1980			Carenza opsonica nei bambini con diarrea cronica (30)
1981			Associazione del difetto di opsonizzazione del lievito con la deposizione subottimale di C3b (31)

anno	Biochimica/ immunochimica	Microbiologia	Deficit Immunologico
1982		Descrizione nel topo di RaRF : una proteina battericida che attiva il complemento (3)	
1983	MBL umano isolato dal fegato(7); MBL isolata dal siero umano (121)		Studio prospettico del deficit opsonico nell'infanzia (122)
1984		Attività RaRF presente nelle classi di vertebrati (4)	
1985	MBL descritto nel Siero bovino (123)		Difetto opsonico legato all'assenza di un cofattore non identificato del sistema del complemento (124)
1987	Attivazione, tramite MBL, della via classica del complemento (18)		
1988	Descritte le MBL A e C nel siero di ratto (125); descrizione della CRD di tipo C (126)		
1989	Gene per MBL umano clonato 33, 34; MBL umana ha attività battericida (127); dimostrata natura opsonica di MBL (35)	MBL inibisce l' infezione in vitro da HIV (85)	Correlazione del difetto opsonico con bassi livelli sierici di MBL (32)
1990		identificati come MBL i β inibitori del virus dell'influenza A nel siero bovino e murino (2)	Correlazione dei livelli di MBL con l'attivazione della via del complemento classica a bassa concentrazione sierica (128)
1991	descritte MBL di topo A e C (129)		Deficit opsonico e bassi livelli di MBL collegati a mutazioni puntiformi singole nel codone 54 (variante B) (50)
1992	Livelli umani di MBL nelle risposte di fase acuta (59); cristallografia di CRD di MBL (130); nuova proteasi (MASP-1) ede attivazione da parte di MBL del complemento(19)	RaRF umana identica a MBL-MASP (131)	Bassi livelli di MBL negli africani legati alla mutazione del codone 57 (variante C) nel gene MBL (51)
1994			Descritta la terza mutazione MBL nel codone 52 (variante D) (52)
1995			Polimorfismi trovati nella regione del promotore del gene MBL (55)
1997	Scoperto un secondo MASP in grado di attivare il complemento (20)		Le mutazioni MBL sono un importante fattore di rischio per le infezioni nei bambini (132)

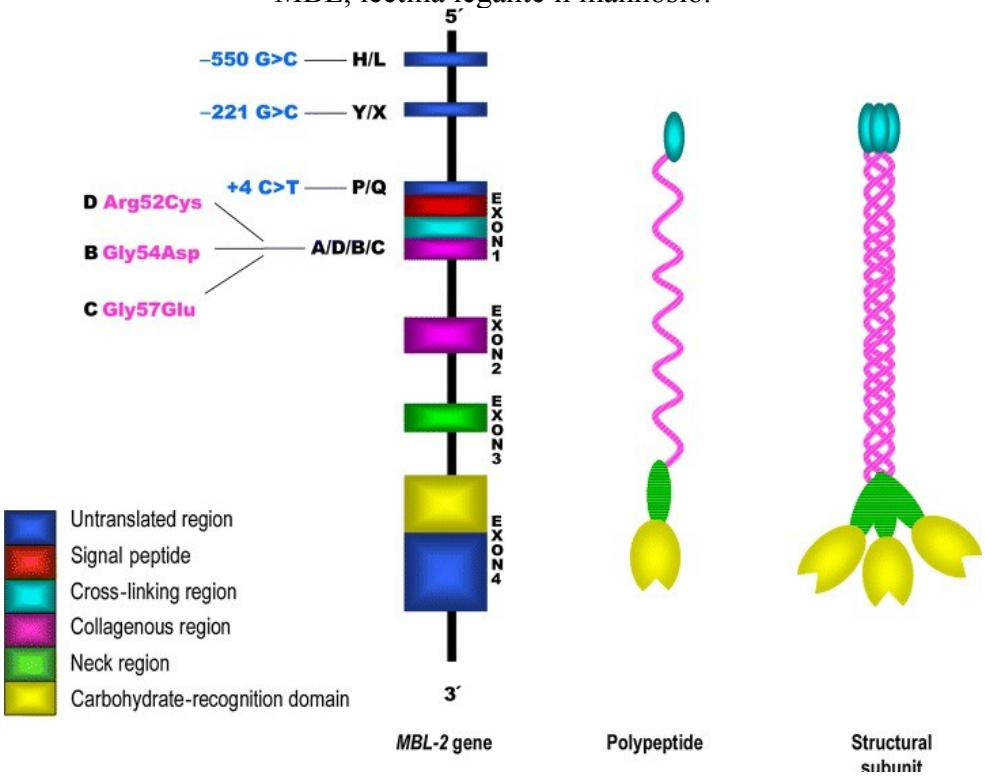
anno	Biochimica/ immunochimica	Microbiologia	Deficit Immunologico
1998			Ricostituzione dell'attività opsonizzante mediante infusione di MBL purificato in esseri umani carenti di MBL (112)
1999	Forma troncata di MASP-2 – Map19 (21)		
2000	Complesso attivante il complemento fatto da ficolina e MASP (133)	MBL ha dimostrato di legarsi a organismi clinicamente rilevanti (15)	
2001	descritto MASP-3 (23)	Legame ai batteri capsulati (134); MBL regola la risposta infiammatoria ai batteri (42)	Deficit di MBL associato a morbilità infettiva nei pazienti con cancro 81, 82
2002	Attivazione della via della lectina da parte di H-ficoline (135)		
2003			Deficit ereditario di MASP-2 (116); associazione di polimorfismi MBL con sepsi ed esito fatale in pazienti con SIRS102,103
2004		Aumento della mortalità nei topi knockout MBL con Staphylococcus aureus (84)	
2005	La M-ficolina umana attiva la via della lectina (26)		Associazione del deficit di MBL con il rischio di infezione da micoplasma (72)

ASPETTI STRUTTURALI DELLA MBL (LECTINA LEGANTE IL MANNOSIO)

La struttura proteica di MBL è stata ampiamente studiata e gli aspetti sono stati sintetizzati nelle **figure 1 e 2**. La proteina consiste in un multimero ottenuto dalla concatenazione di catene polipeptidiche identiche di 32 kDA.
Ciascuna catena comprende quattro regioni distinte codificate da diversi esoni del gene MBL-2, come verrà discusso più dettagliatamente in seguito.
Ciascuna catena ha un dominio di riconoscimento C-terminale, di carboidrati (CRD), calcio-dipendente; una regione “detta collo” corta, α-elicoidale, idrofobica (configurazione a spirale); una regione collagena contenente 19 triplette di Gly-Xaa-Xaa e una regione N-terminale ricca di cisteina. Tre catene polipeptidiche formano una tripla elica all'interno della regione collagene, stabilizzata da interazioni idrofobiche e legami disolfuro intracatena all'interno della regione ricca di cisteina N-terminale.
Questo è l'elemento costitutivo di base di tutte le forme molecolari circolanti di MBL.
Nel siero, MBL è costituita da oligomeri che vanno dai dimeri agli esameri e studi cristallografici a raggi X / e le micrografie elettroniche hanno rivelato che questi oligomeri hanno una struttura sertiforme o simile a un bouquet a causa di un'interruzione nella regione del collagene, dando origine a un nodo /cerniera.
La capacità della proteina di legarsi ai microorganismi ed attivare il complemento sembra dipendere dalla presenza di oligomeri complessi (dai tetrameri in su).

Figura 1

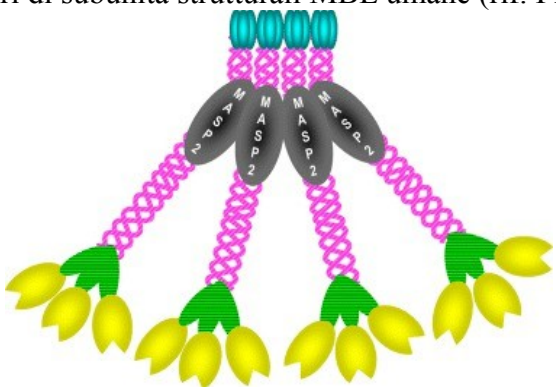
MBL, lectina legante il mannosio.



Struttura del gene umano MBL-2 e del polipeptide codificato. Vengono mostrate le posizioni dell'esone 1 e dei polimorfismi del promotore. Diverse regioni del polipeptide sono codificate da diversi esoni del gene MBL. Tre identici polipeptidi da 32 kDa formano una *subunità strutturale*, basata sulla formazione di una tripla elica collagene. L'oligomerizzazione della subunità strutturale si traduce in molecole MBL di dimensioni diverse, ma la forma tetramerica mostrata in figura 2 è probabilmente la più comune.

Figura 2

Tetrameri di subunità strutturali MBL umane (rif. Figura 1).



Le subunità sono legate da ponti disolfuro nelle regioni N-terminali. Si ritiene che ogni molecola MASP-2 si leghi vicino al punto cardine della regione del collagene. Il numero di MASP in grado di legarsi a un dato tetramero MBL non è noto in modo definitivo, ma la disposizione mostrata sarebbe coerente con il modello per la MBL di ratto proposto da Feinberg et al. (24). I dettagli dei legami MASP-1, MASP-3 e MAp19 agganciate a MBL rimangono poco chiari.

Leggenda: MASP = proteasi della serina associate a MBL; MASP-1 = serina proteasi-2 associata a MBL; MASP-2, serina proteasi-2 associata a MBL; MASP-3, serina proteasi-3 associata a MBL.

Il lavoro di Drickamer e colleghi (10, 11) e anche di Ezekowitz e colleghi (12) ha fornito una panoramica della struttura del CRD (dominio di riconoscimento dei carboidrati). Ciascun CRD lega uno ione calcio, consentendogli di formare legami di coordinazione con i gruppi 3- e 4-idrossile di zuccheri specifici tra cui mannosio, N - acetil -d – glucosamina, N -acetil-mannosamina, fucosio e glucosio.
I tre CRD in ciascuna subunità strutturale sono separati da una distanza costante di 45-angstrom (12). Il raggruppamento delle subunità strutturali fornisce una piattaforma, che consebte il legame di MBL agli array di gruppi di zucchero ripetuti presenti sulle superfici microbiche.
Sebbene l'affinità di legame di ogni singola interazione CRD - zucchero sia relativamente bassa a 10^{-3} M (13), la formazione di oligomeri di ordine superiore fornisce più CRD, che sono in grado di legarsi contemporaneamente con elevata avidità.
L'MBL è una delle principali molecole di riconoscimento del pattern del sistema immunitario innato. Riconosce principalmente specifici gruppi di zucchero (come sopra) sulla superficie dei microrganismi, consentendogli di distinguere il sé dal non sé. Può anche legarsi a fosfolipidi, acidi nucleici (14) e proteine non glicosilate.
MBL ha dimostrato di legarsi promiscuamente a un'ampia gamma di batteri, virus, funghi e protozoi e alcuni esempi selezionati sono elencati nella Tavola 2.

Tabella 2
Selezione di microrganismi in grado di legare MBL

Bacteria
Actinomyces israelii, Bifidobacterium bifidum, Burkholderia cepacia, Chlamydia pneumoniae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella aerogenes, Leptotrichia buccalis, Listeria, monocytogenes, Mycobacterium avium, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitidis, Proprionibacterium acnes, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella montevideo, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae

Virus
Influenza A, HIV, Herpes simplex 2, SARS-CoV

Fungi
Aspergillus fumigatus, Candida albicans, Cryptococcus neoformans

Protozoa
Cryptosporidium parvum, Plasmodium falciparum, Trypanosoma cruzi

Neth et al.hanno utilizzato la citometria a flusso per dimostrare il legame di MBL con ceppi batterici clinicamente rilevanti nei bambini immunocompromessi ed hanno notato differenze nel legame all'interno di alcune specie tali che un ceppo potrebbe mostrare un forte legame, mentre un altro molto più debole (15).
E' stato esplorato in numerosi studi il ruolo delle caratteristiche strutturali specifiche dei microrganismi (ad es. la capsula), che consentono o impediscono il legame con l'MBL.
Il primo lavoro probabilmente è stato di Kawakami et al. sul cosiddetto complesso RaRf (che è stato poi identificato come MBL) e la sua interazione con la Salmonella enterica sierotipo Typhimurium (3).
Ciò ha suggerito che la struttura e la composizione del lipopolisaccaride svolgono un ruolo cruciale nel legame e nella funzione di MBL.
Altri meccanismi che consentono ai microrganismi di evitare il riconoscimento e l'uccisione da parte di MBL includono il legame con acido sialico dei lipooligosaccaridi (16, 17).

Nonostante i numerosi progressi in quest'area, restano da affrontare molti enigmi, per lo più collegati all'esatta disposizione degli zuccheri sulle superfici microbiche.

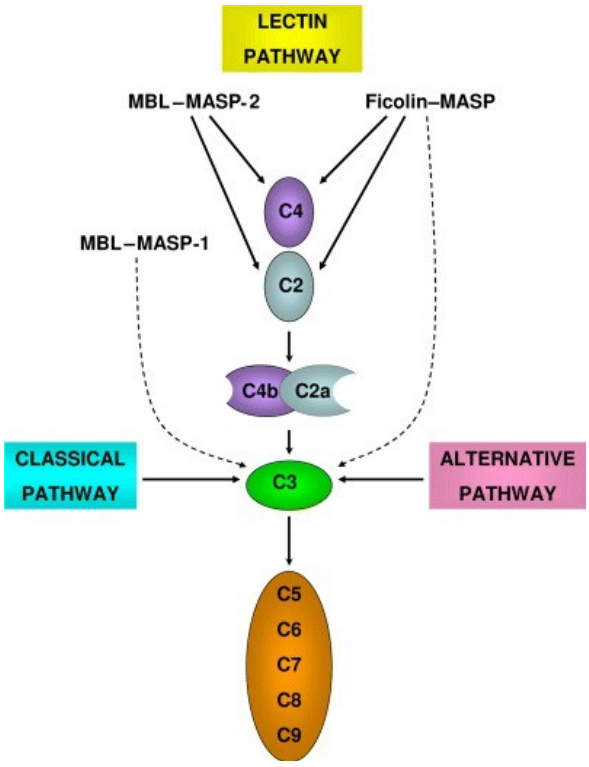
ASPETTI FUNZIONALI DELLE MBL

La nostra comprensione della funzione MBL è cresciuta rapidamente negli ultimi tre decenni.
È ora riconosciuto che ha un ruolo in processi diversi come l'attivazione del complemento, la promozione dell'opsonofagocitosi indipendente dal complemento, la modulazione dell'infiammazione, il riconoscimento di strutture self alterate e la clearance cellulare apoptotica.

MBL ed attivazione del complemento

Nel 1987 è stato proposto per la prima volta un ruolo delle MBL nella difesa dell'ospite quando Ikeda et al. hanno osservato che la proteina è in grado di attivare la via classica del complemento (18). Tuttavia, attualmente è chiaro che MBL attiva una nuova terza via del complemento, spesso definita via MBL, in modo indipendente da anticorpi e C1, come illustrato in Figura 3.

Figura 3



Via alternativa di attivazione del complemento.
Il complemento viene attivato da MBL e ficoline. Legandosi a target appropriati, i complessi MBL-MASP-2 scindono C4 e C2 per formare la **C3 convertasi (C4bC2a)**. I complessi MBL-MASP-1 possono attivare C3 direttamente. Le ficoline funzionano anche in combinazione con i MASP. Le vie classiche e alternative generano l'enzima C3 convertasi, che scinde C3. La via litica (C5–C9) è comune a tutte e tre le vie di scissione di C3.
TERMINOLOGIA: MBL, lectina legante il mannosio; MASP, proteasi della serina associate a MBL; MASP-1, serina proteasi-2 associata a MBL; MASP-2, serina proteasi-2 associata a MBL.

Questa attività funzionale riflette il fatto che MBL circola in associazione con un gruppo di serina-proteasi associate a MBL (le cosiddette MASP).
Nel 1992, Matsushita e Fujita hanno dimostrato la presenza di un nuovo enzima del complemento nel siero, che potesse generare la C3 convertasi (C4bC2a), associata all'attivazione della via classica (19).
Tuttavia, in seguito si è scoperto che questa attività è mediata da MASP-2 (20) e l'enzima originale è ora noto come MASP-1 e può attivare direttamente il C3.
Successivamente, è stato identificato un piccolo frammento sintetizzato separatamente di MASP-2 chiamato sMAP o Map19 (21, 22) ed è stato anche descritto un terzo MASP (MASP-3) senza funzione nota (23).
L'attuale conoscenza suggerisce che, legandosi ai microrganismi, si verifica l'autoattivazione di MASP-2, consentendo la scissione di C4 e C2 per formare una convertasi C3, che è indistinguibile nella specificità dalle convertasi trovate nelle altre due vie di attivazione del complemento (24).
La cosiddetta via MBL è attivata anche da un'altra famiglia di proteine chiamate ficoline.
Le ficoline sono strutturalmente simili alle collectine, con domini collagenici legati a domini simili al fibrinogeno aventi siti di legame per gli zuccheri (es di membrana).
Le L- e H-ficoline sono fattori umorali sintetizzati dagli epatociti, sebbene l'H-ficolina sia stata osservata anche nel liquido bronchiale/alveolare e nella bile (25).
Al contrario, la M-ficolina si trova sulle cellule mononucleate del sangue periferico, sulle cellule polimorfonucleate e sulle cellule epiteliali polmonari di tipo II (26).
Le ficoline si trovano anche in complessi con MASP e si ritiene che abbiano specificità di legame diverse rispetto a MBL (27).

Fagocitosi mediata da opsonizzazione
Nel 1968 Miller et al. Hanno riportato un difetto di fagocitosi plasmatico in un bambino con gravi infezioni ricorrenti, ritardo della crescita e diarrea (28). Esperimenti in vitro hanno rivelato un'incapacità del plasma del bambino ad opsonizzare i batteri del lievito termo-inattivati (Saccharomyces cerevisiae).
Questo difetto è stato successivamente rilevato nei sieri di bambini con infezioni ricorrenti inspiegabili (29) e diarrea cronica dell'infanzia (30), ma, curiosamente, studi sulla popolazione generale hanno anche rivelato una frequenza relativamente alta del difetto (~5%).
Nel 1981, le conoscenze hanno collegato questa carenza opsonica al sistema del complemento dimostrando che i sieri con la carenza legavano meno C3b sulla superficie del lievito (31). Tuttavia, è stato solo nel 1989 che il comune difetto opsonico è risultato essere associato a bassi livelli della proteina legante il mannosio, MBL (32).
Nello stesso anno è stato clonato il gene per MBL (33, 34) (*Genetics of Human MBL*).

Recettori cellulari per MBL
In uno studio sulla *Salmonella montevideo*, Kuhlman et al. hanno riportato che MBL è stata in grado di interagire direttamente con i recettori della superficie cellulare e promuovere l'opsonofagocitosi (35).
Successivamente, sono state proposte numerose proteine/recettori presunti leganti MBL, tra cui cC1qR/calreticolina (36), C1qRp (37) e CR1 (38, 39).
Tuttavia, non è chiaro se MBL agisca come opsonina diretta o stia semplicemente potenziando altre vie del complemento e/o la fagocitosi mediata da anticorpi.

MBL nel processo infiammatorio
Il ruolo delle MBL come modulatrici dell'infiammazione sembra essere complesso e, di

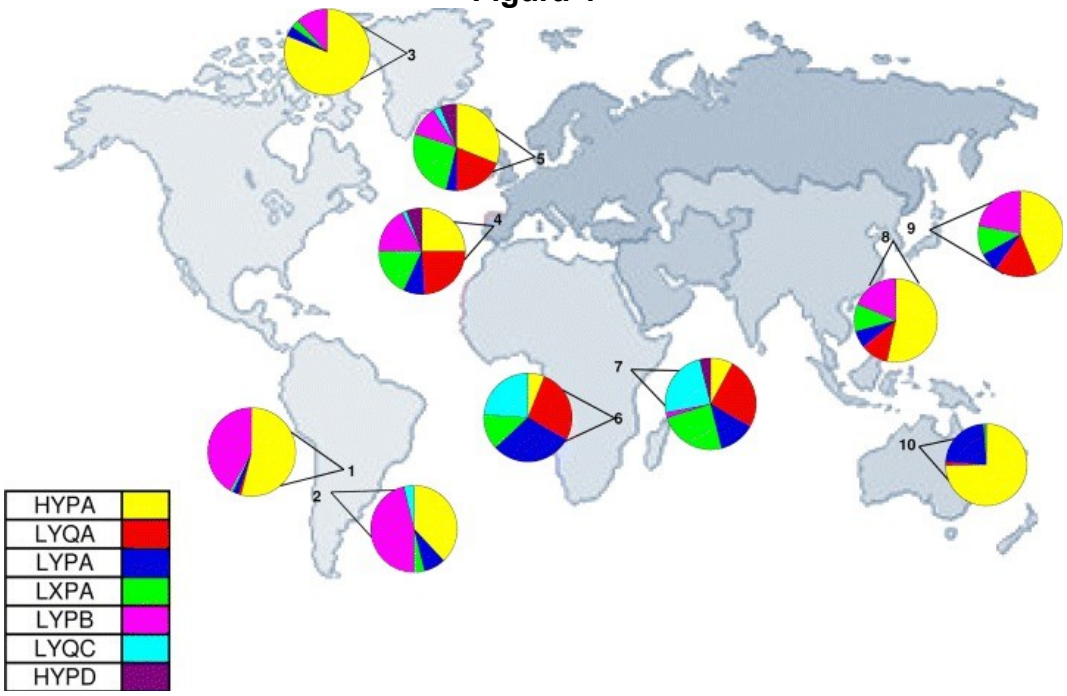
conseguenza, il suo meccanismo d'azione rimane in parte oscuro.
Una possibile spiegazione è che l'MBL è in grado di innescare il rilascio di citochine proinfiammatorie dai monociti (40, 41).
Questo concetto è stato affrontato negli studi di Jack et al. utilizzando *Neisseria meningitidis* incubata con concentrazioni crescenti di MBL prima di essere aggiunta a sangue intero carente di MBL.
Il rilascio di Fattore di Necrosi Tumorale α, interleuchina (IL)-1β e IL-6 dai monociti è stato maggiore per concentrazioni di MBL inferiori a 4 μg/ml ma soppresso per concentrazioni più elevate (42).
Gli studi clinici in questo settore sono discussi più avanti.

Il ruolo della MBL nelle ricognizione di un self alterato e nella apoptosi
Per la prima volta Ogden et al. nel 2001 (43) hanno proposto un ruolo di MBL nella clearance delle cellule apoptotiche.
È stato scoperto che MBL si lega direttamente alle cellule apoptotiche che espongono gli zuccheri terminali delle proteine del citoscheletro, consentendo così il loro riconoscimento e facilitando direttamente la loro fagocitosi da parte dei macrofagi.
Difetti nella clearance delle cellule apoptotiche sono stati implicati nella patogenesi di alcune condizioni autoimmuni, sebbene il ruolo preciso di MBL, in questo caso, non sia chiarito.
Ad esempio, nel 2005, Stuart et al. hanno riferito che sebbene i topi carenti di MBL mostrassero una clearance cellulare apoptotica difettosa, non sviluppavano malattie autoimmuni (44).
Tramite studi su animali, MBL è stato implicata nella fisiopatologia del danno ischemico grazie alla sua capacità di riconoscere le strutture del self alterate.
Stahl e colleghi hanno proposto la via della lectina come mediatore di questo processo in alcuni organi e l'assenza di attivazione della via MBL/MASP sembra offrire protezione in questi modelli di malattia (45, 46). Tuttavia, rimane da comprendere la rilevanza di questi risultati per la salute umana.
I cambiamenti nelle strutture della superficie cellulare durante la trasformazione oncogenica sembrano promuovere il legame di MBL alle cellule tumorali (47) dove la proteina può mediare effetti citotossici inclusa la citotossicità cellulo-mediata MBL-dipendente (48, 49). L'importanza relativa di tali meccanismi nell'immunologia dei tumori è, al momento, sconosciuta.

Genetica della MBL umana
Esistono due geni MBL umani, ma MBL-1 è uno pseudogene e solo MBL-2 codifica per un prodotto proteico. Il gene funzionale MBL-2 si trova sul cromosoma 10 (q11.2-q21) e comprende quattro esoni come illustrato in Figura 1.
L'esone 1 codifica per una regione ricca di cisteina e parte della regione del collagene ricca di glicina. L'esone 2 codifica per il resto della regione del collagene e l'esone 3 codifica per una struttura a spirale α-elicoidale, nota come regione del "collo".
L'esone 4 codifica il CRD, che assume una configurazione globulare. La regione del promotore del gene MBL contiene una serie di elementi regolatori, che influenzano la trascrizione della proteina.
Nel 1991, è stata decodificata la sequenza nucleotidica completa di tutti e quattro gli esoni del gene MBL-2 umano da Sumiya et al. in due bambini britannici con infezioni ricorrenti e bassi livelli di MBL (50).
In entrambi è stata osservata una mutazione puntiforme nel codone 54, che ha cambiato la sequenza del codone da GGC a GAC causa di sostituzione dell'acido aspartico con la

glicina nella proteina tradotta.
Studi familiari hanno confermato che il difetto è stato ereditato con modalità autosomica dominante. Nel 1992 Lipscombe et al. hanno identificato una seconda mutazione dell'esone 1 nel codone 57 (Gly → Glu), studiando una popolazione dell'Africa subsahariana (51) e nel 1994 Madsen et al. hanno riportato una mutazione nel codone 52 (Arg → Cys) (52).
Queste mutazioni puntiformi sono ora comunemente indicate rispettivamente come varianti B, C e D, laddove la variante A che indica il tipo selvaggio.
La mutazione della variante B si verifica con una frequenza genica di circa il 25% nelle popolazioni eurasiatiche.
Al contrario, la variante C è rara negli eurasiatici ma è comunemente osservata nelle popolazioni dell'Africa subsahariana, con frequenze del 50%-60%.
Studi di popolazione suggeriscono che la mutazione della variante B potrebbe essere insorta tra 50.000 e 20.000 anni fa (53), poiché non sono state identificate mutazioni genetiche strutturali negli studi su popolazioni indigene australiane arrivate nel continente circa 50.000 anni fa, mentre la mutazione della variante B era probabilmente stata introdotta sia nel Nord che nel Sud America al momento dell'ultima glaciazione circa 20.000 anni fa.
L'effetto di queste mutazioni dell'esone 1 sul prodotto proteico continua ad essere allo studio. Si ritiene che compromettano l'oligomerizzazione e portino a un deficit funzionale.
Le mutazioni B e C determinano la sostituzione delle glicine assiali critiche nella tripla elica con acidi dicarbossilici, con conseguente distorsione di questa importante parte della proteina (50).
Al contrario, la mutazione D provoca la sostituzione dell'arginina con la cisteina. Si suppone che questa cisteina sia lar causa della formazione di legami disolfuro avventizi che ostacolano la formazione di oligomeri più lunghi (54).
Sono stati descritti diversi polimorfismi anche nella regione del promotore del gene.
Studi di Madsen et al., investigando sulla grande variazione interindividuale nei livelli sierici di MBL, hanno scoperto tre polimorfismi, H/L, X/Y e P/Q nelle posizioni -550, -221 e +4 del gene MBL (55, 56). Successivamente, sono stati identificati quattro aplotipi comuni, vale a dire LXP, LYP, LYQ e HYP.
Di questi, HYP, che è associato a livelli medio-alti di MBL e LXP, che è associato a bassi livelli della proteina, sembrano essere i più importanti. Questi aplotipi del promotore sono in forte disequilibrio di legame con le mutazioni dell'esone 1, risultando in sette aplotipi estesi comuni, vale a dire HYPA, LYPA, LYQA, LXPA, HYPD, LYPB e LYQC.
Sono stati descritti anche altri rari aplotipi (57).
La figura 4 illustra la frequenza di questi vari aplotipi in popolazioni selezionate ed evidenzia il grado di variazione etnica.

Figura 4



È stato dimostrato che le frequenze dell'aplotipo MBL differiscono nelle varie popolazioni. La variante A (tipo selvaggio) si trova in associazione con quattro diversi aplotipi di promotore, HYPA, LYQA, LYPA e LXPA. Gli alleli dell'esone 1 delle varianti B, C e D sono in linkage disequilibrium con tre diversi aplotipi di promotore, LYPB, LYQC e HYPD. I dati sulla frequenza dell'aplotipo sono presi dagli studi di popolazione pubblicati.
1, Chiriguanos, Argentina (56); 2, Mapuche, Argentina (56); 3, Eschimesi, Groenlandia (56); 4, Caucasici, Spagna (151); 5, caucasici, Danimarca (56); 6, Mozambico (56); 7, Kenia (56); 8, Corea (152); 9, Giappone (153); 10, Warlpiri, Australia (53).

La combinazione del gene strutturale e dei polimorfismi del promotore si traduce in una variazione drammatica nella concentrazione di MBL in individui apparentemente sani fino a 1000 volte (caucasico: range <20–10.000 ng/ml).
Inoltre, Ezekowitz e colleghi hanno presentato prove nel 1988 che MBL era una molecola della fase acuta (58). In queste indagini, l'RNA è stato isolato da un fegato "normale" preso come parte di una biopsia di stadiazione per la malattia di Hodgkins ed è stato confrontato con l'RNA isolato da un fegato fresco post mortem di una vittima per un grave trauma. Gli autori hanno scoperto che le trascrizioni dell'RNA messaggero MBL erano appena rilevabili nel fegato normale, ma che l'induzione era osservata nel fegato esposto a stress acuto.
Studi successivi hanno dimostrato che i livelli di MBL possono aumentare tra 1,5 e 3 volte durante la fase acuta, ma questa risposta è variabile tra gli individui (59).
Va anche notato che anche durante una risposta di fase acuta, gli individui eterozigoti o omozigoti per mutazioni MBL sembrano incapaci di raggiungere i livelli proteici di quelli che possiedono un genotipo wild-type. Circa un terzo della popolazione caucasica possiede genotipi che conferiscono bassi livelli di MBL, con circa il 5% della popolazione che presenta livelli molto bassi.
Non è stato definito alcun livello assoluto di carenza di MBL.
Genotipo e fenotipo mostrano una correlazione relativamente forte e gli studi spesso utilizzano solo una misura per dedurre la carenza. Tuttavia, c'è un "valore aggiunto" nell'esecuzione di entrambe le misure e vorremmo fortemente sostenere questo approccio quando possibile.

Evoluzione del gene MBL
L'MBL si presenta in due forme distinte nei roditori e nelle scimmie rhesus (60), ma solo una forma si trova negli esseri umani e nei polli. Come discusso in precedenza, ci sono due geni MBL umani, che sono molto probabilmente dovuti a un evento di duplicazione genica (61). Tuttavia, MBL-1 è uno pseudogene e i potenziali meccanismi responsabili del silenziamento del gene MBL-1 sono in discussione.
Nel 1998, Guo et al. hanno descritto un difetto di splicing dell'introne 1 e due codoni di stop negli esoni 3 e 4 del gene MBL-1 (62). Più recentemente, Seyfarth et al. hannoidentificato sostituzioni della glicina nel codone 53 del gene MBL-1, che hanno una stretta somiglianza con quelle trovate nel codone 54 del gene MBL-2 (63).
Tali sostituzioni sono state trovate anche in altri primati superiori, inclusi scimpanzé e gorilla, ma non in primati più distanti come la scimmia rhesus.
Gli autori hanno concluso che entrambi i geni MBL-1 e MBL-2 sono stati silenziati selettivamente dagli stessi meccanismi molecolari, ma distorti nel tempo con conseguente downregulation generale dei livelli di MBL nell'attuale popolazione umana.

Il paradosso MBL
L'alta frequenza di alleli varianti osservata in alcune popolazioni era inizialmente sconcertante e poteva suggerire che il deficit funzionale di MBL implicava un qualche vantaggio evolutivo.
Sono state proposte somiglianze tra il sistema genetico MBL e il ruolo dell'anomalia genetica dell'anemia falciforme nella protezione contro la malaria per i portatori dell'allele dell'emoglobina falciforme (64).
L'argomento è il seguente: alcuni parassiti intracellulari usano l'opsonizzazione C3 e i recettori C3 sui monociti/macrofagi per entrare nel loro ospite. Pertanto, qualsiasi riduzione della funzione di attivazione del complemento dell'ospite può ridurre la probabilità di essere parassitato. A sostegno di questo concetto c'è uno studio su pazienti con leishmaniosi viscerale, in cui si è dimostrato che tali pazienti hanno maggiori probabilità di avere livelli elevati di MBL rispetto ai controlli non infetti (65).
Un piccolo studio su pazienti etiopi con lebbra conclamata o borderline ha anche evidenziato che i loro livelli di MBL erano significativamente più alti di quelli di donatori di sangue sani (66).
Una spiegazione alternativa della frequenza inaspettatamente alta di individui con fenotipo MBL basso in molte regioni tropicali è che l'eccessiva attivazione del complemento può provocare un danno dell'ospite di tipo immunopatologico; in queste situazioni qualsiasi meccanismo che riduca l'attivazione del complemento può essere utile (51).

Studi clinici.
L'identificazione del deficit di MBL come causa del cosiddetto difetto opsonico comune è stata seguita da molti studi di associazione a malattie, per definire il ruolo preciso di questa proteina.
Alcuni dei primi studi si sono concentrati su popolazioni pediatriche con l'ipotesi che MBL fornisse un'attività simile a quella di un "anticorpo" durante la "finestra di vulnerabilità" (circa 6-24 mesi), quando i livelli di anticorpi dell'immunoglobulina G materna (IgG) sono diminuiti ma la risposta immunitaria adattativa del bambino è ancora immatura (32).
Tuttavia, gli studi sugli adulti hanno suggerito che potrebbe esserci un ruolo per l'MBL per tutta la vita (67).
Nonostante questi studi, la maggior parte degli individui che possiedono una variante dell'allele MBL apparentemente non soffre di effetti negativi ed è essenzialmente sana. In

uno studio che apparentemente lo conferma, Dahl et al. hanno monitorato 9245 adulti in una popolazione danese caucasica e non ha trovato differenze significative nelle malattie infettive o nella mortalità negli individui con deficit di MBL rispetto ai controlli (68).
Risultati simili sono stati riportati da Tacx et al. negli adulti non selezionati ricoverati in ospedale con infezioni (69). Tuttavia, questi studi non dovrebbero essere considerati una prova che i livelli di MBL non abbiano rilevanza clinica. Molti gruppi scientifici hanno intrapreso studi caso-controllo, che in effetti suggeriscono che l'MBL sia un importante modulatore immunologico.
In alcuni casi, ci sono prove che il significato del deficit di MBL è più facilmente apprezzato quando c'è un altro difetto coesistente (70), come abbiamo proposto per la prima volta nel 1991 (71).
La sinteticità richiesta non consente una revisione completa di tutti gli studi clinici MBL che sono stati intrapresi fino ad oggi e gli argomenti trattati di seguito sono stati selezionati al fine di illustrare esempi di possibili ruoli per MBL in una varietà di situazioni cliniche.

MBL nelle malattie infettive: suscettibilità e e severità
La maggior parte degli studi ha esplorato il ruolo dell'MBL in relazione all'acquisizione di un agente infettivo (suscettibilità) e la natura del decorso clinico associato (gravità).
Nella pratica clinica, questa distinzione può essere difficile. Tuttavia, ai fini di questa recensione, evidenzieremo esempi di infezioni in cui la MBL sembra avere un'influenza sull'uno o sull'altro di questi due aspetti della malattia infettiva.

Infezioni in cui MBL può assumere un ruolo predominante nella suscettibilità alla malattia
Hamvas et al. hanno recentemente mostrato un ruolo di MBL nell'infezione da micoplasma (72).
Hanno studiato casi di infezione in pazienti con deficit primario di anticorpi (PAD) noti per essere particolarmente suscettibili a tali organismi e li hanno confrontati con una popolazione di controllo.
Più di due terzi dei pazienti affetti da PAD con infezioni da micoplasma erano carenti di MBL (in possesso di un allele variante dell'esone 1) rispetto a un terzo del gruppo di controllo.
Nello stesso studio, sono stati in grado di dimostrare il legame di MBL a tre ceppi di Mycoplasma utilizzando la citometria a flusso e hanno proposto un ruolo per MBL nella prevenzione della malattia invasiva.
Nel 2003, è emersa la sindrome respiratoria acuta grave (SARS) come malattia altamente infettiva causata da un nuovo coronavirus (SARS-CoV). Si è trattato di una nuova epidemia in individui non esposti, principalmente in Asia.
Gli anticorpi specifici contro SARS-CoV vengono rilevati in media dopo circa 10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, per cui la fase iniziale della malattia dipende dai meccanismi immunitari innati.
Dalla rapida identificazione della struttura del virus (73, 74) si è reso evidente che questo nuovo agente infettivo era ricco di zuccheri facilmente aggredibili da MBL. Questo fatto pone le basi sul coinvolgimento della lectina nella difesa di prima linea contro questa infezione. Studi successivi hanno riscontrato differenze significative nella distribuzione dei genotipi carenti di MBL nei pazienti con SARS rispetto a quelli nei controlli (75, 76). Questi studi hanno suggerito che l'MBL svolge un ruolo nella suscettibilità all'infezione ma non influenza la successiva gravità. Nelle loro indagini, Ip et al. sono stati anche in grado di dimostrare il legame di MBL al virus e la sua capacità di inibire l'infezione (75).

Infezioni in cui MBL esercita un effetto sulla suscettibilità e severità

Epatite

Numerosi studi hanno affrontato il ruolo di MBL sia nell'infezione da epatite B che da epatite C.

Yuen et al. hanno studiato i portatori cronici di epatite B ed epatite C in Cina (77).

L'allele variante B è stato riscontrato più comunemente nei pazienti con cirrosi da epatite B e in quelli con peritonite batterica spontanea.

È stato anche notato che i livelli di MBL erano più bassi in questa coorte di pazienti con infezione cronica. È stato suggerito lo screening per mutazioni MBL in tali pazienti al fine di consentire l'identificazione di quelli ad aumentato rischio di complicanze che potrebbero trarre beneficio da un trattamento antibiotico profilattico.

Nel 2005, Chong et al. hanno anche riferito che i genotipi MBL correlati a bassi livelli proteici erano associati all'insorgenza di cirrosi e anche carcinoma epatocellulare nei portatori di epatite B (78).

Hanno anche dimostrato che MBL è in grado di legare l'HBsAg (antigene di superficie dell'epatite B). Nello stesso anno, Thio et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio di coorte “caso-controllo” su 527 pazienti naturalmente guariti dall'epatite B (n = 338) o avevano un'infezione persistente (n = 189).

Hanno scoperto che i genotipi MBL correlati a livelli sierici elevati erano associati al recupero dall'infezione, mentre quelli correlati a livelli inferiori erano associati alla persistenza del virus (79).

Va notato che circa la metà dei soggetti è stata anche infettata dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV), ma gli autori hanno concluso che ciò non ha influenzato i risultati ottenuti.

Matsushita et al. hanno studiato l'influenza delle mutazioni MBL nell'infezione da epatite C e ha scoperto che i malati che erano omozigoti per gli alleli della variante B avevano meno probabilità di rispondere al trattamento con interferone (80). Sarebbe necessario un ulteriore lavoro per definire il ruolo di MBL nella patogenesi dell'infezione da epatite.

Neutropenia

Le immunodeficienze secondarie a malattie o a trattamenti hanno fornito una interessante popolazione di pazienti all'interno delle quali studiare il ruolo dell'MBL. Uno di questi gruppi comprende quelli che ricevono la chemioterapia oncologica. Questi pazienti sono resi neutropenici dal trattamento (o dal processo patologico sottostante) e sono ad aumentato rischio di complicanze infettive.

Nel 2001 sono stati pubblicati due studi che riportavano un effetto del deficit di MBL in tali pazienti

Neth et al. hanno studiato 100 bambini e misurato i livelli di MBL e il genotipo.

I bambini in possesso di alleli della variante MBL hanno trascorso il doppio dei giorni in ospedale con neutropenia febbrile durante i primi 6 mesi del loro trattamento rispetto agli individui wild-type (81).

Nell'altro studio, Peterslund et al. hanno seguito 54 adulti sottoposti a chemioterapia per varie neoplasie ematologiche e ha scoperto che coloro che hanno sviluppato infezioni "significative" (batteriemia, polmonite o entrambe) nelle 3 settimane successive al trattamento avevano livelli di MBL significativamente più bassi rispetto a quelli senza infezioni significative (82).

Studi successivi hanno mostrato risultati diversi, ma fare confronti tra essi è intrinsecamente difficile.

I pazienti neutropenici sono una popolazione altamente eterogenea, con diversi processi patologici

sottostanti, sottoposti a regimi terapeutici di diversa intensità, con conseguenti vari gradi di immunosoppressione.
In uno studio contrastante, Bergmann et al. hanno seguito 80 adulti sottoposti a terapia per la leucemia mieloide acuta, che prevede un trattamento intenso e altamente mielosoppressivo. Non hanno riscontrato alcun effetto del deficit di MBL sulla frequenza, gravità o durata della febbre e hanno suggerito che la natura del trattamento ha sopraffatto qualsiasi potenziale influenza di MBL (83).
Sono necessari ulteriori studi clinici in tali pazienti per delineare l'esatto ruolo di MBL.
Un modello murino a “doppio knockout MBL” è stato utilizzato per esplorare l'enigma clinico di cui sopra.Nel 2004, Shi et al. hanno dimostrato che i topi null MBL erano altamente suscettibili all'inoculazione endovenosa di Staphylococcus aureus, morendo tutti entro 48 ore, rispetto al 55% di sopravvivenza dei topi con wild-type MBL.
Inoltre, quando i topi sono stati inoculati per via intraperitoneale e resi neutropenici (usando ciclofosfamide), è stato riscontrato che i topi neutropenici MBL null avevano accumuli di batteri nel sangue e negli organi maggiori rispetto ai topi neutropenici wild-type. Entro il giorno 8 dopo l'infezione, i topi neutropenici wild-type avevano eliminato l'infezione dal sangue, mentre i topi neutropenici MBL null avevano batteriemia persistente.
Gli autori sono stati in grado di invertire il fenotipo trattando i topi null MBL con MBL ricombinante (84).

MBL e virus dell'immunodeficienza umana
Ad oggi (--2006--), quasi 40 milioni di esseri umani sono stati infettati dall'HIV.
Le conseguenze cliniche dell'esposizione virale sono variabili. Alcuni individui possono essere ripetutamente esposti al virus ma rimangono liberi dall'infezione. Altri possono essere infettati ma rimangono liberi da malattie cliniche. Sebbene numerosi fattori virali e dell'ospite determineranno il destino di un individuo esposto all'HIV, ci sono dati che indicano che l'MBL può influenzare sia la suscettibilità che la gravità dell'infezione da HIV.
Il probabile bersaglio di legame per l'HIV è la glicoproteina fortemente glicosilata, gp120.
Mentre si può facilmente dimostrare che MBL si lega alla gp120 purificata (85), la capacità di MBL di neutralizzare gli isolati primari di HIV è meno convincente. Dati recenti indicano che MBL può opsonizzare l'HIV ma non induce la neutralizzazione. Tuttavia, il legame e l'opsonizzazione dell'HIV da parte di MBL possono alterare il traffico del virus e la presentazione dell'antigene virale durante l'infezione da HIV. MBL può influenzare l'adsorbimento virale da parte delle cellule dendritiche (DC), che esprimono una lectina sulla superficie cellulare chiamata "Molecola specifica delle DC di adesione intracellulare 3-grabbing non-integrina" (DC-SIGN).
È stato dimostrato che DC-SIGN media un tipo di infezione chiamata “trans'infezione”, in cui le DC legano l'HIV e trasferiscono efficacemente il virus alle cellule T. La preincubazione di ceppi di HIV con MBL previene la transinfezione dei linfociti T mediata da DC-SIGN e indica che almeno in vitro, MBL può inibire l'assorbimento e la diffusione dell'HIV mediata da DC-SIGN (86).
Qualunque sia il meccanismo delle interazioni di MBL con l'HIV, numerosi studi clinici hanno suggerito che la carenza di MBL è un fattore di rischio per l'acquisizione dell'infezione da HIV.
Il deficit di MBL sembra aumentare il ischio di infezione da HIV da tre a otto volte 87,88, 89, 90.
Vi è anche un aumento del rischio di trasmissione verticale dalle madri infette alla prole (91). Tuttavia, questi risultati non sono stati replicati in tutte le popolazioni, con alcuni studi che non hanno dimostrato un ruolo per MBL nell'infezione da HIV 92, 93, 94. C'è ancora

meno chiarezza per quanto riguarda il ruolo di MBL nella progressione della malattia da HIV. Garred et al. (87) hanno dimostrato che gli uomini con varianti MBL avevano un tempo di sopravvivenza più breve dopo l'insorgenza della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) rispetto ai pazienti con alleli MBL wild-type.
Tuttavia, in una coorte ben caratterizzata di uomini omosessuali, la variante MBL ha avuto un effetto insignificante sulla sopravvivenza dopo la diagnosi di AIDS (95).
In quest'ultimo studio, sembrava esserci un effetto protettivo degli alleli varianti MBL, con un ritardo nello sviluppo dell'AIDS clinico dopo la sieroconversione HIV.
I pazienti con alleli varianti MBL avevano una conta di CD4 più bassa al momento dello sviluppo dell'AIDS, indicando che la carenza di MBL può influenzare il momento dell'insorgenza dell'AIDS.
Inoltre, le mutazioni MBL sembravano proteggere dallo sviluppo del sarcoma di Kaposi, una osservazione azzardata e difficile da spiegare(95).
In un altro studio, Prohaszka et al. (90) hanno scoperto che i livelli di MBL erano più bassi negli individui HIV-positivi asintomatici rispetto ai controlli HIV-negativi.
Tuttavia, l'effetto protettivo di MBL è scomparso nei pazienti con una diagnosi di AIDS; i pazienti con livelli elevati di MBL avevano un numero significativamente più basso di cellule CD4.
Una possibile spiegazione è che una maggiore produzione di citochine proinfiammatorie nella malattia da HIV avanzata stimoli un aumento della sintesi di MBL (96), aumentando i livelli nei pazienti con malattia in stadio avanzato.
Infatti, uno studio recente ha dimostrato in vitro che l'MBL può aumentare la produzione di citochine proinfiammatorie e la replicazione virale (97). Alla luce degli studi che indicano un ruolo per MBL nella modulazione infiammatoria, si è tentati di suggerire che in alcune circostanze, MBL può promuovere l'attivazione delle cellule infiammatorie, accelerando così il tasso di deplezione dei linfociti T CD4+.
Pochi studi hanno valutato l'impatto di MBL nel contesto di una terapia antivirale efficace. Uno studio ha tentato di mettere in relazione lo stato MBL e i pazienti) con infezione da HIV stazionari a lungo termine (LTNP) (98).
I livelli di MBL erano coerenti con un genotipo di tipo selvaggio nei sei LTNP studiati. Amoroso e colleghi avevano anche suggerito un tale effetto in uno studio che mostrava che i bambini con malattia in rapida progressione avevano più probabilità di avere alleli varianti MBL (codone 54) rispetto a quelli con progressione più lenta (99).

MBL: suscettibilità alle infezioni e regolazione dello stato infiammatorio

MBL e fibrosi cistica
La fibrosi cistica fornisce un esempio di una condizione clinica in cui MBL sembra esercitare il suo ruolo di gene di suscettibilità alle infezioni e modulatore infiammatorio. Garred et al. sono stati i primi a riferire che i pazienti con alleli varianti MBL hanno una funzione polmonare significativamente ridotta e una ridotta aspettativa di vita rispetto agli individui wild-type (100).
L'effetto del deficit di MBL sulla gravità della malattia polmonare era più evidente nei pazienti con infezione cronica da Pseudomonas aeruginosa ed è stato anche riscontrato che l'infezione da Burkholderia cepacia era più comune nei pazienti con deficit di MBL. Nel 2004, Davies et al. hanno riferito che è stato osservato un effetto solo negli adulti omozigoti per le mutazioni di MBL. Questi pazienti avevano una funzione polmonare significativamente ridotta, ricoveri ospedalieri più frequenti e marcatori infiammatori sistemici aumentati. Tuttavia, non c'era una sicura evidenza di una maggiore suscettibilità a *Burkholderia cepacia* e *Pseudomonas aeruginosa* (101).

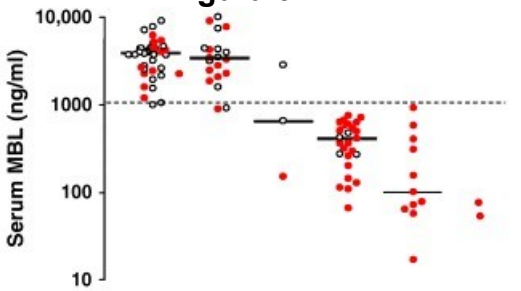
Non è chiaro se MBL abbia un effetto sulla colonizzazione precoce connBurkholderia cepacia e Pseudomonas aeruginosa o sulle successive infezioni virali secondarie o se vi sia un effetto (anti)infiammatorio sul successivo danno polmonare.

Sindrome da risposta infiammatoria sistemica e infarto del miocardio

Studi clinici su pazienti critici che richiedono una gestione in terapia intensiva hanno dimostrato che gli individui con deficit di MBL hanno maggiori probabilità di sviluppare la sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) (Figura 5) e progredire verso lo shock settico e la morte 102, 103, risultati che potrebbero essere correlati alla risposta proinfiammatoria delle citochine.

Va anche notato che si accetta con maggior convinzione che l'infiammazione cronica sia un fattore di rischio per l'infarto del miocardio (IM), e un recente studio di Saevarsdottir et al. ha scoperto che i pazienti con livelli elevati di MBL hanno una minore probabilità di soffrire di un infarto miocardico, suggerendo ancora una volta un ruolo potenziale di MBL nella modulazione della risposta infiammatoria (104).

Figura 5



MBL haplotype	YA/YA	YA/XA	XA/XA	YA/YO	XA/YO	YO/YO
Total cases (*n*)	35	20	3	29	11	2
SIRS cases (*n*)	13	10	1	22	11	2
SIRS cases (% total)	37	50	33	75	100	100

Livelli sierici di MBL, aplotipo MBL e sviluppo di SIRS.

Il livello sierico di MBL viene tracciato rispetto all'aplotipo MBL (esone 1 e polimorfismi del promotore X/Y, dove O indica la presenza di varianti B, C o D). Gli aplotipi sono raggruppati da quelli associati ai livelli sierici più elevati (YA/YA), a quelli associati ai livelli più bassi (YO/YO). I cerchi rossi mostrano casi che hanno sviluppato SIRS; cerchi vuoti, casi che non hanno sviluppato SIRS [Adattato da Fidler et al. (103)].

MBL, lectina legante il mannosio; SIRS, sindrome da risposta infiammatoria sistemica.

MBL e malattie autoimmuni

In quanto componente del sistema innato del complemento somigliante a C1q, ma anche come attore nei processi infettivi e infiammatori, la struttura e la funzione di MBL hanno stimolato studi che esplorano un possibile ruolo nelle condizioni autoimmuni.

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è stato al centro di numerosi studi di genotipizzazione MBL, ma i risultati sono stati alquanto incoerenti. Tuttavia, una recente meta-analisi ha esaminato gli studi in quest'area e ha scoperto che alcun tipi di variante MBL sono effettivamente fattori di rischio per il LES (105). Come per le malattie infettive, ci sono alcune prove che il rischio di patologia aumenta se c'è un altro difetto immunitario coesistente.

Ad esempio, in una coorte di pazienti spagnoli, l'odds ratio per lo sviluppo di LES era 2,4 per individui con deficit di MBL, ma questo aumentava a 3,2 quando c'era contemporaneamente anche un deficit parziale di C4 (106). Studi su pazienti con LES

hanno riportato che il deficit di MBL influenza anche il rischio di sviluppare alcune complicanze, che includono trombosi arteriosa (107) e infezioni del tratto respiratorio 108, 109.
È stato anche suggerito un ruolo di MBL nella patogenesi dell'artrite reumatoide.
Malhotra et al. hanno riportato che i cambiamenti nella glicosilazione delle IgG susseguente alla malattia sottostante determinano l'attivazione del complemento associata a MBL (110).
Tale attivazione del complemento contribuisce quindi all'infiammazione cronica della membrana sinoviale. Tuttavia, Graudal et al. hanno scoperto che i pazienti con livelli di MBL più bassi hanno manifestato sintomi più precoci e più gravi e hanno avuto una distruzione articolare più rapida come visualizzato radiologicamente (111).

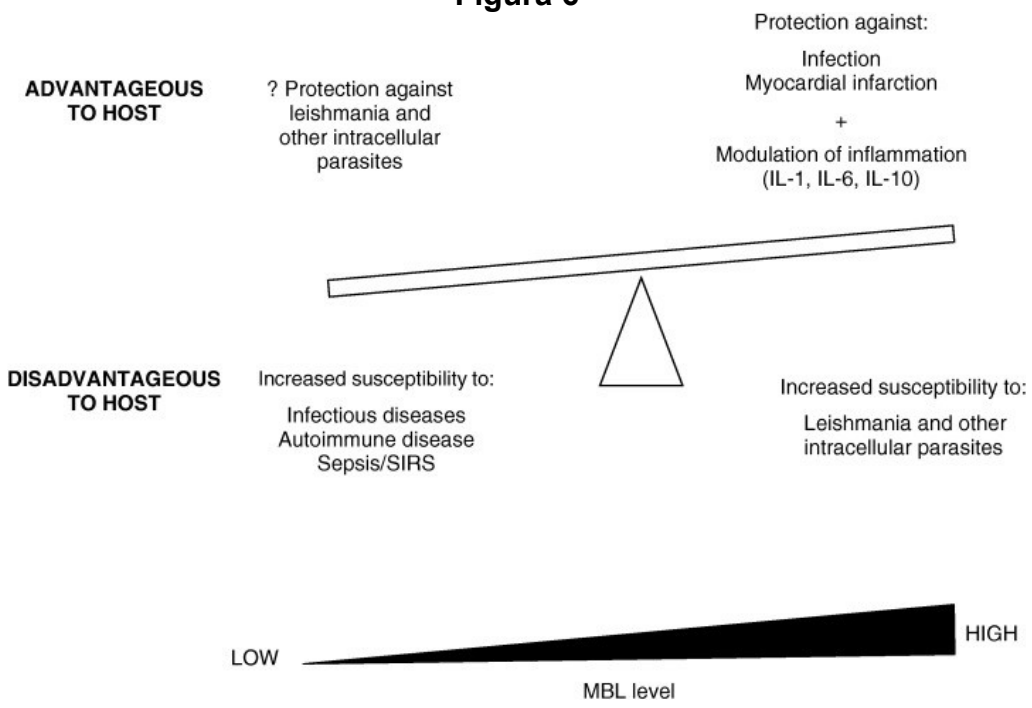
Prospettive future
Diverse recenti pubblicazioni suggeriscono le direzioni in cui potrebbe procedere la ricerca su queste molecole associate al complemento. Queste includono interventi terapeutici, saggi funzionali e la valutazione della funzione di MBL nelle malattie.

Potenziale terapeutico di MBL
E' stata tentata per la prima volta (senza alcuna conoscenza della carenza) l'infusione dell'MBL tramite somministrazione di plasma fresco congelato ai pazienti e si è scoperto che questa terapia correggeva il difetto opsonico (28, 29).
Da allora, l'MBL derivato dal plasma purificato è stato somministrato in modo sicuro a molti pazienti, con conseguente normalizzazione dell'MBL rilevabile con test di immunoassorbimento enzimatico e dell'attività opsonica mediata dal complemento (112).
Uno studio di fase 1 ha mostrato che l'emivita della proteina variava tra 18 e 115 ore (113).
Anche lo sviluppo di MBL ricombinante è in fase di sperimentazione di fase 1 e tali sviluppi forniscono prospettive entusiasmanti per l'esplorazione futura del potenziale terapeutico dell'MBL.

Indagini funzionali dei meccanismi d'azione di MBL e ficolina-lectina
La scoperta di altri componenti della via della lectina, comprese le ficoline e le MASP, indica che questo braccio del sistema immunitario è complesso e si estende oltre MBL e MASP-2 da solo. Queste conoscenze ci consentono di comprendere l'impatto di queste molecole sia da sole che in combinazione.
La valutazione funzionale della via della lectina può essere misurata in modo più accurato e clinicamente rilevante rispetto al livello e/o al genotipo di MBL. Sono stati riportati numerosi articoli, che valutano l'attività in diversi stadi dell'attività funzionale; pertanto, i risultati devono essere interpretati di conseguenza 114, 115.
Anche l'impatto delle carenze degli altri componenti molecolari è oggetto di molte ricerche.
Nel 2003, Stengaard-Pedersen et al. hanno riportato il primo caso identificato di deficit di MASP-2 (116). E' stata eseguita l'analisi funzionale della capacità di MBL di attivare la via della lectina, misurando la deposizione di C4b su una superficie di mannano, su un gruppo di pazienti con sospetta immunodeficienza.
È stato studiato un paziente che aveva un'attività carente nonostante avesse MBL sufficiente. Non è stato trovato MASP-2 o Map19 nel plasma e l'analisi genetica ha indicato che il paziente era omozigote per una mutazione puntiforme nell'esone 3 del gene (D105G). Clinicamente, il paziente soffriva di infezioni ricorrenti e sintomi autoimmuni. Successivamente, la frequenza di questa mutazione è stata valutata in un piccolo numero di pazienti con i valori che variano dall'1,3% al 6,3% (117).
Come discusso in precedenza, il contributo di MASP-1 e MASP-3 nel percorso rimane

oscuro.
Il ruolo delle ficoline inizia ora ad essere affrontato negli studi clinici. Come per l'MBL, non sono ancora stati definiti livelli assoluti di carenza. Atkinson et al. hanno studiato più di 300 bambini con infezioni ricorrenti del tratto respiratorio e hanno misurato i livelli di L-ficolina (118).
Un'associazione con il deficit di MBL nella stessa coorte di pazienti era già stata segnalata (119).
In questo studio, bassi livelli di L-ficolina erano più comuni nei pazienti rispetto ai controlli e più comuni nei pazienti con disturbi atopici coesistenti, suggerendo un ruolo della L-ficolina nella protezione dai microrganismi che complicano la malattia allergica.
Sono stati identificati polimorfismi nelle ficoline, sebbene il loro significato clinico sia ancora sconosciuto.
Quanto è importante il ruolo di MBL nelle malattie umane?
MBL è una molecola antica, che probabilmente è stata soggetta a un gran numero di selezioni evolutive. Gli ultimi 50.000 anni dell'evoluzione umana sono stati associati a grandi cambiamenti quando gli ominidi sono passati da uno stile di vita essenzialmente nomade a stili di vita sempre più costituite da grandi comunità stanziali (legate alla agricoltura e all'allevamento).
A causa di questi cambiamenti, sarebbe cambiato anche lo spettro delle malattie infettive comuni.
Dalla metà del 900, l'introduzione di antibiotici, l'emergere di nuove infezioni e il crescente uso di terapie immunosoppressive hanno fornito nuove sfide al sistema di difesa innato dell'uomo. Nonostante tutte queste mutevoli pressioni evolutive, i polimorfismi del gene MBL persistono ad alte frequenze, suggerendo che offrono potenziali vantaggi per l'ospite.
In sintesi, esiste un equilibrio in cui alcuni individui beneficiano dell'espressione di livelli elevati della proteina, mentre altri (che vivono in ambienti diversi, ad esempio i tropici) possono beneficiare di livelli ridotti di MBL circolante (Figura 6).

Figura 6



Rappresentazione schematica che illustra come i livelli sierici di MBL sia alti che bassi possono influire sulla salute di un dato ospite. IL, interleuchina

La diversa concentrazione serica di MBL può essere vantaggiosa o svantaggioso se considerata dal punto di vista della gravità di una particolare malattia.
Pertanto, è noto che quelli con livelli più elevati di MBL sono in grado di modulare meglio l'infiammazione, probabilmente attraverso un effetto sulle risposte delle citochine. Al contrario, quelli carenti di MBL sembrano essere a rischio di sepsi e SIRS.
Per questi motivi, le analisi della rilevanza di MBL (120) dovrebbero essere estese oltre il suo ruolo nelle malattie infettive e includere aree cliniche come l'autoimmunità e le malattie infiammatorie.

Riferimenti bibiografici

1. Burnet FM, McCrea JF. Inhibitory and inactivating action of normal ferret sera against an influenza virus strain. Aust J Exp Biol Med Sci 1946: 24: 277–82.
2. Anders EM, Hartley CA, Jackson DC. Bovine and mouse serum beta inhibitors of influenza A viruses are mannose-binding lectins. Proc Natl Acad Sci U S A 1990: 87: 4485–9.
3. Kawakami M, Ihara I, Suzuki A, Harada Y. Properties of a new complement-dependent bactericidal factor specific for Ra chemotype salmonella in sera of conventional and germ-free mice. J Immunol 1982: 129: 2198–201.
4. Kawakami M, Ihara I, Ihara S, Suzuki A, Fukui K. A group of bactericidal factors conserved by vertebrates for more than 300 million years. J Immunol 1984: 132: 2578–81.
5. Robinson D, Phillips NC, Winchester B. Affinity chromatography of human liver alpha-D-mannosidase. FEBS Lett 1975: 53: 110–2.
6. Kawasaki T, Etoh R, Yamashina I. Isolation and characterization of a mannan-binding protein from rabbit liver. Biochem Biophys Res Commun 1978: 81: 1018–24.
7. Wild J, Robinson D, Winchester B. Isolation of mannose-binding proteins from human and rat liver. Biochem J 1983: 210: 167–74.
8. Seyfarth J, Garred P, Madsen HO. Extra-hepatic transcription of the human mannose-binding lectin gene (mbl2) and the MBL-associated serine protease 1-3 genes. Mol Immunol 2006: 43: 962–71.
9. Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. Annu Rev Immunol 2003: 21: 547–78.
10. Weis WI, Kahn R, Fourme R, Drickamer K, Hendrickson WA. Structure of the calcium-dependent lectin domain from a rat mannose-binding protein determined by MAD phasing. Science 1991: 254: 1608–15.
11. Weis WI, Drickamer K. Trimeric structure of a C-type mannose-binding protein. Structure 1994: 2: 1227–40.
12. Sheriff S, Chang CY, Ezekowitz RA. Human mannose-binding protein carbohydrate recognition domain trimerizes through a triple alpha-helical coiled-coil. Nat Struct Biol 1994: 1: 789–94.
13. Iobst ST, Wormald MR, Weis WI, Dwek RA, Drickamer K. Binding of sugar ligands to Ca(2+)-dependent animal lectins. I. Analysis of mannose binding by site-directed mutagenesis and NMR. J Biol Chem 1994: 269: 15505–11.
14. Palaniyar N, Nadesalingam J, Clark H, Shih MJ, Dodds AW, Reid KB. Nucleic acid is a novel ligand for innate, immune pattern recognition collectins surfactant proteins A and D and mannose-binding lectin. J Biol Chem 2004: 279: 32728–36.
15. Neth O, Jack DL, Dodds AW, Holzel H, Klein NJ, Turner MW. Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition. Infect Immun 2000: 68: 688–93.
16. Jack DL, Dodds AW, Anwar N et al Activation of complement by mannose-binding lectin on isogenic mutants of Neisseria meningitidis serogroup B. J Immunol 1998: 160:

1346–53.
17. Devyatyarova-Johnson M, Rees IH, Robertson BD, Turner MW, Klein NJ, Jack DL. The lipopolysaccharide structures of Salmonella enterica serovar Typhimurium and Neisseria gonorrhoeae determine the attachment of human mannose-binding lectin to intact organisms. Infect Immun 2000: 68: 3894–9.
18. Ikeda K, Sannoh T, Kawasaki N, Kawasaki T, Yamashina I. Serum lectin with known structure activates complement through the classical pathway. J Biol Chem 1987: 262: 7451–4.
19. Matsushita M, Fujita T. Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s-like serine protease. J Exp Med 1992: 176: 1497–502.
20. Thiel S, Vorup-Jensen T, Stover CM et al A second serine protease associated with mannan-binding lectin that activates complement. Nature 1997: 386: 506–10.
21. Takahashi M, Endo Y, Fujita T, Matsushita M. A truncated form of mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-2 expressed by alternative polyadenylation is a component of the lectin complement pathway. Int Immunol 1999: 11: 859–63.
22. Stover CM, Thiel S, Thelen M et al Two constituents of the initiation complex of the mannan-binding lectin activation pathway of complement are encoded by a single structural gene. J Immunol 1999: 162: 3481–90.
23. Dahl MR, Thiel S, Matsushita M et al MASP-3 and its association with distinct complexes of the mannan-binding lectin complement activation pathway. Immunity 2001: 15: 127–35.
24. Feinberg H, Uitdehaag JC, Davies JM, Wallis R, Drickamer K, Weis WI. Crystal structure of the CUB1-EGF-CUB2 region of mannose-binding protein associated serine protease-2. EMBO J 2003: 22: 2348–59.
25. Akaiwa M, Yae Y, Sugimoto R et al Hakata antigen, a new member of the ficolin/opsonin p35 family, is a novel human lectin secreted into bronchus/alveolus and bile. J Histochem Cytochem 1999: 47: 777–86.
26. Liu Y, Endo Y, Iwaki D et al Human M-ficolin is a secretory protein that activates the lectin complement pathway. J Immunol 2005: 175: 3150–6.
27. Lynch NJ, Roscher S, Hartung T et al L-ficolin specifically binds to lipoteichoic acid, a cell wall constituent of gram-positive bacteria, and activates the lectin pathway of complement. J Immunol 2004: 172: 1198–202.
28. Miller ME, Seals J, Haye R, Levitsky LC. A familial plasma-associated defect of phagocytosis. Lancet 1968: 2: 60–3.
29. Soothill JF, Harvey BA. Defective opsonization. A common immunity deficiency. Arch Dis Child 1976: 51: 91–9.
30. Candy DC, Larcher VF, Tripp JH, Harries JT, Harvey BA, Soothill JF. Yeast opsonisation in children with chronic diarrhoeal states. Arch Dis Child 1980: 55: 189–93.
31. Turner MW, Mowbray JF, Roberton DR. A study of C3b deposition on yeast surfaces by sera of known opsonic potential. Clin Exp Immunol 1981: 46: 412–9.
32. 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: 1236–9.
33. Sastry K, Herman GA, Day L et al The human mannose-binding protein gene. Exon structure reveals its evolutionary relationship to a human pulmonary surfactant gene and localization to chromosome 10. J Exp Med 1989: 170: 1175–89.
34. Taylor ME, Brickell PM, Craig RK, Summerfield JA. Structure and evolutionary origin of the gene encoding a human serum mannose-binding protein. Biochem J 1989: 262: 763–71.
35. Kuhlman M, Joiner K, Ezekowitz RA. The human mannose-binding protein functions as

an opsonin. J Exp Med 1989: 169: 1733–45.
36. Malhotra R, Thiel S, Reid KB, Sim RB. Human leukocyte C1q receptor binds other soluble proteins with collagen domains. J Exp Med 1990: 172: 955–9.
37. Tenner AJ, Robinson SL, Ezekowitz RA. Mannose binding protein (MBP) enhances mononuclear phagocyte function via a receptor that contains the 126,000 M(r) component of the C1q receptor. Immunity 1995: 3: 485–93.
38. Ghiran I, Barbashov SF, Klickstein LB, Tas SW, Jensenius JC, Nicholson-Weller A. Complement receptor 1/CD35 is a receptor for mannan-binding lectin. J Exp Med 2000: 192: 1797–808.
39. Klickstein LB, Barbashov SF, Liu T, Jack RM, Nicholson-Weller A. Complement receptor type 1 (CR1, CD35) is a receptor for C1q. Immunity 1997: 7: 345–55.
40. Soell M, Lett E, Holveck F, Scholler M, Wachsmann D, Klein JP. Activation of human monocytes by streptococcal rhamnose glucose polymers is mediated by CD14 antigen, and mannan binding protein inhibits TNF-alpha release. J Immunol 1995: 154: 851–60.
41. Chaka W, Verheul AF, Vaishnav VV et al Induction of TNF-alpha in human peripheral blood mononuclear cells by the mannoprotein of Cryptococcus neoformans involves human mannose binding protein. J Immunol 1997: 159: 2979–85.
42. 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: 1152–62.
43. Ogden CA, DeCathelineau A, Hoffmann PR et al C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. J Exp Med 2001: 194: 781–95.
44. Stuart LM, Takahashi K, Shi L, Savill J, Ezekowitz RA. Mannose-binding lectin-deficient mice display defective apoptotic cell clearance but no autoimmune phenotype. J Immunol 2005: 174: 3220–6.
45. Hart ML, Ceonzo KA, Shaffer LA et al Gastrointestinal ischemia-reperfusion injury is lectin complement pathway dependent without involving C1q. J Immunol 2005: 174: 6373–80.
46. Walsh MC, Bourcier T, Takahashi K et al Mannose-binding lectin is a regulator of inflammation that accompanies myocardial ischemia and reperfusion injury. J Immunol 2005: 175: 541–6.
47. Hakomori S. Tumor-associated carbohydrate antigens defining tumor malignancy: basis for development of anti-cancer vaccines. Adv Exp Med Biol 2001: 491: 369–402.
48. Ma Y, Uemura K, Oka S, Kozutsumi Y, Kawasaki N, Kawasaki T. Antitumor activity of mannan-binding protein in vivo as revealed by a virus expression system: mannan-binding proteindependent cell-mediated cytotoxicity. Proc Natl Acad Sci U S A 1999: 96: 371–5.
49. Nakagawa T, Kawasaki N, Ma Y, Uemura K, Kawasaki T. Antitumor activity of mannan-binding protein. Methods Enzymol 2003: 363: 26–33.
50. Sumiya M, Super M, Tabona P et al Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. Lancet 1991: 337: 1569–70.
51. Lipscombe RJ, Sumiya M, Hill AV et al High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. Hum Mol Genet 1992: 1: 709–15.
52. Madsen HO, Garred P, Kurtzhals JA et al A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannan-binding protein. Immunogenetics 1994: 40: 37–44.
53. Turner MW, Dinan L, Heatley S et al Restricted polymorphism of the mannose-binding lectin gene of indigenous Australians. Hum Mol Genet 2000: 9: 1481–6.
54. Wallis R, Drickamer K. Molecular determinants of oligomer formation and complement

fixation in mannose-binding proteins. J Biol Chem 1999: 274: 3580–9.
55. Madsen HO, Garred P, Thiel S et al Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. J Immunol 1995: 155: 3013–20.
56. Madsen HO, Satz ML, Hogh 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 Immunol 1998: 161: 3169–75.
57. Boldt AB, Petzl-Erler ML. A new strategy for mannose-binding lectin gene haplotyping. Hum Mutat 2002: 19: 296–306.
58. Ezekowitz RA, Day LE, Herman GA. A human mannose-binding protein is an acute-phase reactant that shares sequence homology with other vertebrate lectins. J Exp Med 1988: 167: 1034–46.
59. Thiel S, Holmskov U, Hviid L, Laursen SB, Jensenius JC. The concentration of the C-type lectin, mannan-binding protein, in human plasma increases during an acute phase response. Clin Exp Immunol 1992: 90: 31–5.
60. Mogues T, Ota T, Tauber AI, Sastry KN. Characterization of two mannose-binding protein cDNAs from rhesus monkey (Macaca mulatta): structure and evolutionary implications. Glycobiology 1996: 6: 543–50.
61. Sastry R, Wang JS, Brown DC, Ezekowitz RA, Tauber AI, Sastry KN. Characterization of murine mannose-binding protein genes Mbl1 and Mbl2 reveals features common to other collectin genes. Mamm Genome 1995: 6: 103–10.
62. Guo N, Mogues T, Weremowicz S, Morton CC, Sastry KN. The human ortholog of rhesus mannose-binding protein-A gene is an expressed pseudogene that localizes to chromosome 10. Mamm Genome 1998: 9: 246–9.
63. Seyfarth J, Garred P, Madsen HO. The ‘involution’ of mannose-binding lectin. Hum Mol Genet 2005: 14: 2859–69.
64. Allison AC. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malareal infection. BMJ 1954: 4857: 290–4.
65. Santos IK, Costa CH, Krieger H et al Mannan-binding lectin enhances susceptibility to visceral leishmaniasis. Infect Immun 2001: 69: 5212–5.
66. Garred P, Harboe M, Oettinger T, Koch C, Svejgaard A. Dual role of mannan-binding protein in infections: another case of heterosis? Eur J Immunogenet 1994: 21: 125–31.
67. Summerfield JA, Ryder S, Sumiya M et al Mannose binding protein gene mutations associated with unusual and severe infections in adults. Lancet 1995: 345: 886–9.
68. 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: 1391–9.
69. Tacx AN, Groeneveld AB, Hart MH, Aarden LA, Hack CE. Mannan binding lectin in febrile adults: no correlation with microbial infection and complement activation. J Clin Pathol 2003: 56: 956–9.
70. Aittoniemi J, Baer M, Soppi E, Vesikari T, Miettinen A. Mannan binding lectin deficiency and concomitant immunodefects. Arch Dis Child 1998: 78: 245–8.
71. Turner MW, Super M, Levinsky RJ, Summerfield JA. The molecular basis of a common defect of opsonization In: Chapel HM, Levinsky RJ, Webster ADB, eds. Progress in Immunodeficiency III, International Congress and Symposium Series. London and New York: Royal Society of Medicine Services Limited, 1991, 177–83.
72. Hamvas RM, Johnson M, Vlieger AM et al Role for mannose binding lectin in the prevention of Mycoplasma infection. Infect Immun 2005: 73: 5238–40.
73. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS et al Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. Science 2003: 300: 1394–9.

74. Marra MA, Jones SJ, Astell CR et al The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. Science 2003: 300: 1399–404.
75. Ip WK, Chan KH, Law HK et al Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. J Infect Dis 2005: 191: 1697–704.
76. Zhang H, Zhou G, Zhi L et al Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. J Infect Dis 2005: 192: 1355–61.
77. Yuen MF, Lau CS, Lau YL, Wong WM, Cheng CC, Lai CL. Mannose binding lectin gene mutations are associated with progression of liver disease in chronic hepatitis B infection. Hepatology 1999: 29: 1248–51.
78. Chong WP, To YF, Ip WK et al Mannose-binding lectin in chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 2005: 42: 1037–45.
79. Thio CL, Mosbruger T, Astemborski J et al Mannose binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection. J Virol 2005: 79: 9192–6.
80. Matsushita M, Hijikata M, Ohta Y et al Hepatitis C virus infection and mutations of mannose-binding lectin gene MBL. Arch Virol 1998: 143: 645–51.
81. Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. Lancet 2001: 358: 614–8.
82. Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy. Lancet 2001: 358: 637–8.
83. Bergmann OJ, Christiansen M, Laursen I et al Low levels of mannose-binding lectin do not affect occurrence of severe infections or duration of fever in acute myeloid leukaemia during remission induction therapy. Eur J Haematol 2003: 70: 91–7.
84. Shi L, Takahashi K, Dundee J et al Mannose-binding lectin-deficient mice are susceptible to infection with Staphylococcus aureus. J Exp Med 2004: 199: 1379–90.
85. 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: 169: 185–96.
86. Ying H, Ji X, Hart ML et al Interaction of mannose-binding lectin with HIV type 1 is sufficient for virus opsonization but not neutralization. AIDS Res Hum Retroviruses 2004: 20: 327–35.
87. Garred P, Madsen HO, Balslev U et al Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose-binding lectin. Lancet 1997: 349: 236–40.
88. Garred P, Richter C, Andersen AB et al Mannan-binding lectin in the sub-Saharan HIV and tuberculosis epidemics. Scand J Immunol 1997: 46: 204–8.
89. Nielsen SL, Andersen PL, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. The level of the serum opsonin, mannan-binding protein in HIV-1 antibody-positive patients. Clin Exp Immunol 1995: 100: 219–22.
90. Prohaszka Z, Thiel S, Ujhelyi E, Szlavik J, Banhegyi D, Fust G. Mannan-binding lectin serum concentrations in HIV-infected patients are influenced by the stage of disease. Immunol Lett 1997: 58: 171–5.
91. Boniotto M, Crovella S, Pirulli D et al Polymorphisms in the MBL2 promoter correlated with risk of HIV-1 vertical transmission and AIDS progression. Genes Immun 2000: 1: 346–8.
92. Malik S, Arias M, Di Flumeri C, Garcia LF, Schurr E. Absence of association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and HIV-1 infection in a Colombian population. Immunogenetics 2003: 55: 49–52.
93. McBride MO, Fischer PB, Sumiya M et al Mannose-binding protein in HIV-seropositive

patients does not contribute to disease progression or bacterial infections. Int J STD AIDS 1998: 9: 683–8.
94. Senaldi G, Davies ET, Mahalingam M et al Circulating levels of mannose binding protein in human immunodeficiency virus infection. J Infect 1995: 31: 145–8.
95. Maas J, Roda Husman AM, Brouwer M et al Presence of the variant mannose-binding lectin alleles associated with slower progression to AIDS. Amsterdam Cohort Study. AIDS 1998: 12: 2275–80.
96. Arai T, Tabona P, Summerfield JA. Human mannose-binding protein gene is regulated by interleukins, dexamethasone and heat shock. Q J Med 1993: 86: 575–82.
97. Heggelund L, Mollnes TE, Espevik T et al Modulatory effect of mannose-binding lectin on cytokine responses: possible roles in HIV infection. Eur J Clin Invest 2005: 35: 765–70.
98. Hundt M, Heiken H, Schmidt RE. Low mannose-binding lectin serum concentrations in HIV long-term nonprogressors? AIDS Res Hum Retroviruses 2000: 16: 1927
99. Amoroso A, Berrino M, Boniotto M et al Polymorphism at codon 54 of mannose-binding protein gene influences AIDS progression but not HIV infection in exposed children. AIDS 1999: 13: 863–4.
100. Garred P, Pressler T, Madsen HO et al Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. J Clin Invest 1999: 104: 431–7.
101. Davies JC, Turner MW, Klein N. Impaired pulmonary status in cystic fibrosis adults with two mutated MBL-2 alleles. Eur Respir J 2004: 24: 798–804.
102. Garred P, Strom J, Quist L, Taaning E, Madsen HO. Association of mannose-binding lectin polymorphisms with sepsis and fatal outcome, in patients with systemic inflammatory response syndrome. J Infect Dis 2003: 188: 1394–403.
103. Fidler KJ, Wilson P, Davies JC, Turner MW, Peters MJ, Klein NJ. Increased incidence and severity of the systemic inflammatory response syndrome in patients deficient in mannose-binding lectin. Intensive Care Med 2004: 30: 1438–45
104. Saevarsdottir S, Oskarsson OO, Aspelund T et al Mannan binding lectin as an adjunct to risk assessment for myocardial infarction in individuals with enhanced risk. J Exp Med 2005: 201: 117–25.
105. Lee YH, Witte T, Momot T et al The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis. Arthritis Rheum 2005: 52: 3966–74.
106. Davies EJ, Teh LS, Ordi-Ros J et al A dysfunctional allele of the mannose binding protein gene associates with systemic lupus erythematosus in a Spanish population. J Rheumatol 1997: 24: 485–8.
107. Ohlenschlaeger T, Garred P, Madsen HO, Jacobsen S. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2004: 351: 260–7.
108. Garred P, Voss A, Madsen HO, Junker P. Association of mannose-binding lectin gene variation with disease severity and infections in a population-based cohort of systemic lupus erythematosus patients. Genes Immun 2001: 2: 442–50.
109. Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K et al Association of mannose binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2005: 64: 311–
110. Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM, Fischer PB, Dwek RA, Sim RB. Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. Nat Med 1995: 1: 237–43.
111. Graudal NA, Homann C, Madsen HO et al Mannan binding lectin in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. J Rheumatol 1998: 25: 629–35

112. Valdimarsson H, Stefansson M, Vikingsdottir T et al Reconstitution of opsonizing activity by infusion of mannan-binding lectin (MBL) to MBL-deficient humans. Scand J Immunol 1998: 48: 116–23.
113. Valdimarsson H, Vikingsdottir T, Bang P et al Human plasma-derived mannose-binding lectin: a phase I safety and pharmacokinetic study. Scand J Immunol 2004: 59: 97–102.
114. Petersen SV, Thiel S, Jensen L, Steffensen R, Jensenius JC. An assay for the mannan-binding lectin pathway of complement activation. J Immunol Methods 2001: 257: 107–16.
115. Seelen MA, Roos A, Wieslander J et al Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. J Immunol Methods 2005: 296: 187–98.
116. Stengaard-Pedersen K, Thiel S, Gadjeva M et al Inherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2. N Engl J Med 2003: 349: 554–60.
117. Carlsson M, Sjoholm AG, Eriksson L et al Deficiency of the mannan-binding lectin pathway of complement and poor outcome in cystic fibrosis: bacterial colonization may be decisive for a relationship. Clin Exp Immunol 2005: 139: 306–13.
118. Atkinson AP, Cedzynski M, Szemraj J et al L-ficolin in children with recurrent respiratory infections. Clin Exp Immunol 2004: 138: 517–20.
119. Cedzynski M, Szemraj J, Swierzko AS et al Mannan-binding lectin insufficiency in children with recurrent infections of the respiratory system. Clin Exp Immunol 2004: 136: 304–11.
120. Casanova JL, Abel L. Human mannose-binding lectin in immunity: friend, foe, or both? J Exp Med 2004: 199: 1295–9.
121. Kawasaki N, Kawasaki T, Yamashina I. Isolation and characterization of a mannan-binding protein from human serum. J Biochem (Tokyo) 1983: 94: 937–47.
122. Richardson VF, Larcher VF, Price JF. A common congenital immunodeficiency predisposing to infection and atopy in infancy. Arch Dis Child 1983: 58: 799–802.
123. Kawasaki N, Kawasaki T, Yamashina I. Mannan-binding protein and conglutinin in bovine serum. J Biochem (Tokyo) 1985: 98: 1309–20.
124. Turner MW, Seymour ND, Kazatchkine MD, Mowbray JF. Suboptimal C3b/C3bi deposition and defective yeast opsonization. I. Evidence for the absence of essential co-factor activity. Clin Exp Immunol 1985: 62: 427–34.
125. Oka S, Ikeda K, Kawasaki T, Yamashina I. Isolation and characterization of two distinct mannan-binding proteins from rat serum. Arch Biochem Biophys 1988: 260: 257–66.
126. Drickamer K. Two distinct classes of carbohydrate-recognition domains in animal lectins. J Biol Chem 1988: 263: 9557–60.
127. Kawasaki N, Kawasaki T, Yamashina I. A serum lectin (mannan-binding protein) has complement-dependent bactericidal activity. J Biochem (Tokyo) 1989: 106: 483–9.
128. Super M, Levinsky RJ, Turner MW. The level of mannan-binding protein regulates the binding of complement-derived opsonins to mannan and zymosan at low serum concentrations. Clin Exp Immunol 1990: 79: 144–50.
129. Sastry K, Zahedi K, Lelias JM, Whitehead AS, Ezekowitz RA. Molecular characterization of the mouse mannose-binding proteins. The mannose-binding protein A but not C is an acute phase reactant. J Immunol 1991: 147: 692–7.
130. Weis WI, Drickamer K, Hendrickson WA. Structure of a C-type mannose-binding protein complexed with an oligosaccharide. Nature 1992: 360: 127–34.
131. Matsushita M, Takahashi A, Hatsuse H, Kawakami M, Fujita T. Human mannose-binding protein is identical to a component of Ra-reactive factor. Biochem Biophys Res

Commun 1992: 183: 645–51.
132. Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, Turner MW. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series. BMJ 1997: 314: 1229–32.
133. Matsushita M, Endo Y, Fujita T. Cutting edge: complement-activating complex of ficolin and mannose-binding lectin-associated serine protease. J Immunol 2000: 164: 2281–4.
134. Jack DL, Jarvis GA, Booth CL, Turner MW, Klein NJ. Mannose-binding lectin accelerates complement activation and increases serum killing of Neisseria meningitidis serogroup C. J Infect Dis 2001: 184: 836–45.
135. Matsushita M, Kuraya M, Hamasaki N, Tsujimura M, Shiraki H, Fujita T. Activation of the lectin complement pathway by H-ficolin (Hakata antigen). J Immunol 2002: 168: 3502–6.
136. Townsend R, Read RC, Turner MW, Klein NJ, Jack DL. Differential recognition of obligate anaerobic bacteria by human mannose-binding lectin. Clin Exp Immunol 2001: 124: 223–8.
137. Davies J, Neth O, Alton E, Klein N, Turner M. Differential binding of mannose-binding lectin to respiratory pathogens in cystic fibrosis. Lancet 2000: 355: 1885–6.
138. Swanson AF, Ezekowitz RA, Lee A, Kuo CC. Human mannose-binding protein inhibits infection of HeLa cells by Chlamydia trachomatis. Infect Immun 1998: 66: 1607–12.
139. Van Emmerik LC, Kuijper EJ, Fijen CA, Dankert J, Thiel S. Binding of mannan-binding protein to various bacterial pathogens of meningitis. Clin Exp Immunol 1994: 97: 411–6.
140. Polotsky VY, Belisle JT, Mikusova K, Ezekowitz RA, Joiner KA. Interaction of human mannose-binding protein with Mycobacterium avium. J Infect Dis 1997: 175: 1159–68.
141. Saifuddin M, Hart ML, Gewurz H, Zhang Y, Spear GT. Interaction of mannose-binding lectin with primary isolates of human immunodeficiency virus type 1. J Gen Virol 2000: 81: 949–55.
142. Hart ML, Saifuddin M, Uemura K et al High mannose glycans and sialic acid on gp120 regulate binding of mannose-binding lectin (MBL) to HIV type 1. AIDS Res Hum Retroviruses 2002: 18: 1311–7.
143. Ji X, Gewurz H, Spear GT. Mannose binding lectin (MBL) and HIV. Mol Immunol 2005: 42: 145–52.
144. Fischer PB, Ellermann-Eriksen S, Thiel S, Jensenius JC, Mogensen SC. Mannan-binding protein and bovine conglutinin mediate enhancement of herpes simplex virus type 2 infection in mice. Scand J Immunol 1994: 39: 439–45.
145. Gadjeva M, Paludan SR, Thiel S et al Mannan-binding lectin modulates the response to HSV-2 infection. Clin Exp Immunol 2004: 138: 304–11.
146. Tabona P, Mellor A, Summerfield JA. Mannose binding protein is involved in first-line host defence: evidence from transgenic mice. Immunology 1995: 85: 153–9.
147. Schelenz S, Malhotra R, Sim RB, Holmskov U, Bancroft GJ. Binding of host collectins to the pathogenic yeast Cryptococcus neoformans: human surfactant protein D acts as an agglutinin for acapsular yeast cells. Infect Immun 1995: 63: 3360–6.
148. Kelly P, Jack DL, Naeem A et al Mannose-binding lectin is a component of innate mucosal defense against Cryptosporidium parvum in AIDS. Gastroenterology 2000: 119: 1236–42.
149. Klabunde J, Uhlemann AC, Tebo AE et al Recognition of plasmodium falciparum proteins by mannan-binding lectin, a component of the human innate immune system. Parasitol Res 2002: 88: 113–7.
150. Kahn SJ, Wleklinski M, Ezekowitz RA, Coder D, Aruffo A, Farr A. The major surface glycoprotein of Trypanosoma cruzi amastigotes are ligands of the human serum mannose-

binding protein. Infect Immun 1996: 64: 2649–56.
151. Lozano F, Suarez B, Munoz A et al Novel MASP2 variants detected among North African and Sub-Saharan individuals. Tissue Antigens 2005: 66: 131–5.
152. Lee SG, Yum JS, Moon HM et al Analysis of mannose-binding lectin 2 (MBL2) genotype and the serum protein levels in the Korean population. Mol Immunol 2005: 42: 969–77.
153. Matsushita M, Hijikata M, Matsushita M, Ohta Y, Mishiro S. Association of mannose-binding lectin gene haplotype LXPA and LYPB with interferon-resistant hepatitis C virus infection in Japanese patients. J Hepatol 1998: 29: 695–700.