

# Mannoz Bağlayıcı Lektinin Yapısı, Fonksiyonu, Moleküler Genetiği, Hastalık İlişkisi ve Terapötik Potansiyeli

## Structure, Function, Molecular Genetics, Disease Associations and Therapeutic Potential of Mannose Binding Lectin: Review

Ramazan GÜNEŞAÇAR,<sup>a</sup>  
Deniz TAŞTEMİR,<sup>b</sup>  
Dr. Ayşe YILDIRIM,<sup>c</sup>  
Naciye ERYILMAZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,  
<sup>b</sup>Histoloji ve Embriyoloji AD,  
Mustafa Kemal Üniversitesi  
Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi,  
Hatay

<sup>b</sup>Adıyaman Üniversitesi  
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,  
Adıyaman

Geliş Tarihi/Received: 07.06.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 05.06.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ramazan GÜNEŞAÇAR  
Mustafa Kemal Üniversitesi  
Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Hatay,  
TÜRKİYE/ TURKEY  
rgunesacar@hotmail.com

**ÖZET** Kollajen benzeri bir serum proteini olan ve primer olarak karaciğer tarafından sentezlenen mannoz bağlayıcı lektin (MBL), doğal immün sistemin önemli bir bileşenidir. MBL molekülü çok geniş çeşitlilikteki mikroorganizmaların yüzeyindeki şeker gruplarına bağlanarak onların makrofajlar tarafından fagositozunu sağlamakta ya da kompleman sisteminin lektin yolağını C3 konvertaz üzerinden aktive etmektedir. MBL2 geni 10. kromozom üzerinde 10q11.2-q21 pozisyonunda yerleşmiştir ve dört ekzon üç introndan ibarettir. MBL2 geninin birinci ekzonunda allel B (kodon 54, GGC>GAC, Gly>Asp), allel C (kodon 57, GGA>GAA, Gly>Glu) ve allel D (kodon 52, GCT>TGT, Arg>Cys) olarak isimlendirilen ve MBL proteininin serum düzeyi ve trimerizasyonuna etki eden üç adet genetik varyasyon saptanmıştır. Serum MBL düzeyinin düşmesine neden olan, MBL2 geni kodon varyantları ile bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar ya da otoimmünite gelişimi arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca renal greft rejeksiyonu, diabetik nefropati ve inflamatuvar hastalıklarla yüksek MBL serum düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır. Bu derlemede, MBL'nin moleküler yapısı, fonksiyonu ve genetiğinin yanı sıra MBL-hastalık ilişkileri ile molekülün terapötik potansiyeli özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mannoz bağlayıcı lektin; genetik varyasyon

**ABSTRACT** Mannose binding lectin (MBL) which is a collagen like serum protein and primarily synthesized by the liver is a significant component of natural immune response. MBL molecule provides phagocytosis of those microorganisms by macrophages or activates the lectin pathway of complement system via C3 convertase by binding on sugar groups on the surfaces of multifarious microorganisms. The MBL2 gene is located on chromosome 10 at position 10q11.2-q21 and consists of four exons and three introns. Three genetic variations named as allel B (codon 54, GGC>GAC, Gly>Asp), allel C (codon 57, GGA>GAA, Gly>Glu) and allel D (codon 52, GCT>TGT, Arg>Cys) and affecting the serum levels and trimerization of MBL protein were detected on the first exon of MBL2 gene. An association was shown between MBL2 gene codon variants or low MBL serum levels and bacterial, viral and fungal infections or autoimmunity development. An association was also detected between high MBL serum levels and renal graft rejection, diabetic nephropathy and inflammatory diseases. In this review, relationships between MBL and diseases and therapeutic potential of the molecule were summarized along with the molecular structure, function and genetics of MBL.

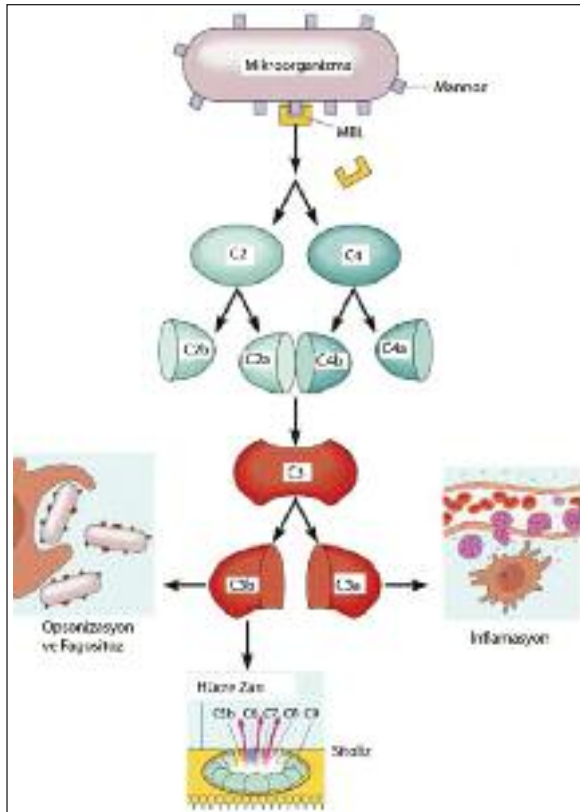
**Key Words:** Mannose-binding lectin; genetic variation

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(5):1250-61**

İnfeksiyonlara karşı cevapta doğal (innate) ve edinilmiş (adaptive) immün sistemler önemli rol oynamaktadır. Doğal immünite (innate immunity) patojenler tarafından aktive edilerek organizmanın enfeksiyonlara karşı savunmasında ilk basamağı oluşturur.<sup>1</sup> Doğal immün sistem,

epitelyal bariyerler, periferik kandaki nötrofiller, mononükleer fagositler, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri) ve infeksiyon etkeni olan patojenleri tanıyabilen bazı proteinleri içerir ve infeksiyon etkenlerini elimine etmek için bunlara karşı yanıt verir.<sup>2</sup> Doğal immün sisteminin bir üyesi olan kompleman sistemi klasik, alternatif ve lektin yolu olmak üzere üç ana yolu izleyerek aktive olmaktadır. Lektin yolu aktivasyonu sonucunda mikroorganizmaların opsonizasyon ve fagositozu, lizisi ve bu olaylar sonucu gelişen inflamasyon şeklinde üç önemli biyolojik etki ortaya çıkar (Şekil 1).<sup>3</sup> Lektin yolu, mannoz bağlayıcı lektinin (MBL; aynı zamanda mannan bağlayıcı lektin veya mannoz bağlayıcı protein olarak da isimlendirilir) veya fiko-

linin birçok mikroorganizmanın yüzeyinde bulunan şeker gruplarına bağlanması ile başlar. Akut faz cevabının bir parçası olarak karaciğer tarafından sentezlenip kana salınan MBL 30 ya da daha fazla proteinin görev yaptığı kompleman sistemi proteinlerinden birisidir.<sup>4-7</sup> MBL, birçok patojen mikroorganizmanın yüzeyindeki şeker gruplarına bağlanarak onların fagositozla ortadan kaldırılmasını sağlamanın yanında komplemanın lektin yolağını da aktive edebilmektedir. Son 10 yılda MBL'nin doğal immün sistem üzerindeki rolü ve özellikle de MBL2 gen polimorfizmleri ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkilere işaret eden çalışmaların yoğunlaşması, MBL'ye olan ilgiyi daha da artırmıştır. MBL'nin keşfi 1940'lı yılların sonuna kadar gitmekle birlikte MBL yetersizliği 1968 yılında Miller ve ark. tarafından serum bağımlı fagositoz defekti sonucu tekrarlayan bakteriyel infeksiyonu olan ve antibiyotik ve steroid tedavisine yanıt vermeyen bir ailenin tanımlanmasıyla gösterilmiştir.<sup>8</sup> MBL molekülü ilk olarak 1978 yılında tavşan karaciğerinden, 1983 yılında ise insan ve sıçan karaciğerinden izole edilmiştir.<sup>9,10</sup> 1970'li yılların sonu ve 1980'li yılların ortalarına kadar yapılan çalışmalar, fagositoz defektinin solunum yolu infeksiyonları, ishal ve atopiye yakınlıkla ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>11-13</sup> Ikeda ve ark. (1987) MBL'nin kompleman sistemini klasik yoldan aktive edebileceğini gösterdikten sonra, Super ve ark. (1989) C3 aracılı opsonik bozukluğun MBL yetersizliğinden kaynaklandığını deneysel olarak göstermişlerdir.<sup>14,15</sup> Bu veri, MBL yetersizliğinin moleküler temelini ve klinik önemini irdeleyen çok sayıda araştırmayı tetiklemiştir.

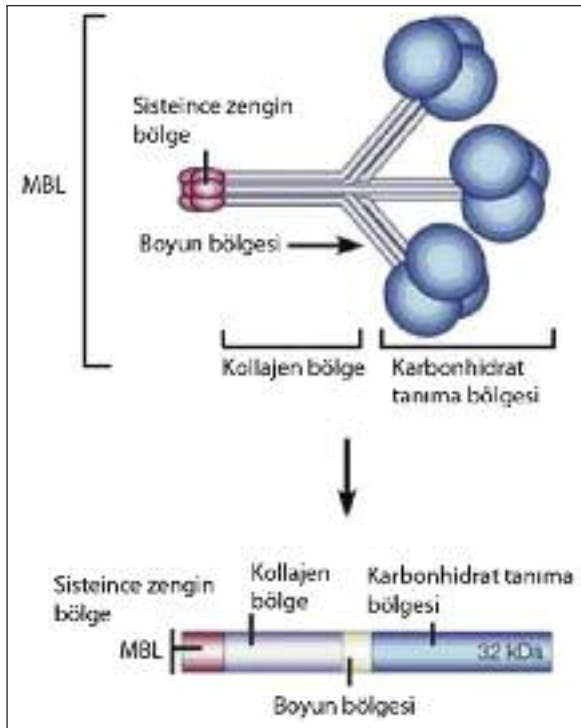


**ŞEKİL 1:** Mikroorganizmanın MBL aracılı opsonizasyon, fagositoz ve sitolizi. MBL mikroorganizmaların yüzeyindeki şeker gruplarına bağlanarak C2 ve C4'ün parçalanmasını sağlayarak C4b2a (C3 konvertaz)'yı oluşturur. C3 konvertaz ise komplemanın C3 fragmanını üzerine etki ederek C3a ve C3b oluşumunu sağlar. C3b mikroorganizmaların yüzeyine bağlanarak onların opsonizasyon ve fagositozuna neden olurken, C3a inflamasyona neden olur. C3a aynı zamanda kompleman sisteminin sonraki basamaklarının aktivasyonunu başlatarak mikroorganizmaların lizisi gerçekleştirilir (Tortora G.J, 2004'den alınarak modifiye edilmiştir).

MBL:Mannoz bağlayıcı lektin

## MBL MOLEKÜLÜNÜN YAPISI

MBL, yapısal olarak bir kollajen bölge ile kolektin olarak isimlendirilen bir lektin bölgesine sahiptir. İnsanda akciğer sülfaktan protein-A (SP-A) büyük bir makromolekül olup MBL ile birlikte komplemanın C1q parçasına benzer bir yapı oluşturur. MBL, 96 kDa moleküler ağırlığa sahip olup, dimerlerden heksamerlere kadar değişebilen oligomerik yapıya sahiptir ve bu oligomerler birbirine identik olan 32 kDa'luk üç peptid zincirinden ibarettir (Şekil 2).<sup>16</sup>



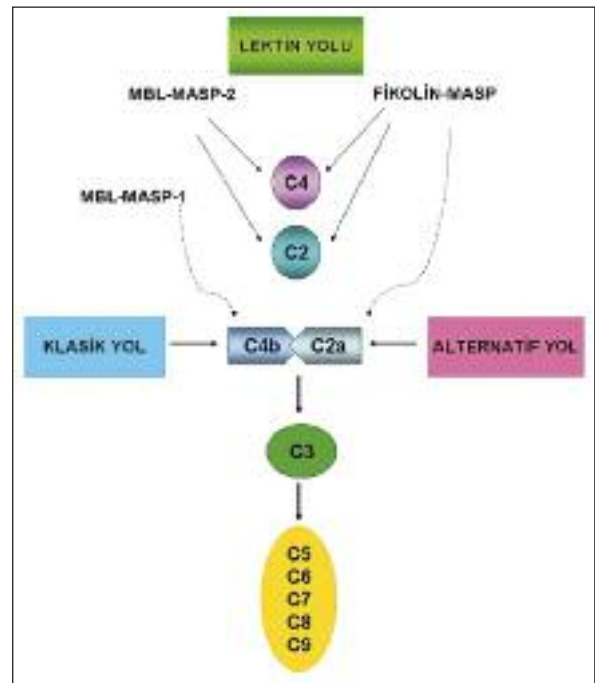
ŞEKİL 2: Mannoza bağlayıcı lektin (MBL) molekülünün yapısı (Fujita T,<sup>16</sup> 2002'den alınarak modifiye edilmiştir).

Her bir zincir bir hidrofobik boyun bölgesi, bir kollajen bölge ve sistein amino asidince zengin N-terminal bölge içeren lektin (karbonhidrat tanıma bölgesi, CRD) tarafından karakterize edilir. Bu üç zincirin kollajen bölgesi klasik üçlü heliks oluşturmak üzere birleşir. Her bir zincir boyun bölgesinde helezon (coiled-coil) yapısı oluşturur ve lektin bölgeleri globüler protein özelliği gösterir. Her bir bölge bir kalsiyum iyonu bağlayarak N-asetil-D-glukozamin, mannoz, N-asetil mannozamin, fruktoz ve glukoz gibi şekerlerin 3'- ve 4'-OH grupları ile birleşir.<sup>4,17</sup>

### MBL'İN FONKSİYONLARI

MBL, antikor aktivasyonundan bağımsız olarak, maya, mantar, bakteri ve virus gibi birçok patojenin yüzeyindeki N-asetil-D-glukozamin, mannoz, N-asetil mannozamin, L-fruktoz ve glukoz spesifik olarak bağlanarak onların makrofajlar tarafından fagositozunu sağladığından dolayı bir opsonin olarak görev yapmaktadır. MBL bağlayan bu şekerler genellikle memeli hücre yüzeylerinde bulunmamaktadır.<sup>6,18</sup>

MBL, patojenlerin fagositozunu sağlamanın yanında çoğu zaman komplemanı klasik yoldan aktive ederek bu mikroorganizmaların lizisini de sağlamaktadır. Komplemanın MBL ile aktive edilmesi yani MBL aracılı kompleman aktivasyonu lektin yolu olarak bilinir (Şekil 3).<sup>4,18-20</sup> Lektin yolu, klasik ve alternatif kompleman aktivasyonu yollarından farklı olarak başlı başına bir kompleman aktivasyon yoludur. Lektin yolunda MBL ile ilişkili serin proteazlar (mannose associated serine protease, MASP) olarak bilinen ve MASP-1, MASP-2 ve MASP-3 olarak isimlendirilen moleküller rol oynamaktadır. Bu serin proteazlar içinde en önemlisi ve kompleman aktivasyonunda fonksiyonel olanı MASP-2 olup bu enzim MBL ile kompleks oluşturur. MASP-2, fonksiyonel olarak C1s'ye benzer ve bu molekülün MBL ile yaptığı kompleks



ŞEKİL 3: Kompleman aktivasyon yolu: Lektin yolu, klasik yol ya da alternatif yolun kesişme noktası C4b2a' (C3 konvertaz)'dır. Lektin yolu, MBL ve fikolinler tarafından aktive edilmektedir. Lektin yolunda MASP-2 enzimi MBL ile kompleks oluşturur. MASP-2, fonksiyonel olarak C1s'ye benzer ve bu molekülün MBL ile yaptığı kompleks hem C4'ü hem de C2'yi parçalayıp, komplemanın klasik yoldan aktivasyonu ile ilişkili olarak C3 konvertazı (C4b2a) oluşturur. MBL-MASP-1 kompleksi ise C3'ü direkt olarak aktive etmektedir. Lektin yolu, klasik kompleman yolu ile ortak şekilde ilerler ve neticede membran atak kompleksinin (C5→C9) oluşumunu sağlayarak mikroorganizmaların lizisini gerçekleştirir (Dommett RM,<sup>20</sup> 2006'dan alınarak modifiye edilmiştir). MBL, mannoza bağlayıcı lektin; MASP, mannoza ilişkili serin proteaz

hem C4'ü hem de C2'yi parçalayıp, komplemanın klasik yoldan aktivasyonu ile ilişkili olarak C3 konvertazı (C4b2a) oluşturur.<sup>18-22</sup> Bu yol klasik kompleman yolu ile ortak şekilde ilerler ve neticede membran atak kompleksinin oluşumunu sağlayarak mikroorganizmaların lizisini gerçekleştirir. C3 konvertaz aynı zamanda, C3'ü parçalayarak anafilatoksin C3a ve opsonik C3b'yi oluşturur. C3b, hedefi opsonize ederek fagositik hücreler tarafından fagositozu sağlar. Bu önemli fonksiyonel aktivite, opsonik fonksiyon bozukluğu olan ve tekrarlayan infeksiyonlu çocuklarda MBL defektinin ne denli önemli olduğunu açıklamaktadır.<sup>14</sup> Ayrıca, MASP-2 geninde meydana gelen bazı mutasyonlar, MBL-MASP-2 kompleksinin oluşumunu engelleyerek infeksiyonlara yatkınlık ve immünolojik hastalıkların gelişimine neden olmaktadır.<sup>23</sup>

Lektin yolu, fikolinler olarak isimlendirilen diğer bir protein ailesi tarafından da aktive edilmektedir. Fikolinler yapısal olarak kollektinlere benzerdir ve bunların kollajenöz parçaları şeker bağlama özelliği bulunan fibrinojen benzeri bölgelere bağlanır. Hümorale faktörlerden L- ve H-fikolinler hepatositler tarafından sentezlenmekle birlikte H-fikolinler aynı zamanda bronşiyal/alveolar sıvıda ve safrada da gözlenmiştir.<sup>24</sup> Buna karşın, M-fikolinler periferik kan mononükleer hücreleri, polimorfonükleer hücreler ve akciğer epitelyal hücrelerinde bulunmuştur.<sup>25</sup> Ayrıca, fikolinlerin MASP'larla kompleks yaptığı bilinmekte ve MBL'ye kıyasla farklı bağlanma spesifitesine sahip olduğu düşünülmektedir.<sup>26</sup> MBL'nin inflamasyon olayında modilatör rolü olduğu düşünülmekte fakat bunun mekanizması henüz bilinmemektedir. Bununla birlikte MBL'nin monositlerden tümör nekroz faktör (TNF), interlökin (IL)-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklediği düşünülmektedir.<sup>27,28</sup>

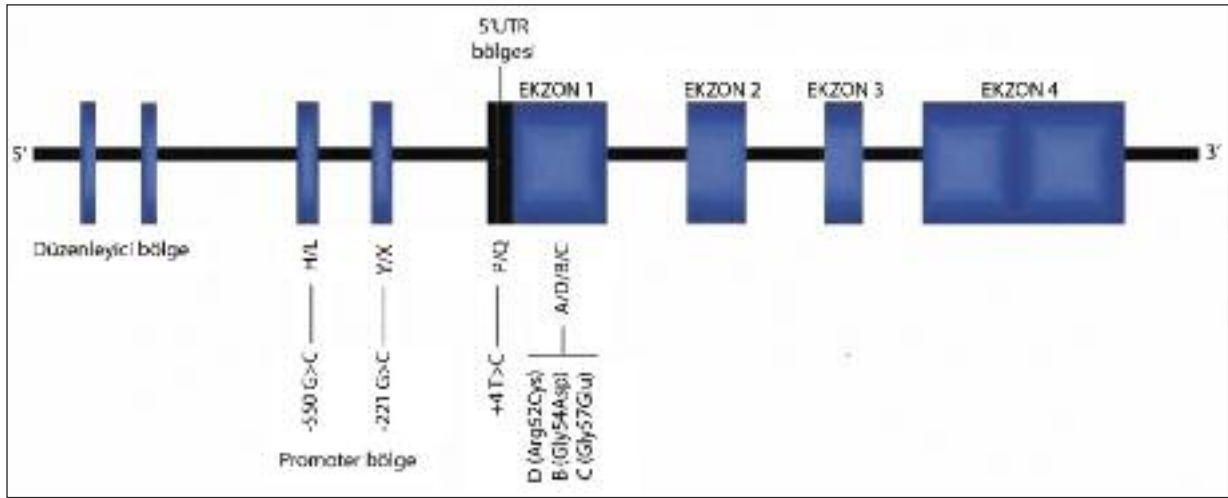
MBL'nin fonksiyonlarından birisi de ortamdaki apoptotik hücrelerin temizlenmesidir.<sup>29</sup> MBL'nin apoptotik hücrelerde hücre iskeleti proteinlerinin terminal şeker gruplarına bağlanarak bu hücrelerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Apoptotik hücrelerin ortamdaki uzaklaştırılmasındaki bozukluklar otoimmün olayların patogeneğinde rol oynamakla bir-

likte MBL'nin buradaki rolü hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Stuart ve ark., MBL bozukluğu olan farelerde ortamdaki apoptotik hücrelerin temizlenmesinde kusur bulunduğunu fakat bu durumun otoimmün hastalık gelişimine neden olmadığını rapor etmişlerdir.<sup>30</sup>

## MBL'İN MOLEKÜLER GENETİĞİ

İnsanda MBL geni MBL2 olarak isimlendirilmesinin yanı sıra kollektin alt aile üyesi 2 (collectin subfamily member 2) ya da COLEC2 olarak da isimlendirilmektedir.<sup>31</sup> MBL1 geni ise bir psödogen (MBL1P1) olup, MBL1 ve MBL2'nin ortak atasal MBL geninden gen duplikasyonu ile oluştuğuna inanılmaktadır.<sup>30</sup> Farelerde ise insanlardaki MBL2 ve MBL1P1'in analogu olan, mbl-a ve mbl-c olarak bilinen, 14. ve 19. kromozomlarda yerleşik iki farklı fonksiyonel MBL geni bulunmaktadır.<sup>31-33</sup> Rhesus cinsi maymunların kan serumlarında MBL1 ve MBL2 polipeptidleri bulunurken, insan ve şempanzelerde sadece MBL2 polipeptidi bulunmaktadır.<sup>34</sup> MBL2 geni 10. kromozomun uzun kolu (q11.2-q21) üzerinde yerleşmiştir ve toplam 6321 baz çiftlik nükleotid içermekte (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore>, accession number NC\_000010) olup dört ekzondan ibarettir.<sup>20,35,36</sup> (Şekil 4). MBL2 geninin birinci ekzonu 252 nükleotidden ibarettir, kollajen yapısının üçlü sarmal oluşumu için tipik olan Gly-Xaa-Yaa motifi tekrarlarının yedi adet kopyasını içeren sistince zengin 62 amino asitlik sinyal peptidini kodlamaktadır. MBL2 geninin ikinci ekzonu 117 nükleotid içermekte ve birinci ekzonun kodladığı yedi adet Gly-Xaa-Yaa tekrarına ek olarak on iki adet Gly-Xaa-Yaa tekrarını içeren 39 amino asiti kodlamaktadır. Ekzon 3, 69 nükleotid kapsamakta olup MBL molekülünün boyun bölgesi olarak bilinen 23 amino asitlik alfa sarmal yapıyı, ekzon 4 ise molekülün globüler şeklinin oluşumunu sağlayan 124 amino asitlik CRD bölgesini kodlamakta olup 3130 adet nükleotid dizisi içermektedir. MBL2 geninin birinci ekzonunda şimdiye kadar üç tip yanlış anlamlı mutasyon saptanmıştır. Bunlar kodon 52 (CGT@TGT, Arg52Cys, allel D), kodon 54 (GGC@GAC, Gly54Asp, allel B) ve kodon 57'de (GGA@GAA, Gly57Glu, allel C) meydana gelmekte ve bu değişikliklerden dolayı





ŞEKİL 4: MBL geninin yapısı (Dommett RM,<sup>20</sup> 2006'dan alınarak modifiye edilmiştir). MBL:Mannoz bağlayıcı lektin.

MBL popipeptidlerinin trimerizasyonu engellenmektedir. Mutant MBL trimerleri dayanıksız oldukları için enzimatik yıkıma uğrayarak serum MBL seviyelerinin düşmesine dolayısıyla da MBL fonksiyonunun kaybına neden olurlar.<sup>37-40</sup> Bu kodlayıcı bölgedeki yapısal gen mutasyonlarına ek olarak, MBL2 geninin promotör bölgesinde de birkaç mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar -550 (H/L varyantı, G>C), -221 (X/Y varyantı, G>C) ve genin 5'-UTR bölgesinin +4 nükleotid pozisyonundaki (P/Q varyantı, C>T) mutasyonlarıdır.<sup>41-43</sup> Bu üç promotör bölge polimorfizmi içinde X varyantını taşıyan -221 lokusu MBL ekspresyonunu oldukça etkili bir şekilde azaltmaktadır. MBL2 geninin birinci ekzonundaki A alleli ile HYP, LYP, LYQ ve LXP haplotipleri arasında sıkı bir bağlantı dengesizliği bulunduğundan, HYPA, LYPA, LYQA ve LXPA gibi oldukça yaygın haplotipler oluşmaktadır. Bu haplotipler sırasıyla yüksek, nispeten yüksek, orta derecede yüksek ve düşük promotör aktivitesine sahiptir.<sup>42</sup>

Yapılan birçok çalışmada MBL2 gen mutasyonları ile serum MBL düzeyleri arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Eskimolar, kuzey Avrupalılar ve batı Afrikalılarda bu mutasyonların herhangi birini heterozigot halde taşıyanların %20'sinde MBL serum düzeyleri normal iken, homozigot ya da birleşik (compound) heterozigotlarda MBL düzeyinin çok düşük ya da ölçülemeyecek seviyede

olduğu saptanmıştır.<sup>39-41</sup> Afrika, Birleşik Krallık, Çin, Japonya, Avustralya ve Brezilya gibi farklı coğrafik bölgelerde yaşayan insanlarda da düşük MBL serum düzeyleri ile kodon varyantları arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır.<sup>42-47</sup> Bu bulgulara dayanarak kodon varyantlarının, düşük serum MBL düzeylerinin genetik göstergesi olarak kullanılabilirliği önerilmiştir.<sup>48</sup>

## MBL'İN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Çalışmalar, çocuk ve yetişkinlerde düşük serum MBL düzeylerine neden olan kodon varyantları ile artmış tekrarlayan infeksiyon riski arasında ilişki bulunduğunu göstermektedir. Pediatrik yaş grubundaki 266 hastada yapılan bir çalışmada MBL2 gen mutasyonları ile meningokokal menenjit riski arasında ilişkiye rastlanmıştır. Bu çalışmada meningokok infeksiyonlu hastaların 1/3'ünde MBL2 gen mutasyonu saptanmıştır.<sup>49</sup> Jack ve ark. MBL molekülünün *Neisseria meningitidis*'e bağlanarak bu mikroorganizmanın nötrofil ve makrofajlar tarafından fagosite edilmelerini hızlandırdığını deneysel olarak göstermişlerdir.<sup>50</sup> Peterslund ve ark. kemoterapi alan lösemi hastalarında MBL düzeyi düşük olanların tedavi sonrası ağır infeksiyon geçirdiklerini gözlemlemiştir.<sup>51</sup> Mulligan ve ark. ise 97 hastada yaptıkları retrospektif bir çalışmada, MBL2 genindeki kodlayıcı bölge mutasyonlarını taşıyan hastalarda allogeneik hemopoietik kök hü-

re naklini takiben majör infeksiyon geliştiğini, buna karşın yüksek promotör aktivitesi gösteren HYPA haplotipine sahip hastalarda infeksiyon riskinin belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir.<sup>52</sup>

Kistik fibrozisli hastalarda, MBL2 gen mutasyonları ile ağır klinik tablo ve kısa yaşam süresi arasında ilişki bulunmaktadır. MBL yetersizliği bulunan kistik fibrozisli hastalarda *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonu kronik hale gelerek hastalık daha ağır seyretmekte ve hatta mortalitesi *P. aeruginosa*' dan daha yüksek olan *Burkholderia cepacia* infeksiyonu gelişme riski artmaktadır.<sup>53</sup> Yakın zamanda yapılmış bir meta analiz çalışması, MBL2 genotiplerinden kaynaklanan MBL yetersizliği ile erken dönem *P. aeruginosa* infeksiyonu gelişimi, düşük pulmoner fonksiyon ve mortalite artışı arasında ilişki olduğunu göstermektedir.<sup>54</sup> Bu bulguların aksine, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium leprae* infeksiyonu bulunan hastalarda yüksek serum MBL düzeylerinin infeksiyon sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>55</sup> MBL düzeyi yüksekliğinin mikobakterilerin opsonizasyonu sonucu aktive edilen kompleman aracılı fagozitozu artırarak hücre içi infeksiyonlara yol açtığı düşünülmektedir.<sup>56</sup> Casanova ve Abel bu bulgulara dayanarak, MBL düzeyi düşüklüğünün mikobakteri infeksiyonlarından koruyucu olabileceğini önermişlerdir.<sup>57</sup>

Bazı çalışmalar, çeşitli viral infeksiyonlarla düşük MBL düzeyi ya da MBL2 gen mutasyonları arasında ilişki bulunduğunu göstermektedir. Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu ile düşük serum MBL düzeylerine neden olan MBL2 gen varyantları arasında ilişki bulunduğu ve MBL'nin HBV infeksiyonuna karşı koruyucu rolü olabileceği düşünülmekle birlikte bazı çalışmalarda böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır.<sup>42,58-62</sup> Chong ve ark. HBV yüzey antijeni (HBsAg) taşıyan ilerleyici (progressif) hastalığı olanlarda, ilerleyici hastalığı olmayan HBsAg taşıyıcılarına göre MBL düzeyinin daha düşük olduğu ve düşük MBL serum düzeylerine neden olan MBL2 genotipleriyle, ilerleyici hastalığı olan HBsAg taşıyıcılarında siroz ve hepatoselüler karsinoma gelişimi arasında ilişki olabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>63</sup>

HBV infeksiyonunda olduğu gibi, hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonu ile MBL ilişkisi arasında da çelişkili sonuçlar mevcuttur. Japonya'da yapılan üç çalışmada, MBL yetersizliğine neden olan mutant allellere sahip, kronik aktif hepatit ya da siroz gelişmiş hepatit C'li hastaların interferon tedavisine yanıt vermediği belirlenmiştir.<sup>64-66</sup> Benzer olarak, Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, MBL2 geni birinci ekzon mutasyonuna sahip, serum MBL düzeyi düşük olan HCV infeksiyonlu hastalarda karaciğer inflamasyonu ve fibrozis geliştiği gösterilmiştir.<sup>67</sup> Brezilya'da yapılan bir çalışmada da HCV pozitif grupta MBL2 geni 1. ekzonundaki mutant allellerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu ve HCV infeksiyonu için risk oluşturduğu gösterilmiştir.<sup>68</sup> Hastalar farmakolojik tedaviye (PegIFN-RIBA) yanıt açısından iki gruba ayrıldığında, tedaviye yanıt veren ve veremeyen hastaların MBL2 genotipleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanamamıştır.<sup>66</sup> Bazı çalışmalarda ise MBL varyantları ya da MBL düzeyleri ile HCV infeksiyonu, karaciğer sirozu ya da tedaviye yanıt arasında bir ilişki bulunamamıştır.<sup>69,70</sup>

Yapılan in-vitro çalışmalarda MBL molekülünün, HIV-1 virüsünün gp120 ve gp41 yüzey glikoproteinlerine bağlanarak virüsün opsonizasyonunu sağlayıp T hücrelerine girmelerinin önlenildiği gösterilmiştir.<sup>71</sup> Bununla birlikte MBL2 gen varyantları ya da serum MBL yetersizliği ile HIV infeksiyonuna yatkınlığın araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Birbirinden bağımsız olarak yapılan birkaç çalışmada, MBL2 gen varyantlarının serum MBL düzeyi ile direkt ilişkili olduğu ve MBL'nin HIV-1 infeksiyonuna karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmekle birlikte, bu ilişkinin doğası tam olarak açıklanamamıştır.<sup>72-75</sup> Bazı çalışmalarda ise MBL ve HIV arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir.<sup>48</sup> Araştırma sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde, MBL eksikliğinin HIV infeksiyonuna yatkınlığını destekleyen çalışma sayısının daha fazla olduğu fakat MBL'nin hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkisi konusunda yapılan çalışma sonuçlarının çelişkili olduğu dikkat çekmektedir.

MBL'nin influenza A'ya bağlanıp onları opsonize ettiği ve infekte hücrelerin lizisini sağlayarak virüslerin yayılımını sınırladığı da gösterilmiştir.<sup>76</sup>

Vulvovajinal kandidiazis dünyada milyonlarca kadını etkileyen bir enfeksiyondur ve tekrarlayan enfeksiyonlu kadınların %5'inin yılda en az dört kez kandidiazis geçirdiği belirlenmiştir.<sup>77,78</sup> MBL mutant allelini taşıyan kadınlar vulvovajinal kandidiazis sendromu için yüksek risk grubuna girmektedir.<sup>78,79</sup> Tekrarlayan vulvovajinal kandidiazisli kadınların servikovajinal lavaj sıvısında, kontrol grubuna göre MBL düzeylerinin anlamlı derecede düşük, MBL mutasyon sıklığının ise yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>80,81</sup>

*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun peptik ülser ve gastrik kanserle ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>82,83</sup> Yapılan çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonu nedeniyle gastrit gelişen hastalarda gastrik mukozada MBL ekspresyon artışının yanı sıra, MBL2 geni birinci ekzon mutant allelleri ve MBL2 haplotipleriyle, gastrik kanser gelişimi riski arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir.<sup>84-86</sup>

MBL yetersizliğinin sistemik lupus eritematuzus'la (SLE) ilişkisi yoğun bir şekilde çalışılmakla birlikte araştırma sonuçları uyumsuzluk göstermektedir. Son yıllarda yapılmış ve 15 araştırmanın sonuçlarının irdelendiği bir meta-analiz çalışmasında MBL ekzon 1 kodon 54, promotör -550 L ve promotör -221 X mutant allellerinin SLE gelişimi için risk faktörü olduğu gözlenmiştir.<sup>87</sup> Ayrıca, çalışmalar yüksek serum MBL düzeylerinin lupus nefriti, arteriyel tromboz ve kardiyovasküler hastalıklar gibi SLE komplikasyonları için risk faktörü olabileceğini göstermektedir.<sup>88-90</sup>

MBL'nin IgG'ye bağlanıp bu molekülün glikozilasyonunu artırarak MBL ile ilişkili kompleman aktivasyonu aracılığı ile romatoid artrit (RA)'in patogenezinde rol oynadığına dair bulgular mevcuttur.<sup>91,92</sup> RA'da düşük serum MBL düzeyine neden olan MBL2 geni ekzon 1 kodon 54 mutant alleli ve bazı promotör bölge polimorfizmleri sıklığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, MBL düzeyi düşük olan hastalarda MBL düzeyi normal olanlara göre semptomların daha erken ortaya çıkarak ağır seyrettiği ve eklem harabiyetinin daha hızlı geliştiği gösterilmiştir.<sup>44,93</sup>

Literatürde MBL'nin Sjögren sendromunun (SS) gelişimi ya da klinik özellikleri ile ilişkisine da-

ir sadece beş adet araştırma makalesi bulunurken, sonuçlarının birbirinden farklı olduğu görülmektedir. Beş çalışmadan üçünde MBL2 gen mutasyonlarının SS için risk faktörü olduğu gösterilmiş, diğer iki çalışmada ise herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Ramos-Casals ve ark. düşük serum MBL düzeyine neden olan varyant genotipleri taşıyan SS'lu hastaların hiçbirisinde purpura, glomerülo-nefrit ve nörolojik tutulum gözlenmediği ve MBL2 geni mutant allellerinin agresif otoimmün hasara karşı koruyucu rolü olduğunu bildirmişlerdir.<sup>94</sup> Tsutsumi ve ark. ile Wang ve ark. MBL2 genetik varyantlarının SS için risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>95,96</sup> Buna karşın Aittoniemi ve ark. ile Mullighan ve ark. ise MBL ve SS arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır.<sup>97,98</sup>

MBL ve tip 1 diabetes ilişkisine işaret eden çalışma sayısı da oldukça sınırlıdır. Japonya ve Brezilya populasyonlarında yapılan iki ayrı çalışmada, MBL yetersizliğine neden olan MBL2 geni kodon varyantlarının tip 1 diabetes için risk faktörü olabileceği önerilmiştir.<sup>99-100</sup> Buna karşın yüksek serum MBL düzeyinin tip 1 diabetes nefropati ve kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>101</sup> Düşük serum MBL düzeylerinin böbrek nakli sonrası diabetes gelişimi için de bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>102</sup>

Behçet hastalarında da düşük serum MBL düzeyinin hastalığın patogenezinde katkıda bulunabileceği ve klinik bulguların şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>103</sup>

İskemi-reperfüzyon (I/R) hasarında MBL aracılı kompleman aktivasyonunun önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Sıçanlarda kardiyak I/R hasarında MBL birikiminin arttığı, MBL yolağı inhibisyonunun ise iskemi sonrası miyokardiyal reperfüzyonun azalmasına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>104,105</sup> I/R hasarı akut renal fonksiyon bozukluğu ve transplant rejeksiyonunun da önemli bir nedenidir. I/R hasarına uğramış renal dokudaki MBL birikiminin kompleman aktivasyonuna yol açarak inflamasyona neden olabileceği önerilmiştir.<sup>106,107</sup> Bergwer ve ark. yüksek serum MBL düzeyi ile re-

nal allogreft rejeksiyonu, tedaviye yanıtızsızlık ve greft kaybı arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermişlerdir.<sup>108</sup> Bu çalışmada hastaların nakil öncesi ve sonrası MBL düzeyleri incelendiğinde, gecikmiş greft fonksiyonu ile düşük ya da yüksek MBL düzeyleri arasında fark bulunmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte on yıllık takip döneminde, MBL düzeyi yüksek olan hastalarda greft yaşam süresi %78.8 iken, düşük MBL düzeyine sahip olanlarda bu oran %89.9 olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak, nakil öncesi rejeksiyon riskinin belirlenmesi açısından hastalarda MBL düzeylerinin bakılması gerektiğini önermişlerdir. Aynı araştırma grubu, böbrek ve pankreas naklinin birlikte gerçekleştirildiği hastalarda da benzer bulgular elde etmişlerdir. Hastaların 12 yıllık takip döneminde, MBL düzeyi sınır değer (400 ng/ml) üzerinde olan hastalarda greft yaşam süresi %74.8 iken, sınır değer altında olanlarda %87.5 olarak saptanmıştır.<sup>106</sup>

Karaciğer nakillerinde en korkulan kontraendikasyon enfeksiyondur ve nakil sonrası ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Karaciğer nakillerinde MBL'nin rolünün araştırıldığı bir çalışmada, düşük serum MBL düzeyine neden olan MBL2 geni birinci ekzonundaki varyant genotipe sahip donörlerden yapılan nakillerde, alıcılarda MBL yetersizliği ve buna bağlı olarak ağır enfeksiyonlar nedeniyle organ nakli başarısının negatif yönde etkilendiği bildirilmiştir.<sup>109</sup>

## ■ MBL'İN TERAPÖTİK POTANSİYELİ

Günümüzden yaklaşık 40 yıl önce opsonik bozukluğu olan hastalara dondurulmuş taze plazma verildiğinde opsonik bozukluğun düzeldiği gözlenmiştir.<sup>8,110</sup> O yıllarda MBL molekülü henüz keşfedilmemiş olmakla birlikte verilen plazmanın opsonizasyonu düzelttiği bulgusu MBL replasman tedavisinin potansiyel önemini göstermekteydi. MBL replasman tedavisi ilk kez, doğumunun dördüncü ayından itibaren tekrarlayan enfeksiyonu ve opsonik bozukluğu bulunan, serum MBL düzeyi oldukça düşük olan iki yaşında bir kız çocuğunda uygulanmıştır. Tedavi sonrası MBL düzeyi normal seviyelere ulaşmış, opsonik aktivite düzelmiş ve enfeksiyon septomları gerilemiş olan hastanın üç yılı

aşkın bir süreyi sağlıklı olarak geçirdiği gözlenmiştir.<sup>111</sup> MBL tedavisi uygulanan bir diğer vaka ise 21 yaşındaki kistik fibrozisli bir kadın hastaydı. MBL düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük olan hastaya haftada iki gün olmak üzere üç ay boyunca tedavi uygulanmış ve hastanın klinik durumu stabil hale gelmiş fakat hastalığında herhangi bir düzelmeye görülmemiştir.<sup>112</sup>

Günümüzde, hem plazmadan elde edilen doğal MBL, hem de rekombinant MBL moleküllerinin kullanıldığı çift kör klinik çalışmalarla MBL'nin tedavide kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Plazmadan elde edilen MBL'nin faz I sonuçları tamamlanmış olup, MBL düzeyi düşük olan 20 sağlıklı gönüllüye intravenöz olarak haftada 6 mg MBL verildiğinde bu dozun iyi tolere edildiği görülmüştür. Bununla birlikte intravenöz olarak verilen MBL'nin yarı ömrü 18 ile 115 saat arasındaki kısa bir süreyi kapsadığından, normal serum MBL düzeyini sağlayabilmek için 6 mg'lık dozun haftada iki ya da üç kez verilmesi gerektiği bildirilmiştir.<sup>113-115</sup>

## ■ SONUÇ

Son 20 yılda yapılan çalışmalar, MBL2 geninin yapısal ya da düzenleyici bölgelerindeki mutasyonların serum MBL düzeyleri üzerine etki ettiğini şüphe götürmez bir şekilde göstermektedir. MBL2 genindeki mutasyonlar ya da serum MBL düzeyi ile bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Sjögren sendromu ve Behçet hastalığı gibi romatizmal hastalıklar, tip 1 diabetes gibi metabolizma hastalıkları ve transplant rejeksiyonu vb. arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan çalışmaların sonuçları arasında tam bir uyum söz konusu değildir. Günümüzde MBL replasman tedavisi için Faz I çalışma sonuçları yayınlanmış olup, Faz II ve Faz III çalışmaları devam etmektedir. Sonuçlar ümit verici olup, ilaca karşı antikor gelişmediği ve otoimmün bozukluğa yol açmadığı bildirilmiştir. Önümüzdeki yıllarda MBL'nin özellikle MBL serum düzeyi düşük, tekrarlayan enfeksiyonu bulunan hastalarda güvenle uygulanabileceği umulmaktadır. MBL'nin otoimmün hastalıklar ve/veya MBL yetersizliği ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanıma girebilmesi söz konusudur. Buna karşın, böbrek yetmez-



liği olan hastalarda greft kaybı riskinin transplan-tasyon öncesinde değerlendirilmesi açısından MBL serum seviyeleri ölçümünün yararlı olabileceği, hatta MBL'nin I/R hasarı ile ilişkili olduğunu gös-teren sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen, yük-sek serum MBL düzeyine sahip böbrek hastalarında

transplant öncesi MBL blokajının greft kaybını ön-lemek bakımından faydalı olabileceğini düşündür-mektedir. Aynı şekilde, yüksek serum MBL düzeyi nedeniyle nefropati ve kardiovasküler hastalık ge-lişme riski olan tip 1 diabet hastalarında da MBL blokajı yararlı olabilir.

## KAYNAKLAR

- Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999;284(5418):1313-8.
- Abbas AK, Lichtman AH. *Innate immunity. Cellular and Molecular Immunology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier- Saunders; 2005. p.275-97.
- Tortora GJ, Funke BR, Case CL. *Microbiology: An Introduction*. 8<sup>th</sup> ed. New York: Pearson-Benjamin Cummings; 2004. p.682.
- Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol* 2003; 40(7):423-9.
- Turner MW. Mannose-binding lectin (MBL) in health and disease. *Immunobiology* 1998; 199(2):327-39
- Øhlenschlaeger 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(3):260-7.
- Malhotra R, Sim RB. Collectins and viral infection. *Trends Microbiol* 1995;3(6):240-4.
- Miller ME, Seals J, Kaye R, Levitsky LC. A familial, plasma associated defect of phagocytosis: new cause of recurrent bacterial infection. *Lancet* 1968;292(7559):60-3.
- Kawasaki T, Etoh R, Yamashina I. Isolation and characterization of a mannan-binding protein from rabbit liver. *Biochem Biophys Res Commun*1978;81(3):1018-24.
- Wild J, Robinson D, Winchester B. Isolation of mannose-binding proteins from human and rat liver. *Biochem J* 1983;210(1):167-74.
- Garred P, Larsen F, Madsen HO, Koch C. Mannose-binding lectin deficiency--revisited. *Mol Immunol* 2003;40(2-4):73-84.
- 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(3):189-93.
- Soothill JF, Harvey BAM. Defective opsonisation: a common immunity deficiency. *Arch Dis Child* 1976;51(2):91-9.
- 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(16):7451-4.
- 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(8674):1236-9.
- Fujita T. Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2002;2(5):346-53.
- Presanis JS, Kojima M, Sim RB. Biochemistry and genetics of mannan-binding lectin (MBL). *Biochem Soc Trans* 2003;31(Pt 4):748-52.
- Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin and its role in innate immunity. *Transfus Med* 2002; 12(6):335-52.
- 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(6):1497-502.
- Dommett RM, Klein N, Turner MW. Mannose-binding lectin in innate immunity: past, present and future. *Tissue Antigens* 2006;68(3): 193-209.
- Fujita T, Endo Y, Nonaka M. Primitive complement system--recognition and activation. *Mol Immunol* 2004;41(2-3):103-11.
- Ten RM, Carmona EM, Babovic-Vuksanovic D, Katzmann JA. Mannose-binding lectin deficiency associated with neutrophil chemotactic unresponsiveness to C5a. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):419-24.
- Wang Y, Yan J, Shi Y, Li P, Liu C, Ma Q, et al. Lack of association between polymorphisms of MASP2 and susceptibility to SARS coronavirus infection. *BMC Infect Dis* 2009;9:51.
- Akaiwa M, Yae Y, Sugimoto R, Suzuki SO, Iwaki T, Izuhara K, 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(6):777-86.
- Liu Y, Endo Y, Iwaki D, Nakata M, Matsushita M, Wada I, et al. Human M-ficolin is a secretory protein that activates the lectin complement pathway. *J Immunol* 2005;175(5): 3150-6.
- Lynch NJ, Roscher S, Hartung T, Morath S, Matsushita M, Maennel DN, 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(2):1198-202.
- Soell M, Lett E, Holveck F, Schöller 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(2):851-60.
- Chaka W, Verheul AF, Vaishnav VV, Cherniak R, Scharringa J, Verhoef J, 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(6):2979-85.
- Ogden CA, deCathelineau A, Hoffmann PR, Bratton D, Ghebrehiwet B, Fadok VA, et al. C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. *J Exp Med* 2001;194(6):781-95.
- 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(6):3220-6.
- 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(3):246-9.
- 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(2):103-10.
- White RA, Dowler LL, Adkison LR, Ezekowitz RA, Sastry KN. The murine mannose-binding protein genes (Mbl 1 and Mbl 2) localize to chromosomes 14 and 19. *Mamm Genome* 1994;5(12):807-9.
- 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(5):543-50.

35. 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(3):763-71.
36. Sastry K, Herman GA, Day L, Deignan E, Bruns G, Morton CC, 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(4):1175-89.
37. Madsen HO, Garred P, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, Thiel S, et al. A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannan-binding protein. *Immunogenetics* 1994;40(1):37-44.
38. Sumiya M, Super M, Tabona P, Levinsky RJ, Arai T, Turner MW, et al. Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet* 1991;337(8757):1569-70.
39. Lipscombe RJ, Sumiya M, Hill AV, Lau YL, Levinsky RJ, Summerfield JA, et al. High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum Mol Genet* 1992;1(9):709-15.
40. Lipscombe RJ, Sumiya M, Summerfield JA, Turner MW. Distinct physicochemical characteristics of human mannose binding protein expressed by individuals of differing genotype. *Immunology* 1995;85(4):660-7.
41. Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, et al. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol* 1995;155(6):3013-20.
42. Bellamy R, Ruwende C, McAdam KP, Thursz M, Sumiya M, Summerfield J, et al. Mannose binding protein deficiency is not associated with malaria, hepatitis B carriage nor tuberculosis in Africans. *QJM* 1998;91(1):13-8.
43. Crosdale DJ, Ollier WE, Thomson W, Dyer PA, Jensenius J, Johnson RW, et al. Mannose binding lectin (MBL) genotype distributions with relation to serum levels in UK Caucasoids. *Eur J Immunogenet* 2000;27(3):111-7.
44. Ip WK, Lau YL, Chan SY, Mok CC, Chan D, Tong KK, et al. Mannose-binding lectin and rheumatoid arthritis in southern Chinese. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1679-87.
45. Hakoziaki Y, Yoshida M, Sekiyama K, Seike E, Iwamoto J, Mitani K, et al. Mannose-binding lectin and the prognosis of fulminant hepatic failure caused by HBV infection. *Liver* 2002;22(1):29-34.
46. Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol* 2002;56(6):630-41.
47. Santos IK, Costa CH, Krieger H, Feitosa MF, Zurakowski D, Fardin B, et al. Mannan-binding lectin enhances susceptibility to visceral leishmaniasis. *Infect Immun* 2001;69(8):5212-5.
48. 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(1):49-52.
49. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, Boy R, Levin M. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet* 1999;353(9158):1049-53.
50. 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(7):836-45.
51. Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy. *Lancet* 2001;358(9282):637-8.
52. Mullighan CG, Heatley S, Doherty K, Szabo F, Grigg A, Hughes TP, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with major infection following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99(10):3524-9.
53. Bouwman LH, Roep BO, Roos A. Mannose-binding lectin: clinical implications for infection, transplantation, and autoimmunity. *Hum Immunol* 2006;67(4-5):247-56.
54. Chalmers JD, Fleming GB, Hill AT, Kilpatrick DC. Impact of mannose-binding lectin insufficiency on the course of cystic fibrosis: A review and meta-analysis. *Glycobiology* 2011;21(3):271-82.
55. 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(2):125-31.
56. Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol* 2003;40(7):423-9.
57. Casanova JL, Abel L. Human Mannose-binding Lectin in Immunity: Friend, Foe, or Both? *J Exp Med* 2004;199(10):1295-9.
58. Filho RM, Carmo RF, Catsman C, Souza C, Silva A, Moura P, et al. High frequency of variant alleles of the mannose-binding lectin 2 (MBL2) gene are associated with patients infected by hepatitis B virus. *Viral Immunol* 2010;23(4):449-53.
59. Thomas HC, Foster GR, Sumiya M, McIntosh D, Jack DL, Turner MW, et al. Mutation of gene of mannose-binding protein associated with chronic hepatitis B viral infection. *Lancet* 1996;348(9039):1417-9.
60. 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(4):1248-51.
61. Höhler T, Wünschel M, Gerken G, Schneider PM, Meyer zum Büschenfelde KH, Rittner C. No association between mannose-binding lectin alleles and susceptibility to chronic hepatitis B virus infection in German patients. *Exp Clin Immunogenet* 1998;15(3):130-3.
62. Cheong JY, Cho SW, Lim SK, Shin DH, Yoon SK, Lee JE, et al. Lack of association between hepatitis B virus infection and polymorphism of mannose-binding lectin gene in Korean population. *J Korean Med Sci* 2005;20(1):65-9.
63. Chong WP, To YF, Ip WK, Yuen MF, Poon TP, Wong WH, et al. Mannose-binding lectin in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005;42(5):1037-45.
64. Matsushita M, Hijikata M, Ohta Y, Iwata K, Matsumoto M, Nakao K, et al. Hepatitis C virus infection and mutations of mannose-binding lectin gene MBL. *Arch Virol* 1998;143(4):645-51.
65. 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(5):695-700.
66. Sasaki K, Tsutsumi A, Wakamiya N, Ohtani K, Suzuki Y, Watanabe Y, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms in patients with hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(9):960-5.
67. Koutsounaki E, Goulielmos GN, Koulentaki M, Choulaki C, Kouroumalis E, Galanakis E. Mannose-binding lectin MBL2 gene polymorphisms and outcome of hepatitis C virus-infected patients. *J Clin Immunol* 2008;28(5):495-500.
68. Segat L, Silva Vasconcelos LR, Montenegro de Melo F, Santos Silva B, Arraes LC, Moura P, et al. Association of polymorphisms in the first exon of mannose binding lectin gene (MBL2) in Brazilian patients with HCV infection. *Clin Immunol* 2007;124(1):13-7.
69. Kilpatrick DC, Delahooke TE, Koch C, Turner ML, Hayes PC. Mannan-binding lectin and hepatitis C infection. *Clin Exp Immunol* 2003;132(1):92-5.
70. Vallinoto AC, da Silva RF, Hermes RB, Amaral IS, Miranda EC, Barbosa MS, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are not associated with susceptibility to hepatitis C virus infection in the Brazilian Amazon region. *Hum Immunol* 2009;70(9):754-7.

71. 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(Pt 4):949-55.
72. Garred P, Madsen HO, Balslev U, Hofmann B, Pedersen C, Gerstoft J, et al. Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose-binding lectin. *Lancet* 1997;349(9047):236-40.
73. 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(2):219-22.
74. Pastinen T, Liitsola K, Niini P, Salminen M, Syvänen AC. Contribution of the CCR5 and MBL genes to susceptibility to HIV type 1 infection in the Finnish population. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;14(8):695-8.
75. Vallinoto AC, Muto NA, Alves AE, Machado LF, Azevedo VN, Souza LL, et al. Characterization of polymorphisms in the mannose-binding lectin gene promoter among human immunodeficiency virus 1 infected subjects. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008;103(7):645-9.
76. Reading PC, Hartley CA, Ezekowitz RA, Anders EM. A serum mannose-binding lectin mediates complement-dependent lysis of influenza virus-infected cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217(3):1128-36.
77. Geiger AM, Foxman B, Gillespie BW. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis among university students. *Am J Public Health* 1995;85(8 Pt 1):1146-8.
78. Donders GG, Babula O, Bellen G, Linhares IM, Witkin SS. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *BJOG* 2008;115(10):1225-31.
79. Babula O, Lazdāne G, Kroica J, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Frequency of interleukin-4 (IL-4) -589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1258-62.
80. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Ledger WJ, Witkin SS. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women. *Clin Infect Dis* 2003;37(5):733-7.
81. Liu F, Liao Q, Liu Z. Mannose-binding lectin and vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;92(1):43-7.
82. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994;272(1):65-9.
83. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsu-mura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345(11):784-9.
84. Bak-Romaniszyn L, Cedrzyński M, Szemraj J, St Swierzko A, Zeman K, Kałużyński A, et al. Mannan-binding lectin in children with chronic gastritis. *Scand J Immunol* 2006;63(2):131-5.
85. Wang FY, Tahara T, Arisawa T, Shibata T, Yamashita H, Nakamura M, et al. Mannan-binding lectin (MBL) polymorphism and gastric cancer risk in Japanese population. *Dig Dis Sci* 2008;53(11):2904-8.
86. Baccarelli A, Hou L, Chen J, Lissowska J, El-Omar EM, Grillo P, et al. Mannose-binding lectin-2 genetic variation and stomach cancer risk. *Int J Cancer* 2006;119(8):1970-5.
87. Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt RE, Kaufman KM, Harley JB, et al. The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):3966-74.
88. Garred P, Madsen HO, Halberg P, Petersen J, Kronborg G, Svejgaard A, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and susceptibility to infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(10):2145-52.
89. Øhlenschlaeger 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(3):260-7.
90. Font J, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Nardi N, Ibañez A, Suarez B, et al. Association of mannose-binding lectin gene polymorphisms with antiphospholipid syndrome, cardiovascular disease and chronic damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(1):76-80.
91. 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(3):237-43.
92. Arnold JN, Dwek RA, Rudd PM, Sim RB. Mannan binding lectin and its interaction with immunoglobulins in health and in disease. *Immunol Lett* 2006;106(2):103-10.
93. Graudal NA, Homann C, Madsen HO, Svejgaard A, Jurik AG, Graudal HK, et al. Mannan binding lectin in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *J Rheumatol* 1998;25(4):629-35.
94. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soria N, Nardi N, Vargas A, Muñoz S, et al. Mannose-binding lectin-low genotypes are associated with milder systemic and immunological disease expression in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(1):65-9.
95. Tsutsumi A, Sasaki K, Wakamiya N, Ichikawa K, Atsumi T, Ohtani K, et al. Mannose-binding lectin gene: polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Genes Immun* 2001;2(2):99-104.
96. Wang ZY, Morinobu A, Kanagawa S, Kumagai S. Polymorphisms of the mannose binding lectin gene in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60(5):483-6.
97. Aittoniemi J, Pertovaara M, Hulkkonen J, Pasternack A, Hurme M, Laippala P, et al. The significance of mannan-binding lectin gene alleles in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2002;31(6):362-5.
98. Mullighan CG, Heatley S, Barty PG, Lester S, Rischmueller M, Gordon TP. Lack of association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43(12):2851-2.
99. Tsutsumi A, Ikegami H, Takahashi R, Murata H, Goto D, Matsumoto I, et al. Mannose binding lectin gene polymorphism in patients with type 1 diabetes. *Hum Immunol* 2003;64(6):621-4.
100. Araujo J, Brandão LA, Guimaraes RL, Santos S, Falcão EA, Milanese M, et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms are associated with type 1 diabetes in Brazilian children and adolescents. *Hum Immunol* 2007;68(9):739-43.
101. Hansen TK, Forsblom C, Saraheimo M, Thorn L, Wadén J, Høyem P, et al. Association between mannose-binding lectin, high-sensitivity C-reactive protein and the progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010;53(7):1517-24.
102. Ibernon M, Moreso F, Moreno JM, Bestard O, Cruzado JM, Grinyó JM, et al. Low serum mannose-binding lectin as a risk factor for new onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009;88(2):272-8.
103. Inanc N, Mumcu G, Birtas E, Elbir Y, Yavuz S, Ergun T, et al. Serum mannose-binding lectin levels are decreased in behcet's disease and associated with disease severity. *J Rheumatol* 2005;32(2):287-91.
104. Collard CD, Väkevä A, Morrissey MA, Agah A, Rollins SA, Reenstra WR, et al. Complement activation after oxidative stress: role of the lectin complement pathway. *Am J Pathol* 2000;156(5):1549-56.
105. Jordan JE, Montalto MC, Stahl GL. Inhibition of mannose-binding lectin reduces postischemic myocardial reperfusion injury. *Circulation* 2001;104(12):1413-8.
106. de Vries B, Walter SJ, Peutz-Kootstra CJ, Wolfs TG, van Heurn LW, Buurman WA. The mannose-binding lectin-pathway is involved in complement activation in the course of renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol* 2004;165(5):1677-88.

107. Berger SP, Roos A, Mallat MJ, Schaapherder AF, Doxiadis II, van Kooten C, et al. Low pre-transplantation mannose-binding lectin levels predict superior patient and graft survival after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(8):2416-22.
108. Berger SP, Roos A, Mallat MJ, Fujita T, de Fijter JW, Daha MR. Association between mannose-binding lectin levels and graft survival in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2005;5(6):1361-6.
109. Cervera C, Balderramo D, Suárez B, Prieto J, Fuster F, Linares L, et al. Donor mannose-binding lectin gene polymorphisms influence the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15(10):1217-24.
110. Soothill JF, Harvey BA. Defective opsonization. A common immunity deficiency. *Arch Dis Child* 1976;51(2):91-9.
111. Valdimarsson H, Stefansson M, Vikingsdottir T, Arason GJ, Koch C, Thiel S, et al. Reconstitution of opsonizing activity by infusion of mannan-binding lectin (MBL) to MBL-deficient humans. *Scand J Immunol* 1998;48(2):116-23.
112. Garred P, Pressler T, Lannig S, Madsen HO, Moser C, Laursen I, et al. Mannose-binding lectin (MBL) therapy in an MBL-deficient patient with severe cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2002;33(3):201-7.
113. Summerfield JA. Clinical potential of mannose-binding lectin-replacement therapy. *Biochem Soc Trans* 2003;31(Pt 4):770-3.
114. Valdimarsson H. Infusion of plasma-derived mannan-binding lectin (MBL) into MBL-deficient humans. *Biochem Soc Trans* 2003;31(Pt 4):768-9.
115. Valdimarsson H, Vikingsdottir T, Bang P, Saevarsdottir S, Gudjonsson JE, Oskarsson O, et al. Human plasma-derived mannose-binding lectin: a phase I safety and pharmacokinetic study. *Scand J Immunol* 2004;59(1): 97-102.