

لکترین متصل شونده به مانوز و اهمیت کلینیکی آن

محمد اصغر زاده (PhD)^۱، حسین صمدی کفیل (PhD)^{۲*}، محیا پوراستادی (MD)^۳

۱- مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی و دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۹۳/۴/۲۶، اصلاح: ۹۳/۵/۱۵، پذیرش: ۹۳/۷/۲۰

خلاصه

سابقه و هدف: لکترین متصل شونده به مانوز (Mannose Binding Lectin=MBL) یک مولکول کلیدی در ایمنی ذاتی می باشد که به عنوان یک پروتئین فاز حاد در کبد سنتز می شود و با اتصال به میکرو ارگانیزمهای مختلف و سلولهای آسیب دیده از طریق اپسونیزاسیون عوامل مهاجم و فعال کردن کمپلمان از طریق پروتئینهای سرینی همراه آنها را از بین می برد.

مواد و روشها: در این مطالعه مروری تمامی مقالات چاپ شده مرتبط در پایگاه های اطلاعاتی Scopus، Pubmed و Google Scholar با استفاده از کلیدواژه های Mannose Binding Lectin و Genetic و Molecular Epidemiology و Infectious disease و Immunity مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: تفاوت زیادی در غلظت سرمی MBL و ژنتیک و پایداری آن در افراد مختلف دیده می شود که ناشی از پلی مورفیسم ژنی MBL است که به جهت تغییر در ژن ساختمانی و ناحیه پروموتور می باشد.

نتیجه گیری: افراد هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب ژن ساختمانی MBL مستعد برخی بیماری های عفونی، سرطانها و بیماریهای اتوایمون می باشند. تجویز MBL تخلیص شده از پلاسما یا نوترکیب ممکن است جهت درمان بیماران خاص که با کمبود آن روبرو هستند مفید باشد.

واژه های کلیدی: لکترین متصل شونده به مانوز، پلی مورفیسم ژنی، ایمنی، بیماری های عفونی.

مقدمه

مهره داران با داشتن سیستم ایمنی اکتسابی، از سازوکار دفاعی بسیار خوبی برخوردارند به طوری که آنتی بادیها می توانند بر علیه تعداد نامحدودی از آنتی ژنها یک سیستم دفاعی قوی تشکیل دهند ولی متأسفانه این سیستم دو محدودیت عمده دارد نخست اینکه فاصله تاخیری ۴-۱ هفته ای میان در معرض آنتی ژن قرار گرفتن و تولید آنتی بادی وجود دارد دوم اینکه پیش از پاسخ دهی توسط میزبان باید آنتی ژن توسط سلولهای عرضه کننده آنتی ژن بلعیده و پرونده شود لذا جهت تامین ایمنی تا تولید مقادیر کافی آنتی بادی اختصاصی و تحریک بلع آنتی ژن توسط سلولهای عرضه کننده در غیاب آنتی بادی اختصاصی، سازوکارهای حفاظتی دیگری لازم می باشد (۱) تامین کننده این نیازها سیستم ایمنی ذاتی است که از زمان تولد وجود دارد (۲). سیستم ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی است و به سیستم ایمنی اکتسابی کمک می کند تا از طریق شناسایی الگوهای مولکولی همراه پاتوژنها، ساختمانهای خودی را از غیرخودی تمیز دهد (۳). از اجزا ایمنی ذاتی کمپلمان می باشد که از بیش از پنجاه نوع پروتئین تشکیل شده است (۴) و با هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی همکاری دارد و پلی بین ایمنی ذاتی و اکتسابی ایجاد می کند (۵). کمپلمان از طریق سه مسیر (۱)

مسیر کلاسیک (۲) آلترناتیو (۳) لکتینی فعال می شود. هر مسیر از مولکولهای شناسایی اختصاصی استفاده می کند تا بعضی شاخصها را در سطح پاتوژنها شناسایی کنند (۶). فعال شدن کمپلمان به صورت آبشاری بوده و موجب یک سری اعمال ایمنولوژیک مانند افزایش فاگوسیتوز، به کارگیری سلولهای التهابی و ایجاد سوراخ در غشا می گردد (۷). از فعال کننده های مهم مسیر لکتینی کمپلمان، لکترین متصل شونده به مانوز (Mannose-Binding Lectin=MBL) می باشد که یک مولکول شناسایی الگویی (Pattern Recognition=Molecule=PRM) بسیار مهم در ایمنی ذاتی است (۸) و از طریق الگوساکاریدهای تکراری اختصاصی موجود در سطح میکروارگانیزمها به آنها متصل می شود (۹) و از طریق اپسونیزه کردن عوامل مهاجم و فاگوسیتوز آنها و همچنین فعال کردن مسیر لکتینی کمپلمان موجب کشته شدن میکروارگانیزمها می گردد (۱۰). کمبود MBL موجب عفونتهای شدید خصوصا در نوزادان (۱۱) و بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی می شود (۱۲) همچنین MBL نقش تعدیل کننده در تولید سیتوکینها (۱۳)، التهاب و آسیب بافتی دارد و جهت برقراری هموستاز ضروری است. لذا اشکال در آن موجب آسیبهای ایمنولوژیک و

* مسئول مقاله: دکتر حسین صمدی کفیل

آدرس: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی. تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۶۴۶۶۱

E-mail: kafilhs@tbzmed.ac.ir

شود (۲۶) و منجر به فعال شدن پروتئازهای سرینی همراه با MBL- (MASPs=associated serine proteases) می‌گردد (۲۰) به طوریکه MASP-1 و MASP-2 فعال شده با فعالیت آنزیماتیک شبیه S1 استراز موجب برش C2 و C4 می‌شود (۲۷) و کمپلکس C4b2a تشکیل می‌گردد که فعالیت C3 کنورتاز دارد (۲۸) C3 کنورتاز موجب تشکیل کمپلکس حمله به غشا شده و میکروب یا سلول را لیز می‌کند (۲۹) و همچنین موجب تولید C3b و iC3b می‌گردد که اینها می‌توانند به عنوان اپسونین عمل کنند تا سلول‌های فاگوسیتی میزبان بتوانند میکرو ارگانیسم‌ها را بلعند (۳۰) و از طریق ناحیه کلاژنی می‌توانند به سلولهای فاگوسیتی متصل شده و موجب فاگوسیتوز از طریق گیرنده‌های موجود در سطح سلولها شوند (۱۰) بنابراین می‌توان گفت MBL به عنوان یکی از اجزای کلیدی ایمنی ذاتی دارای چهار عمل مختلف ۱- فعال کردن کمپلمان ۲- فاگوسیتوز غیر وابسته به کمپلمان ۳- تعدیل التهاب ۴- برانگیختن آپوپتوزیس می‌باشد.

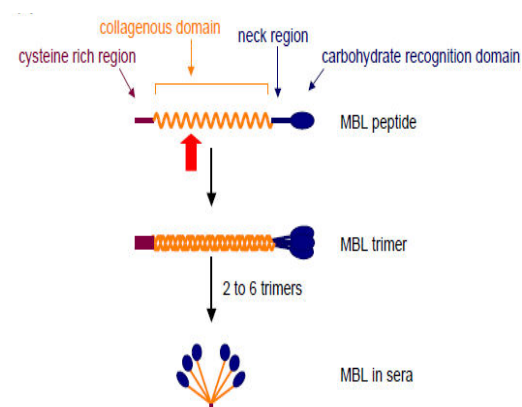
ژنتیک MBL: ژن کدکننده MBL انسانی روی کروموزوم ۱۰ قرار داشته و دو ژن MBL انسانی وجود دارد. MBL1 پسودوژن است و فقط MBL2 یک محصول پروتئین کد می‌کند. MBL2 دارای ۱۴ اگزون و ۳ اینترون به اندازه‌های ۶۰۰، ۱۳۵۰ و ۸۰۰ جفت باز می‌باشد (۳۱). هر اگزون یک بخش عملکردی متفاوتی از مولکول را کد می‌کند اگزون ۱ یک پپتید سیگنال، ناحیه غنی از سیستئین و بخشی از ناحیه کلاژنی غنی از گلیسین را کد می‌کند که ناحیه غنی از گلیسین جهت تشکیل هلیکس سه گانه (triple helix) ساختمان کلاژن حیاتی است اگزون ۲ بقیه ناحیه کلاژنی را کد می‌کند که دارای محل اتصال MASPs است، اگزون ۳ ناحیه گردنی و اگزون ۴ دومن شناسایی کننده کربوهیدرات را کد می‌کند (۳۲).

شش پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن MBL2 شناخته شده است که مرتبط با تغییرات در کمیت و عملکرد MBL می‌باشند موتاسیون‌های ساختمانی در اگزون ۱ دیده می‌شود به طوری که موتاسیون نقطه ای در کدون ۵۲ سبب قرارگیری سیستئین به جای آرژنین (ال D)، موتاسیون در کدون ۵۷ سبب جایگزینی اسید آسپارتیک به جای گلیسین (ال B) و موتاسیون در کدون ۵۷ موجب وارد شدن اسید گلوتامیک به جای گلیسین (ال C) می‌شود (۳۳) ال‌های B، C و D را تحت عنوان ال O نیز می‌گویند در حالی که ال A نوع معمول ژن MBL2 می‌باشد (۳۴) ال‌های B، C و D موجب کاهش پایداری در ناحیه کلاژنی پروتئین می‌شود این واریانتها تجزیه می‌شوند و محصول ال C قادر به فعال کردن کمپلمان نیست و در محصول ال B نیز فعالسازی کمپلمان به صورت چشمگیری کم شده است (۳۵).

جایگزین تک نوکلئوتیدی در ناحیه پروموتور ژن MBL2 در موقعیت ۵۵۰- (پلی مورفیسم H/L)، ۲۲۱- (پلی مورفیسم X/Y) و ۴+ (پلی مورفیسم P/Q) در ۵ ناحیه ترجمه نشده می‌تواند مقادیر MBL سرم را تحت تاثیر قرار دهد (۳۳). واریانت‌های پروموتور در پیوستگی غیرتصادفی (linkage disequilibrium) قوی با واریانت‌های کد کننده می‌باشند لذا ترکیب اختصاصی پلی مورفیسم‌های ژنتیکی MBL به صورت غیر تصادفی رخ می‌دهد و از ۳۲ هاپلوتیپ محتمل معمولاً ۷ هاپلوتیپ LYPA، LYQA، HYPA، LYPB، LXPA، LYQC و HYPD مشاهده می‌شود (۳۶). واریانت H به ال B متصل می‌شود و واریانت X فقط به صورت LXPA وجود دارد (۳۳).

بیماریهای خودایمنی می‌گردد (۱۴). در این مطالعه مروری بر ساختمان و وظیفه MBL، ژنتیک و مقادیر سرمی آن، اپیدمیولوژی MBL و همچنین نقش MBL در بیماریهای عفونی، خودایمنی، سرطان و درمان جایگزین با MBL انجام شد.

ساختمان و وظیفه MBL: یک پروتئین فاز حاد وابسته به کلسیم می‌باشد (۱۵) که عمدتاً در کبد ساخته می‌شود (۱۶) ولی احتمال دارد توسط بافتهای غیرکبدی تولید شود چون در بیمارانی که دارای سیروز کبدی هستند مقادیر سرمی افزایش می‌یابد لذا گفته می‌شود توسط سلولهای اپی تلیال واژن (۱۷) و سلول‌های دندریتیک مشتق از منوسیت نیز تولید می‌گردد (۱۸). MBL یک ساختار ماکرومولکولی شبیه به دسته گل مشابه C1q دارد (۱۹) و جزئی از خانواده کولکتینها (کلاژن+لکتین) می‌باشد و مولکول مولتی مر مرکب از ۶-۲ زیر واحد است که هر زیر واحد آن شامل سه زنجیره پلی پپتیدی یکسان حدود ۲۵ کیلودالتونی می‌باشد (شکل ۱) (۲۰) و هر زنجیره حاوی ۲۹۸ اسیدآمینه است که یک ناحیه N ترمینالی کوتاه غنی از سیستئین و به دنبال آن یک ناحیه کلاژن مانند و سپس یک ناحیه گردنی فزنی و نهایتاً یک دومن C ترمینال لکتینی می‌باشد. ناحیه N ترمینال موجب ایجاد باندهای دی سولفیدی بین زنجیره‌ها و زیر واحدها می‌شود و پایداری آنها را موجب می‌گردد (۲۱) و دومن C ترمینال لکتینی شناسایی کننده کربوهیدرات می‌باشد و به آن دومن تشخیص کربوهیدرات (Carbohydrate-Recognition Domain=CRD) نیز گفته می‌شود که دارای محل متصل شونده به کلسیم می‌باشد (۲۲). MBL نقش پیش آنتی بادی را دارد در مرحله تاخیری که عفونت رخ داده و تکثیر میکروبها وجود دارد ولی هنوز آنتی بادی اختصاصی تولید نشده است نقش دفاعی خود را ایفا می‌کند (۲۳).



شکل ۱. ساختمان MBL مولکول مولتی مر و زیر واحد آن که دارای سه زنجیره پلی پپتیدی یکسان می‌باشد، نشان داده می‌شود (۲۰)

MBL از طریق دومن شناسایی کربوهیدرات، قندهای مانوز، N استیل گلوکز آمین، فوکوز و گلوکز سطح میکروارگانیسمهای مختلف مانند باکتریها، ویروسها، قارچها و انگلها را شناسایی کرده و به آنها متصل می‌شود (۲۴) ولی نمی‌تواند قندهای انتهایی گالاتوز و اسید سیالیک در سطح سلولهای طبیعی را شناسایی کند (۲۵) در ضمن MBL به الیگو ساکاریدهای تغییر یافته موجود در سطح سلول‌های آپوپتوتیک، نکروتیک و بافت‌های خودی آسیب دیده متصل می‌شود.

در ضمن هاپلوتیپهای دیگری ممکن است به صورت موردی در گروههای نژادی وجود داشته باشد مثلاً هاپلوتیپ LYPD در جمعیت چک (۳۷)، HXPA در یک فرد سیاه در مراکش و یک هاپلوتیپ LYQB و سه هاپلوتیپ HYPB در بچه ها در هلند شناسایی شده است (۳۸).

سطح سرمی MBL: سطح سرمی MBL فوق العاده متغیر است به طوری که در افراد سالم محدوده تغییرات صفر تا بیش از $5\mu\text{g/ml}$ می باشد (۲۲). مقدار سرمی MBL وابستگی شدیدی به ژنوتیپهای مختلف MBL2 دارد (۳۹) و ترتیب ژنهای ساختمانی و پلی مورفیسمهای پروموتور می تواند تا هزار برابر غلظت MBL را تغییر دهد (۴۰) به طوریکه در افراد دارای ژنوتیپ O/O مقدار سرمی MBL آنها خیلی کم یا غیر قابل اندازه گیری است (۴۱). در حالی که افرادی که ژنوتیپ HYPA/HYPA دارند مقدار سرمی MBL بالایی دارند همچنین پلی مورفیسم در ناحیه پروموتور مقدار MBL را تحت تاثیر قرار می دهد به طوری که هاپلوتیپهای HY، LY و LX به ترتیب موجب تولید MBL زیاد، متوسط و کم می گردند (۴۲). در کل از هاپلوتیپهای مختلف چهار هاپلوتیپ LYPB، LYQC، HYPD و LXPA موجب مقادیر کم MBL در سرم می گردند (۴۳) در مقدار MBL علاوه بر عوامل ژنتیکی، عوامل غیر ژنتیکی نیز موثر می باشند از عوامل غیر ژنتیکی می توان از سن، هورمونها و فعال شدن سیستم ایمنی نام برد.

مقدار MBL با افزایش سن تغییر می یابد به طوری که نوزادان نارس مقدار MBL شان کمتر از نوزادان رسیده می باشد (۴۴). بعد از تولد مقدار MBL در طی ماههای اول افزایش می یابد و در حدود ۱۲ سالگی به اندازه فرد بالغ می رسد (۴۵) و بعد از ۴۹ سالگی مقدار آن کاهش می یابد و در زنان مقدار آن بیشتر از مردان است (۴۶). هورمونهای تیروئیدی T_3 ، T_4 و هورمون رشد مقدار سنتز MBL را افزایش می دهند (۴۷) و مقدار MBL به عنوان یک پروتئین فاز حاد در طی پاسخهای التهابی یا در طی عفونت ۳-۲ برابر افزایش می یابد (۴۸). افرادی با ژنوتیپ معمول (حاوی ال A) وجود دارند که مقدار سرمی آنها خیلی کم است لذا مقادیر نرمال را نمی توان به طور دقیق تعیین نمود و احتمال دارد فاکتورهای خارجی دیگری وجود داشته باشند که در تنظیم رونویسی ژن MBL دخالت دارند. به طور کلی می توان گفت: ۱- افرادی که هموزیگوت A/A هستند و پروموتور آنها LY یا HY می باشد مقدار MBL بیشتر از 300 ng/ml می باشد (۴۹) اگر هموزیگوت A/A بوده ولی پروموتور آنها LX باشد در این حالت مقدار MBL کمتر از 300 ng/ml خواهد بود. ۲- افرادی که هموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب از ال O هستند مقدار MBL در سرم شان بسیار کم و در مواردی غیر قابل اندازه گیری است واریانت B بیشترین اثر کاهش و واریانت D کمترین اثر را در مقایسه با بقیه الهای ساختمانی دارند (۳۹).

اپیدمیولوژی مولکولی MBL: به غیر از چند استثناء اکثر هاپلوتیپهای MBL در سر تا سر جهان وجود دارد ولی فراوانی آنها در جمعیتها مختلف فرق می کند (۵۰) به طوریکه فراوانی هاپلوتیپ LYPB در جمعیت آذربایجان شرقی $13/4\%$ (۵۱)، در کره ایها $18/6\%$ (۴۶)، در ژاپن 22% (۵۲)، مردم شمال اسپانیا 14% (۵۳)، در چینیها $6/7\%$ (۳۴)، در مردم ریودوژانیروی برزیل 12% (۵۴)، در اسکیموها 12% در آرژانتینیهای Chiriguano 42% (۴۳)، در اهالی دانمارک 11% (۴۳) مشاهده شد در حالی که در اهالی موزامبیک و کنیا در جنوب صحرای آفریقا هاپلوتیپ LYQC 24% مشاهده گردید (۴۳) و در بومیان استرالیا در

منطقه Warlpiri دو هاپلوتیپ فوق وجود ندارد (جدول ۱) در بومیان استرالیا عدم مشاهده دو هاپلوتیپ LYQC و LYPB احتمالاً به این دلیل است که مهاجرت به استرالیا قبل از ایجاد موتاسیون B در اگزون ۱ ژن MBL2 رخ داده است که حدود ۵۰۰۰۰ سال پیش صورت پذیرفته است و وجود هاپلوتیپ LYPB در اسکیموها و مردم جنوب آمریکا نشان دهنده این است که مهاجرت به آمریکا از طریق تنگه برینگ در سبیری شرقی بعد از مهاجرت به استرالیا در حدود ۳۰۰۰۰-۲۰۰۰۰ سال پیش رخ داده است (۵۵). واریانتهایی از MBL که مقدار کم MBL تولید می کنند با فراوانی قابل توجه در اکثر جمعیتها و قومها وجود دارند به عنوان مثال ال B در مردم آمریکا و ال C در جنوب صحرای آفریقا به اندازه قابل توجه دیده می شود (۴۳) و این نشان دهنده آن است که احتمالاً غلظتهای کم MBL می تواند مفید باشد مثلاً کمبود MBL کمک به محافظت میزبان در مقابل برخی عوامل بیماریزای داخل سلول می کند (۵۶) و این موجب فشار انتخابی مثبت در برخی جمعیتها گردیده است (۱۹).

نقش MBL در بیماریهای عفونی: MBL به عنوان مولکول شناسایی الگوی نقش مهمی در دفاع میزبان خصوصاً در طی دوران نوزادی از ۱۷-۶ ماهگی ایفا می کند زمانی که هنوز ایمنی اختصاصی تکمیل نشده است و نوزاد با هیپوگاماگلوبولینمی مواجه است (۱۱). تحقیقات مختلف نشان می دهد افرادی که کمبود MBL دارند یا حاوی الهای هستند که موجب تولید مقادیر بسیار کم MBL می شوند به صورت انتخابی به برخی عفونتهای باکتریایی، ویروسی، تک یاخته ای و قارچی حساسیت بیشتری دارند (۲۴) و مستعد ابتلا به عفونت منگوککی (۱)، عفونتهای کلیه (۵۷)، عفونت خون (۵۸ و ۵۹)، عفونتهای راجعه (۶۰)، عفونتهای دستگاه تنفس در کودکان (۶۱)، اوتیت میانی (۶۲)، عفونت پنوموککی (۶۳) خواهند بود.

کمبود MBL در افزایش حساسیت به عفونتهای ویروسی مهم می باشد به طوری که MBL ویروس آنفلوآنزای A را شناسایی می کند و با اتصال به همگلوتنین ویروس و گلیکوپروتئین نورآمینیداز ویروس را خنثی می کند MBL چسبیدن ویروس آنفلوآنزا A به سلول میزبان و انتشار ویروس از سلولهای آلوده به سلولهای غیر عفونی مجاور را مسدود می نماید (۶۴). نقش MBL در مورد ویروس HIV بیشتر مورد توجه قرار گرفته است به طوری که کمبود MBL از سه طریق بر HIV تاثیر می گذارد: الف- حساسیت به HIV را بعد از قرار گرفتن در معرض آن افزایش می دهد (۶۵) ب- مدت بیماری تاثیر می گذارد ج- در ابتلاء به عفونتهای ثانویه در افراد آلوده به ویروس HIV موثر می باشد (۶۶). افرادی که حاوی ال B هستند در آنها پیشرفت بیماری کبدی ناشی از عفونت به هپاتیت B سریع تر است و احتمال اینکه دچار نارسایی کبدی برق آسا گردند بیشتر می باشد (۶۷) و عفونت هپاتیت C در افراد دارای ال B بیشتر بوده (۶۸) و این افراد مقاومت بیشتری به درمان با اینترفرون نشان می دهند (۵۲). داشتن ال B احتمال ایجاد کاندیدیازیس و ولوواژینیت راجعه را افزایش می دهد (۶۹) همچنین وجود الهای B و C که مقدار کم MBL تولید می کنند فاکتور خطر جهت مالاریای شدید در بچه های کم سن و سال می باشد که هنوز پاسخهای سیستم ایمنی اکتسابی توسعه نیافته است (۷۰). کمبود MBL زمانی که همراه با سایر کمبودهای پاسخ ایمنی باشد از نظر کلینیکی اهمیت بیشتری پیدا می کند مانند کودکانی که همراه با کمبود MBL، نقص در شیمیوتاکسی (۷۱) یا کمبود در برخی از زیر کلاسهای IgG دارند (۷۲).

جدول ۱. فراوانی هاپلوتیپهای MBL در جمعیت های مختلف جهان (۵۵-۵۱ و ۴۶ و ۴۳ و ۳۴)

جمعیت	تعداد	HYPD	LYQC	LYPB	LXPA	LYPA	LYQA	HYPD	هاپلوتیپهای نادر
آذربایجان شرقی	۱۴۴	۰/۳۲۹	۰/۲۳۳	۰/۰۱۷	۰/۲۱	۰/۱۳۲	۰/۰۲۱	۰/۰۵۵	۰/۰۰۳
ریودونانیزو برزیل	۲۹۴	۰/۲۸	۰/۲۲	۰/۱۱	۰/۱۵	۰/۱۲	۰/۰۸	۰/۰۴	-
استرالیا	۱۹۰	۰/۷۴۷	۰/۰۱۳	۰/۲۲۹	۰/۰۰۸	-	-	۰/۰۰۳	-
آرژانتین	۴۳	۰/۵۴	۰/۰۱	۰/۰۲	۰/۰۱	۰/۴۲	-	-	۰/۱۴
کره ای	۱۲۹	۰/۵۳۱	۰/۱۰۹	۰/۰۶۶	۰/۱۰۵	۰/۱۸۶	-	-	۰/۰۰۳
شمال اسپانیا	۴۴۱	۰/۴۴	۰/۱۶	۰/۰۷	۰/۱۱	۰/۲۲	-	-	-
اسکیمو	۷۲	۰/۸۱	-	۰/۰۴	۰/۰۳	۰/۱۲	-	-	۰/۰۳
دانمارکی	۲۵۰	۰/۳۱	۰/۱۹	۰/۰۴	۰/۲۶	۰/۱۱	۰/۰۳	۰/۰۶	۰/۰۳
موزامبیک	۱۵۴	۰/۰۶	۰/۲۷	۰/۳۰	۰/۱۳	-	۰/۲۴	-	۰/۰۶
کنیایی	۶۱	۰/۰۸	۰/۲۵	۰/۱۳	۰/۲۴	۰/۰۲	۰/۲۴	۰/۰۴	۰/۱۳
چینی	۱۰۵	۰/۶۹۵	-	۰/۱۳۸	۰/۲۴	۰/۰۶۷	-	-	۰/۰۷۶
ژاپنی	۲۱۸	۰/۴۴	۰/۱۶	۰/۰۷	۰/۱۱	۰/۲۲	-	-	-

(SLE=Systemic Lupus Erythematosus) و آرتریت روماتوئید بکند به طوری که چندین مطالعه نشان داده اند که مقدار کم MBL فاکتور خطر برای لوپوس (۸۳ و ۸۲) و آرتریت روماتوئید (۸۴) می باشد و در بیماران SLE که کمبود MBL دارند در آنها اختلال عملکرد کلیه (۸۵)، میزان عفونت (۸۶) و خطر ترومبوز آرترال (۸۷) بیشتر است در بیماران SLE که کمبود MBL دارند میزان اتو آنتی بادیها بر ضد مولکولهای همراه با سلولهای آپتوتیک مانند C1q و کاردیولیپین افزایش می یابد (۸۸) و در بیماران آرتریت روماتوئید کمبود MBL همراه با افزایش فاکتور روماتوئید (IgM)، سائیدگی مفاصل و التهاب می باشد (۸۶).

سرطان و MBL: سرطان از بیماریهای مزمن بسیار خطرناک است که سلامت افراد را در سنین مختلف به خطر می اندازد (۸۹) و سیستم ایمنی از رشد بی حد و حساب سلولهای سرطانی جلوگیری می کند این تکثیر خود کامه همراه با تغییرات در این سلولها می باشد یکی از این تغییرات گلیکوزیلاسیون نابجا در ساختمانهای سطحی است که می تواند تهاجم و متاستاز تومورها را تحت تاثیر قرار دهد (۹۰) سیستم کمپلمان به عنوان یکی از اجزاء سیستم ایمنی از طریق لیزوپسونیزاسیون سلولهای سرطانی می تواند نقش مهاری در رشد تومورها داشته باشد (۷) و MBL از طریق اپسونیزاسیون و فعال کردن کمپلمان نقش ایفا می کند MBL به سلولهای سرطانی متصل می شود و موجب رسوب C3 و C4 گردیده و در نهایت باعث مرگ سلول می شود (۹۱) و همچنین MBL تغییرات گلیکوزیلاسیون ساختمانهای سطحی سلولهای سرطانی را شناسایی می کند به طوری که MBL موجب حذف سلولهای آپتوتیک و نکروتیک توسط ماکروفاژها از طریق ماکروپینوسیتوز می شود (۲۶).

مطالعات مختلف خطر ایجاد سرطان را با پلی مورفیسمهای MBL2 که موجب کاهش مقدار MBL در سرم می شوند نشان داده اند به طوری که الل های خاص که موجب کاهش MBL سرم می شوند با سرطان پستان (۹۲)، سرطان معده (۹۳ و ۹۴)، glioma (۹۵)، سرطان لنفوبلاستیک حاد در بچه ها

MBL با استفاده از سیستم کمپلمان فرد را در مقابل عفونتها محافظت می کند اما در برخی میکروارگانیسمهای داخل سلولی MBL می تواند نتیجه عکس داشته باشد داشتن اللهایی که غلظت کم MBL را تولید می کنند فرد را در برابر میکروارگانیسمهای داخل سلولی مانند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس محافظت می کند (۷۳). این نقش احتمالا ناشی از این است که اولاً در برخی شرایط اتصال MBL به برخی میکروارگانیسمها منجر به فعال شدن غیر قابل کنترل کمپلمان و التهاب بیشتر می شود ثانیاً زمانی که MBL زیاد است تولید C3b افزایش می یابد و در سطح میکروارگانیسمها رسوب کرده و برداشت میکروارگانیسمها را از طریق گیرنده های C3 افزایش می دهد (۷۴) در ضمن فاگوسیتوز برای پایداری بیماری سل ضروری است به طوری که اتصال MBL موجب یک مکانیسم برداشت اضافی توسط سلولهای فاگوسیتی را فراهم می کند (۲۴) همچنین مطالعات نشان داده اند اللهایی که باعث سطح پایین MBL می شوند اثر حفاظتی در مقابل لیشمانیوز احشایی دارند (۷۵). در حالی که در عفونتهای خارج سلولی معمولاً سطح بالای MBL نقش حفاظتی ایفا می کند (۷۶ و ۷۷).

MBL و بیماریهای خودایمنی: یکی از معضلات طب داخلی درک و فهم فرآیندهای دخیل در ایجاد بیماریهای خود ایمنی می باشد (۷۸) و در اکثر بیماریهای خودایمنی مانند لوپوس، ویتیلیگو و آرتریت روماتوئید هنوز عاملی به عنوان آغازگر اصلی بیماری مشخص نشده است ولی شواهدی بر دخالت عوامل ژنتیکی، ایمونولوژیک و محیطی وجود دارد بطوریکه ایمنی ذاتی در پاتوفیزیولوژی بیماریهای خودایمنی نقش ایفا می کند و از طریق آماده سازی (priming) و افزایش پاسخهای ایمنی در بیماریهای خودایمنی موثر می باشد (۷۹). با توجه به اینکه در بیماریهای خودایمنی پاکسازی سلولهای آپتوتیک به خوبی صورت نمی گیرد (۸۰) و از طرفی MBL در حذف سلولهای آپتوتیک (۲۶) و میکروارگانیسمهای پاتوژن (۸۱) موثر می باشد لذا احتمال آن وجود دارد کمبود MBL فرد را مستعد بیماریهای خودایمنی مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک

می توانند کاندید درمان جایگزین با MBL باشند. از آنجائیکه MBL موجب فعال شدن کمپلمان می شود در نتیجه در لیشمانیوز (۷۶)، توبرکلوز (۷۳)، افراد آلوده به ویروس Ebola (۱۱۷)، جذام (۱۱۸) و پیوند قلب (۱۱۹) درمان جایگزین با MBL ممکن است مضر باشد در حالی که MBL درمانی در بهبود زخم مزمن ناشی از رادیوتراپی در بیمار مبتلا به سرطان پستان ماستکتومی شده موثر بوده است (۱۲۰).

در حال حاضر از دو نوع MBL مشتق از پلاسما (۱۲۱ و ۱۲۲) و MBL نوترکیب (۱۰۶ و ۱۲۳) استفاده می شود که استفاده از اینها عوارضی نداشته است MBL مشتق از پلاسما یک محصول طبیعی است و دارای توزیع نرمال از الیگومرها می باشد و همچنین حاوی فاکتورهای دیگر دخیل در ایمنی ذاتی می باشد (۱۲۴) در حالی که مزایای MBL نوترکیب شامل تولید طولانی مدت، عدم آلودگی با ویروس و پروئونا و نیمه عمر بیولوژیک طولانی مدت می باشد ولی معایب آن شامل داشتن خصوصیات متفاوت از فرم طبیعی از نظر الیگومریزاسیون (توزیع متفاوت از نظر الیگومرها) و ضعف در اتصال به مانان و فعال کردن کمپلمان می باشد ولی در مواردی مانند عفونت بعد از پیوند که فعال کردن کمپلمان جهت بیمار مضر است و هدف خنثی کردن عامل عفونی است نوترکیب بودن مزیت می باشد (۳۵) به طور کلی می توان گفت درمان جایگزین با MBL ایجاد عفونت در افراد حساس را کاهش می دهد و زمانی که درمانهای مرسوم غیرموثر می باشد می توان از MBL در درمان بیماران خاص استفاده نمود.

نتیجه گیری

از این بررسی می توان نتیجه گرفت که MBL به عنوان مولکول شناسایی الگویی نقش تعدیل کننده در بیماریهای عفونی و التهابی ایفا می کند به طوریکه کمبود آن باعث افزایش حساسیت به عفونت در نوزادان و افرادی که دارای بیماری زمینه ای می باشند، می گردد لذا تعیین ژنوتیپ و مقدار آن را می توان در افراد حساس پیشنهاد نمود و در صورت ضرورت این افراد را بر علیه بیماریهای عفونی خاص مانند مننگوکوک و پنوموکوک واکسینه نمود و در نهایت در افرادی که با کمبود MBL روبرو هستند و تحت شیمی درمانی قرار می گیرند و یا پیوند مغز استخوان و کبد دارند یا از عفونت HIV و Dengue رنج می برند درمان جایگزین با MBL مناسب می باشد تا با تقویت سیستم ایمنی ذاتی بر بیماری غلبه نمود.

(۹۶) و سرطان تخمدان (۹۷ و ۹۸) مرتبط می باشند. کمبود MBL بعد از شیمی درمانی بیماران سرطانی شاخص تر می باشد به طوری که موجب عفونتهای شدید در زمان شیمی درمانی این بیماران می شود (۱۲) و مدت نوتروپنی تب دار در زمان شیمی درمانی طولانی تر می باشد (۹۹ و ۱۰۰) در برخی بررسی ها ارتباط معنی دار بین مقدار کم MBL و سرطان مشاهده نشد (۱۰۱ و ۱۰۲) و در یک بررسی نیز ارتباط برعکس گزارش گردید افرادی که سرطان ریه داشتند ولی MBL سرمشان کم بود مدت حیاتشان بیشتر بوده است (۱۰۳). نتایج متناقض ممکن است ناشی از هتروژنسیته افراد مورد مطالعه، تفاوت در تعداد بیماران مورد بررسی، داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی، مدت پی گیری درمان بیماران و تعریفهای متفاوت از کمبود MBL می باشد که با مطالعاتی که توسط چند مرکز بر روی جمعیتهای مختلف انجام می شود می توان به نتایج قطعی دست یافت. به نظر می رسد کمبود MBL بیشتر موجب افزایش حساسیت به عفونت با پاتوژنهایی مانند هلیکوباکتریلوری، پاپیلوماویروس و هپاتیت B و C می گردد و احتمال ایجاد سرطان در آینده بیشتر می شود.

درمان جایگزین با MBL: از زمانی که مشخص شد کمبود MBL می تواند موجب عفونتهای شدید خصوصا در نوزادان و در افراد سرطانی بعد از شیمی درمانی شود درمان جایگزین با MBL مطرح گردید به طوری که استفاده های موردی از آن نتیجه بخش بوده و هیچگونه مسمومیت و خطری نداشت (۱۰۴ و ۱۰۵) و استفاده از MBL در طی شیمی درمانی شدت و تعداد عفونت را کاهش داد (۱۰۶). در مطالعه ای به دوازده بچه که کمبود MBL داشتند و دچار نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی بودند MBL داده شد و عوارضی مشاهده نگردید، آنتی بادی بر علیه MBL تولید نشد و فاگوسیتوز بعد از اپسونیزاسیون افزایش یافت (۱۰۷). تحقیقات نشان داده است که استفاده از MBL در افراد مبتلا به فیبروز کیستیک (۱۰۴)، زنانی که سقط های مکرر داشته اند (۱۰۸)، کودکان مبتلا به عفونتهای راجعه (۶۱)، افراد آلوده به هپاتیت C (۱۰۹) می تواند نتیجه بخش باشد و همچنین در افراد آلوده به ویروس دانگو، MBL چهار نوع سروتیپ و ویروس Dengue را خنثی می کند به طوری که ارتباط مستقیم با غلظت MBL در سرم و خنثی شدن ویروس وجود دارد (۱۱۰). به نظر می رسد بیماران دریافت کننده سلولهای بنیادی خون ساز که موتاسیون در ژن MBL دارند (۱۱۱)، بیماران سرطانی که شیمی درمانی می شوند و با کمبود MBL مواجهند (۱۱۲)، دریافت کنندگان پیوند کبد که کمبود MBL دارند و با عفونتهای تهدید کننده روبرو هستند (۱۱۳ و ۱۱۴) و بیماران پوستی که کمبود MBL دارند جهت حذف سلولهای آپوپتوتیک و کمپلکسهای ایمنی (۱۱۵ و ۱۱۶)

Mannose Binding Lectin (MBL) and Its Clinical Significance

M. Asgharzadeh (PhD)¹, H. Samadi Kafil (PhD)^{*2}, M. Pourostadi (MD)³

1. Biotechnology Research Center, Faculty of Paramedical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran.

2. Drug Applied Research Center, Faculty of Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran.

3. Infectious Disease and Tropical Medicine Center, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran.

J Babol Univ Med Sci; 17(4); Apr 2015; PP:61-73

Received: Jul 17th 2014, Revised: Agu 6th 2014, Accepted: Sep 24th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Mannose Binding Lectin (MBL) is a key molecule in innate immunity, this acute phase protein, synthesized in the liver, binds to various microorganisms and damaged cells and destroys them by opsonization of aggressive agents and activation of the complement by relevant serine associated proteases.

METHODS: In this review study, we investigated the literature from Scopus, Pubmed and Google Scholar databases using the following keywords: Genetic, Molecular Epidemiology Mannose Binding Lectin, Immunity, and Infectious disease.

FINDINGS: There are significant differences in serum levels of MBL and its genetic stability and this is due to genetic polymorphism of MBL and because of alteration of structural gene and the promoter region.

CONCLUSION: Homozygous or heterozygous individuals with compound structural MBL gene are susceptible to some malignancies, infectious and autoimmune diseases. Administration of plasma-free or recombinant MBL, may be helpful to treat certain patients have limited amount of it.

KEY WORDS: *Mannose Binding Lectin(MBL), gene polymorphism, Immune system, infectious diseases.*

Please cite this article as follows:

Asgharzadeh M, Samadi Kafil H, Pourostadi M. Mannose Binding Lectin (MBL) and Its Clinical Significance. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(4):61-73.

* Corresponding Author; H. Samadi Kafil (PhD)

Address: Drug Applied Research Center, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran

Tel: +98 411 3364661

E-mail: kafilhs@tbzmed.ac.ir

References

1. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield A, Booy R, Levin M. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet*. 1999;353(9185):1049-53.
2. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science*. 1996; 272(5258):50-3.
3. Kainulainen L, Peltola V, Seppänen M, Viander M, He Q, Lokki ML, et al. C4A deficiency in children and adolescents with recurrent respiratory infections. *Hum Immunol*. 2012;73(5):498-501.
4. Kjaer TR, Thiel S, Andersen GR. Toward a structure-based comprehension of the lectin pathway of complement. *Mol Immunol*. 2013;56(3):222-31.
5. Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res*. 2010; 20(1):34-50.
6. Yongqing T, Drentin N, Duncan RC, Wijeyewickrema LC, Pike RN. Mannose-binding lectin serine proteases and associated proteins of the lectin pathway of complement: Two genes, five proteins and many function? *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1824(1):253-62.
7. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*. 2010;11(9):785-97.
8. Takahashi K, Ip WE, Michelow IC, Ezekowitz RA. The mannose-binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule. *Curr Opin Immunol*. 2006;18(1):16-23.
9. Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collectins and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:547-78.
10. van Asbeck EC, Hoepelman AI, Scharringa J, Herpers BL, Verhoef J. Mannose binding lectin plays a crucial role in innate immunity against yeast by enhanced complement activation and enhanced uptake by polymorphonuclear cells. *BMC Microbiol*. 2008;8:229-38.
11. Koch A, Melbye M, Sørensen P, Homøe P, Madsen HO, Mølbak K, et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA*. 2001;285(10):1316-21.
12. 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.
13. Sprong T, Jack DL, Klein NJ, Turner MW, van der Ley P, Steeghs L, et al. Mannose binding lectin enhances IL-1 β and IL-10 induction by non-lipopolysaccharide (LPS) components of *Neisseria meningitidis*. *Cytokine*. 2004;28(2):59-66.
14. Larvie M, Shoup T, Chang WC, Chigweshe L, Hartshorn K, White MR, et al. Mannose-binding lectin binds to amyloid β protein and modulates inflammation. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:929803.
15. Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011;3(1):118-27.
16. Grasso DL, Segat L, Zocconi E, Radillo O, Trevisiol C, Crovella S. MBL expression in patients with recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(11):1550-3.
17. Bulla R, De Seta F, Radillo O, Agostinis C, Durigutto P, Pellis V, et al. Mannose-binding lectin is produced by vaginal epithelial cells and its level in the vaginal fluid is influenced by progesterone. *Mol Immunol*. 2010;48(1-3):281-6.
18. Dowing I, Koch C, Kilpatrick DC. Immature dendritic cells possess a sugar-sensitive receptor for human mannan-binding lectin. *Immunology*. 2003;109(3):360-4.
19. Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, et al. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol*. 1995; 155: 3013-20.

20. Tsutsumi A, Takahashi R, Sumida T. Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2005;4(6):364-72.
21. Wallis R, Show JM, Uitdehaag J, Chen CB, Torgersen D, Drichamer K. Localization of the serine protease-binding sites in the collagen-like domain of mannose-binding protein: indirect effects of naturally occurring mutations on protease binding and activation. *J Biol Chem.* 2004;279(14):14065-73.
22. Presanis JS, Kojima M, Sim RB. Biochemistry and genetics of mannan-binding lectin (MBL). *Biochem Soc Trans.* 2003;31(pt4):748-52.
23. Ezekowitz RA. Ante-antibody immunity. *Curr Biol.* 1991;1(1):60-2.
24. Jack DL, Turner MW. Anti-microbial activities of mannose-binding lectin. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(pt 4):s753-7.
25. Michelow IC, Lear C, Scully C, Prugar LI, Longley CB, Yantosca LM, et al. High-dose mannose-binding lectin therapy for Ebola Virus infection. *J Infect Dis.* 2011;203(2):175-9.
26. Nauta AJ, Raaschou-Jensen N, Roos A, Daha MR, Madsen HO, Borrias-Essers MC, et al. Mannose-binding lectin engagement with late apoptotic and necrotic cells. *Eur J Immunol.* 2003;33(10):2853-63.
27. Thiel S, Vorup-Jensen T, Stover CM, Schwaebler W, Laursen SB, Poulsen K, et al. A second serine protease associated with mannan-binding lectin that activates complement. *Nature.* 1997;386(6624):506-10.
28. Sørensen R, Thiel S, Jensenius JC. Mannan-binding-lectin-associated serine proteases, characteristics and disease associations. *Springer Semin Immunopathol.* 2005;27(3):299-319.
29. Tegla CA, Cudrici C, Patel S, Trippe R 3rd, Rus V, Niculescu F, et al. Membrane attack by complement: the assembly and biology of terminal complement complexes. *Immunol Res.* 2011;51(1):45-60.
30. Matsushita M, Endo Y, Fujita T. Cutting edge: complement-activating complex of ficolin and mannose-binding lectin-associated serine protease. *J Immunol.* 2000;164(5):2281-4.
31. Yang Y, Wang W, Qin M. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are not associated with susceptibility to severe early childhood caries. *Hum Immunol.* 2013;74(1):110-3.
32. 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. *J Exp Med.* 1989;170(4):1175-89.
33. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Gene Immun.* 2006;7(2):85-94.
34. Tao R, Hua CZ, HU YZ, Shang SQ. Genetic polymorphisms and serum levels of mannose-binding lectin in Chinese pediatric patients with common infectious diseases. *Int J Infect Dis.* 2012;16(5):e403-7.
35. Rajagopalan R, Salvi VP, Jensenius JC, Rawal N. New insights on the structural/functional properties of recombinant human mannan-binding lectin and its variants. *Immunol Lett.* 2009;123(2):114-24.
36. Pradhan V, Gorakshakar A. Are mannose-binding lectin gene 2 (MBL2) polymorphisms and MBL deficiency associated with infections?. *Indian J Hum Genet.* 2011;17(2):45-7.
37. Skalnikova H, Freiburger T, Chumchalova J, Grombirikova H, Sediva A. Cost-effective genotyping of human MBL2 gene mutations using multiplex PCR. *J Immunol Methods.* 2004;295(1-2):139-47.
38. Sullivan KE, Wooten C, Goldman D, Petri M. Mannose-binding protein genetic polymorphisms in black patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 2046-51.
39. 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.

40. Steffensen R, Thiel S, Varming K, Jersild C, Jensenius JC. Detection of structural gene mutations and promoter polymorphisms in the mannan-binding lectin (MBL) gene by polymerase chain reaction with sequence specific primers. *J Immunol Methods*. 2000;241(1-2):33-42.
41. Frederiksen PD, Thiel S, Jensen L, Hansen AG, Matthiesen F, Jensenius JC. Quantification of mannan-binding lectin. *J Immunol Methods*. 2006;315(1-2):49-60.
42. Naito H, Ikeda A, Hasegawa K, Oka S, Uemura K, Kawasaki N, et al. Characterization of human serum mannan-binding protein promoter. *J Biochem*. 1999; 126: 1004-12.
43. Madsen HO, Satz ML, Høgh B, Svejgaard A, Garred P. Different molecular events result in low protein levels of mannan-binding lectin in populations from Southeast Africa and South America. *J Immunol*. 1998;161(6):3169-75.
44. Lau YL, Chan SY, Turner MW, Fong J, Karlberg J. Mannose-binding protein in preterm infants: developmental profile and clinical significance. *Clin Exp Immunol*. 1995; 102: 649-54.
45. Sallenbach S, Thiel S, Aebi C, Otth M, Bigler S, Jensenius JC, et al. Serum concentrations of lectin-pathway components in healthy neonates, children and adults: mannan-binding lectin (MBL) M-, L-, and H-ficolin, and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2). *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):424-30.
46. Lee SG, Yum JS, Moon HM, Kim HJ, Yang YJ, Kim HL, et al. Analysis of mannose-binding lectin 2 (MBL2) genotype and the serum protein levels in the Korean population. *Mol Immunol*. 2005;42(4):969-77.
47. Sørensen CM, Hansen TK, Steffensen R, Jensenius JC, Thiel S. Hormonal regulation of mannan-binding lectin synthesis in hepatocytes. *Clin Exp Immunol*. 2006;145(1):173-82.
48. Thiel S, Holmoskov 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(1):31-5.
49. 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.
50. Verdu P, Barreiro LB, Patin E, Gessain A, Cassar O, Kidd JR, et al. Evolutionary insights into the high worldwide prevalence of MBL2 deficiency alleles. *Hum Mol Genet*. 2006;15(17):2650-8.
51. Asgharzadeh M, Hanifi G, Roudsary AA, Habibi G, Kafil HS, Akhavanizadeh MA. Mannose binding lectin gene polymorphism in Azarian population of Iran. *Res J Biol Sci*. 2008;3(1):13-7.
52. Matsushita M, Hijikata M, Matsushita M, Ohta Y, Mishihiro 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.
53. Ocejó-Vinyals JG, Lavín-Alconero L, Sánchez-Velasco P, Guerrero-Alonso MÁ, Ausín F, Fariñas MC, et al. Mannose-binding lectin promoter polymorphisms and gene variants in pulmonary tuberculosis patients from Cantabria (Northern Spain). *Pulm Med*. 2012; 2012:469128.
54. Ferraroni NR, Segat L, Guimarães RL, Brandão LA, Crovella S, Constantino-Silva RN, et al. Mannose-binding lectin and MBL-associated serine protease-2 gene polymorphisms in a Brazilian population from Rio de Janeiro. *Int J Immunogenet*. 2012;39(1):32-8.
55. Turner MW, Dinan L, Heatley S, Jack DL, Boettcher B, Lester S, et al. Restricted polymorphism of the mannose-binding lectin gene of indigenous Australians. *Hum Mol Genet*. 2000;9(10):1481-6.
56. Bellamy R, Hill AV. Genetic susceptibility to mycobacteria and other infectious pathogens in humans. *Curr Opin Immunol*. 1998;10(4):483-7.
57. Asgharzadeh M, Samadi Kafil H, Ebrahimzadeh ME and Bohloul A. Study of mannose-binding lectin gene and promoter polymorphism in kidney infections. *Res J Microbiol*. 2007;2(7):596-600.

58. Smithson A, Munoz A, Suarez B, Soto SM, Perello R, Soriano A, et al. Association between mannose-binding lectin deficiency and septic shock following acute pyelonephritis to *Escherichia coli*. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(3):256-61.
59. Garred P, J Storm 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(9):1394-403.
60. Garred P, Madsen HO, Hofmann BO, Sveigaard A. Increased frequency of homozygosity of abnormal mannan-binding protein alleles in patients with suspected immunodeficiency. *Lancet*. 1995;346(8980):941-3.
61. Chen J, Xu Z, Ou X, Wang M, Yang X, Li Q. Mannose-binding lectin polymorphisms and recurrent respiratory tract infection in Chinese children. *Eur J Pediatr*. 2009;168(11):1305-13.
62. Wiertsema SP, Herpers BL, Veenhoven RH, Salimans MM, Ruven HJ, Sanders EA, et al. Functional polymorphisms in the mannose-binding lectin 2 gene: effect on MBL levels and otitis media. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1344-50.
63. Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, Fidler KJ, Gordon AC, Kronborg G, et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):510-6.
64. Kase T, Suzuki Y, Kawai T, Sakamoto T, Ohtani K, Eda S, et al. Human mannan binding lectin inhibits the infection of influenza A virus without complement. *Immunol*. 1999;97(3):385-92.
65. Saifuddin M, Hart ML, Gewurz H, Zhang Y, Spear GT. Interaction of mannose-binding lectin with primary isolates of human immunodeficiency virus type I. *J Gen Virol*. 2000;81(pt 4):949-55.
66. Kelly P, Jack DL, Naeem A, Mandanda B, Pollok RC, Klein NJ, et al. Mannose-binding lectin is a component of innate mucosal defense against *Cryptosporidium parvum* in AIDS. *Gastroenterol*. 2000;119(5):1236-42.
67. Hakozaiki Y, Yoshiba 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.
68. Somi MH, Farhang S, Asgharzadeh M, Estakhry R, Pouri AA. Mannose binding lectin gene haplotype in Iranian patients with Hepatitis C infection. *Hep Mon*. 2007;7(1):21-6.
69. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Ledger WJ, Witkin SS. Relation between recurrent vulvo vaginal 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.
70. Luty AJ, Kun JF, Kremsner PG. Mannose-binding lectin plasma levels and gene polymorphisms in *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis*. 1998;178(4):1221-4.
71. 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.
72. Aittoniemi J, Baer M, Soppi E, Vesikari T, Miettinen A. Mannan binding lectin deficiency and concomitant immunodefects. *Arch Dis Child*. 1998; 78: 245-8.
73. Hoal-Van Helden EG, Epstein J, Victor TC, Hon D, Lewis LA, Beyers N, et al. Mannose-binding protein B allele confers protection against tuberculosis meningitis. *Pediatr Res*. 1999; 45(4 Pt 1):459-64.
74. Søborg C, Madsen HO, Andersen AB, Lillebaek T, Kok-Jensen A, Garred P. Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis. *J Infect Dis*. 2003;188(5):777-82.
75. Asgharzadeh M, Mazloumi A, Kafil HS, Ghazanchaei A. Mannose-binding lectin gene and promoter polymorphism in visceral Leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. *Pak J Biol Sci*. 2007;10(11):1850-4.
76. Santos IK, Costa CH, Krieger H, Feitosa MF, Zurakowski D, et al. Mannan-binding lectin enhances susceptibility to visceral leishmaniasis. *Infect Immun*. 2001;69(8):5212-5.

77. Asgharzadeh M, Kafil HS. Comparing mannose binding lectin genetic diversity in intracellular and extracellular pathogens. *Afr J Biotechnol*. 2007;6(17):2028-32.
78. Mostafazadeh A, Gholipour F, Akhavan-Niaki H, Bijani A. Holy Quran perspective on autoimmunity. *J Babol Univ Med Sci*. 2012;15(1): 28-33.
79. Carroll M. Innate immunity in the etiopathology of autoimmunity. *Nat Immunol*. 2001; 2: 1089-90.
80. Roos A1, Xu W, Castellano G, Nauta AJ, Garred P, Daha MR, et al. Mini review: A pivotal role for innate immunity in the clearance of apoptotic cells. *Eur J Immunol*. 2004;34(4):921-9.
81. Nisihara RM, Magrini F, Mocelin V, Messias-Reason IJ. Deposition of the lectin pathway of complement in renal biopsies of lupus nephritis patients. *Hum Immunol*. 2013; 74: 907-10.
82. Okasha K, Shahba A, Noor-eldeen NM, Hassan AM, Elsaadany H, Elbendary A. Mannose binding lectin serum level and gene polymorphism in patients with SLE and its relation to the development of lupus nephritis. *Int J Nephrol Urol*. 2010;2(3):401-13.
83. Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, 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(2):311-4.
84. 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.
85. Asgharzadeh M, Kafil HS, Ebrahimzadeh ME, Bohlouli A. Mannose-binding lectin gene and promoter polymorphism and susceptibility to renal dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Biol Sci*. 2007;79(5):801-5.
86. Mok MY, Ip WKE, Lau CS, Lo Y, Wong WH, Lau YL. Mannose-binding lectin and susceptibility to infection in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1270-6.
87. Øhlenschläger 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.
88. Seelen MA, van der Bijl EA, Trouw LA, Zuiverloon TC, Munoz JR, Fallaux-van den Houten FC, et al. A role for mannose-binding lectin dysfunction in generation of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(1):111-9.
89. Sadeghi M, Motovali Bashi M, Hojati Z. Association of a polymorphism in 1562 promoter nucleotide of collagenase IV with the age and type of metastasis in breast cancer. *J Babol Univ Med Sci*. 2009;10(6):7-13. [In Persian]
90. Hakomori S. Glycosylation defining cancer malignancy: new wine in an old bottle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(16):10231-3.
91. 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 protein dependent cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(2):371-5.
92. Bernig T, Boersma BJ, Howe TM, Welch R, Yadavalli S, Staats B, et al. The mannose-binding lectin (MBL2) haplotype and breast cancer: an association study in African-American and Caucasian women. *Carcinogenesis*. 2007;28(4): 828-36.
93. 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.
94. Scudiero O, Nardone G, Omodei D, Tatangelo F, Vitale DF, Salvatore F, et al. A mannose-binding lectin defective haplotype is a risk factor for gastric cancer. *Clin Chem*. 2006;52(8):1625-7.
95. Michaud DS, Siddiq A, Cox DG, Backes DM, Calboli FC, Sughrue ME, et al. Mannose-binding lectin 2 gene and risk of adult glioma. *PLoS One*. 2013;8(4):e61117.

96. Schmiegelow K, Garred P, Lausen B, Andreassen B, Petersen BL, Madsen HO. Mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100(10):3757-60.
97. Nevadunsky NS, Korneeva I, Caputo T, Witkin SS. Mannose-binding lectin codon 54 genetic polymorphism and vaginal protein levels in women with gynecologic malignancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;163(2):216-8.
98. Swierczko AS, Florczak K, Cedzyński M, Szemraj J, Wydra D, Bak-Romaniszyn L, et al. Mannan-binding lectin (MBL) in women with tumours of the reproductive system. *Cancer Immunol Immunother*. 2007;56(7):959-71.
99. Neth O, Hann I, Turnev MW, Klein NJ. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet*. 2001;385(9282):614-8.
100. Frakking FN, Israels J, Kremer LC, Kuijpers TW, Caron HN, van de Wetering MD. Mannose-binding lectin (MBL) and the risk for febrile neutropenia and infection in pediatric oncology patients with chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(1):89-96.
101. Ytting H, Christensen IJ, Steffensen R, Alsner J, Thiel S, Jensenius JC, et al. Mannan-binding lectin (MBL) and MBL-associated serine protease 2 (MASP-2) genotypes in colorectal cancer. *Scand J Immunol*. 2011;73(2):122-7.
102. Ytting H, Christensen IJ, Jensenius JC, Thiel S, Nielsen HJ. Preoperative mannan-binding lectin pathway and prognosis in colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2005;54(3):265-72.
103. Olivo-Marston SE, Yang P, Mechanic LE, Bowman ED, Pine SR, Loffredo CA, et al. Childhood exposure to secondhand smoke and functional mannose binding lectin polymorphism are associated with increased lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(12):3375-83.
104. Garred P, Pressler T, Lanng 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.
105. Frakking FN, Brouwer N, van de Wetering MD, Budde IK, Strengers PF, Huitema AD, et al. Safety and pharmacokinetics of plasma-derived mannose-binding lectin (MBL) substitution in children with chemotherapy-induced neutropaenia. *Eur J Cancer*. 2009;45(4):505-12.
106. Jensenius JC, Jensen PH, McGuire K, Larsen JL, Thiel S. Recombinant mannan-binding lectin (MBL) for therapy. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(Pt 4):763-7.
107. Brouwer N, Frakking FN, van de Wetering MD, van Houdt M, Hart M, Budde IK, et al. Mannose-binding lectin (MBL) substitution: recovery of opsonic function in vivo lags behind MBL serum levels. *J Immunol*. 2009;183(5):3496-504.
108. Christiansen OB, Kilpatrick DC, Souter V, Vaming K, Thiel S, Jensenius JC. Mannan-binding lectin (MBL) deficiency is associated with unexplained recurrent. *Scand J Immunol*. 1999;49(2):193-6.
109. 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.
110. Avirutnan P, Hauhart RE, Marovich MA, Garred P, Atkinson JP, Diamond MS. Complement-mediated neutralization of dengue virus requires mannose-binding lectin. *MBio*. 2011;2(6):e00276-11.
111. 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.
112. Vekemans M, Robinson J, Georgala A, Heymans C, Muanza F, Paesmans M, et al. Low mannose-binding lectin concentration is associated with severe infection in patients with hematological cancer who undergoing chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1593-601.
113. Bouwman LH, Roos A, Terpstra OT, de Knijff P, van Hoek B, Verspaget HW, et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms confer a major risk for severe infection after liver transplantation. *Gastroenterol*. 2005;129(2):408-14.

114. Worthley DL, Johnson DF, Eisen DP, Dean MM, Heatley SL, Tung JP, et al. Donor mannose-binding lectin deficiency increases the likelihood of clinically significant infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):410-7.
115. Saevarsdottir S, Vilingsdottir T, Valdimarsson H. The potential role of mannan-binding lectin in the clearance of self-components including immune complexes. *Scand J Immunol*. 2004; 60(1-2): 23-9.
116. Miller C, Wilgenbusch S, Michael M, Chi DS, Youngberg G, Krishnaswamy G. Molecular defects in the mannose binding lectin pathway in dermatological disease: Case report and literature review. *Clin Mol Allergy*. 2010; 8:6.
117. Brudner M, Karpel M, Lear C, Chen L, Yantosca LM, Scully C, et al. Lectin-dependent enhancement of Ebola Virus infection via soluble and transmembrane C-type lectin receptors. *PLoS One*. 2013;8(4):e60838.
118. Dornelles LN, Pereira-Ferrari L, Messias-Reason I. Mannan-binding lectin plasma levels in leprosy: deficiency confers protection against the lepromatous but not the tuberculoid form. *Clin Exp Immunol*. 2006;145(3):463-8.
119. Fildes JE, Shaw SM, Walker AH, McAlindon M, Williams SG, Keevil BG, et al. Mannose-binding lectin deficiency offers protection from acute graft rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(12):1353-6.
120. Maaløe N, Bonde C, Laursen I, Christiansen M, Holmich LR. Mannan-binding lectin and healing of radiation-induced chronic ulcer- a case report on mannan-binding lectin replacement therapy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(6):e146-8.
121. 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.
122. 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.
123. Vorup-Jensen T, Sørensen ES, Jensen UB, Schwaeble W, Kawasaki T, Ma Y, et al. Recombinant expression of human mannan binding lectin. *Int Immunopharmacol*. 2001;1(4):677- 87.
124. Kilpatrick DC. Isolation of human mannan binding lectin, serum amyloid component and related factor 5 from Cohn fraction III. *Transfusion Med*. 1997;7(4):289-94.