



## Znaczenie czynników aktywacji dopełniacza na drodze lektynowej w chorobach nowotworowych

### Factors of the Lectin Pathway of Complement Activation in Cancer

Maciej Cedzyński<sup>1</sup>, Anna S. Świerzko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pracownia Immunobiologii Zakażeń,

Institut Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk, Lodowa 106, 93-232 Łódź

<sup>1</sup> Laboratory of Immunobiology of Infections,

Institute of Medical Biology, Polish Academy of Sciences, Lodowa 106, 93-232 Łódź,  
Poland

#### Streszczenie

Układ dopełniacza jest kluczowym systemem odpowiedzi odpornościowej, współdziałającym z innymi mechanizmami odporności (zarówno wrodzonej, jak i nabytej). Jest on aktywowany kaskadowo, na drogach: klasycznej, alternatywnej lub lektynowej. Składnikami unikalnymi dla aktywacji dopełniacza na drodze lektynowej są niektóre kolektyny, fikoliny (czynniki rozpoznające wzorce molekularne związane z patogenami) oraz białka rodziny MASP (proteazy serynowe i białka pokrewne niebędące enzymami, uczestniczące w inicjowaniu aktywacji lub jej regulacji). W artykule omówiono ich znaczenie w chorobach nowotworowych, przede wszystkim układu krwiotwórczego, pokarmowego i rozrodczego.

Przedstawiony zwięzły przegląd literatury wskazuje, że czynniki aktywacji dopełniacza na drodze lektynowej mogą pełnić bardzo różnorodne funkcje w chorobach nowotworowych. Ich znaczenie często zależy nie tylko od typu nowotworu, lecz także od wieku, pochodzenia etnicznego pacjentów czy występowania innych chorób. Obok bezpośrednich (aktywność przeciwnowotworowa) czy pośrednich (aktywność przeciwważna, udział w eliminacji komórek ulegających apoptozie/ne-

krozie) efektów ochronnych, będąc mediatorami przewlekłej lub nazbyt nasilonej reakcji zapalnej, mogą w pewnych warunkach sprzyjać kancerogenezie.

### **Słowa kluczowe**

dopełniacz, nowotwór, lektyna wiążąca mannozę (MBL), ficolina, MASP

### **Summary**

Complement is a key system of immune response, interacting with other mechanisms of innate as well as acquired immunity. It may be activated via the classical, alternative or lectin pathway. Factors specific for the latter are certain collectins, ficolins (pattern-recognition molecules) and proteins of the MASP family (serine proteases and related, non-enzymatic proteins, contributing to the initiation or regulation of lectin pathway activation). Presented paper summarizes literature concerning their possible associations with various types of cancer. Data discussed in this short review suggest their direct or indirect protective role in certain diseases and, on the other hand, adverse effects in others. Their role may be influenced by variety of factors as patients' age, ethnicity or accompanying diseases.

### **Key words**

complement, cancer, mannose-binding lectin (MBL), ficolin, MASP

## Wprowadzenie

Układ dopełniacza jest kluczowym systemem odpowiedzi odpornościowej, współdziałającym z innymi mechanizmami odporności (zarówno wrodzonej, jak i nabytej). Jest on aktywowany kaskadowo na drogach: klasycznej, alternatywnej lub lektynowej. Każda z nich charakteryzuje się specyficznymi czynnikami i mechanizmami inicjacji, jednak wszystkie łączą się w końcową drogę wspólną, prowadzącą do powstania kompleksu ataku błonowego (*membrane attack complex*, MAC), wbudowującego się w osłonę komórki docelowej, co umożliwia jej bezpośrednią lizę. Składnikami unikalnymi dla drogi lektynowej są niektóre kolektyny (lektyna wiążąca mannozę, kolektyna 10, kolektyna 11) i fikoliny (fikolina-1, -2, -3) oraz białka rodziny MASP. Kolektyny i fikoliny są czynnikami rozpoznającymi wzorce cząsteczkowe związane z patogenami (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMP) lub szerzej, wzorce cząsteczkowe związane z zagrożeniem (*danger-associated molecular patterns*, DAMP), do których zalicza się także ligandy endogenne (np. struktury powierzchniowe komórek o zaburzonej glikozylacji). Obok funkcji aktywacji dopełniacza mogą one odgrywać rolę opsonin, co przyczynia się do ułatwienia fagocytozy przez odpowiednie komórki gospodarza. Tworzące z nimi kompleksy białka MASP to enzymy inicjujące kaskadową aktywację lub czynniki o charakterze regulatorów. Termin „MASP” jest akronimem określenia *mannose-binding lectin (MBL)-associated serine proteases* (proteazy serynowe związane z lektyną wiążącą mannozę), jednak w skład tej rodziny wchodzi także czynniki pozbawione aktywności proteolitycznej. Ponadto współdziałają one nie tylko z lektyną wiążącą mannozę, lecz także z pozostałymi wymienionymi kolektynami i fikolinami [1-4]. Należy podkreślić, że niektóre z kolektyn nie występują w postaci kompleksów z MASP. Białka surfaktantu płucnego typu A i D (*surfactant protein-A, -D; SP-A, SP-D*) są pozbawione zdolności aktywacji dopełniacza, natomiast kolektyna 12 prawdopodobnie zaangażowana jest w jego aktywację na drodze alternatywnej [5].

Aktywacja dopełniacza może się przyczyniać zarówno do hamowania, jak i do promowania rozwoju nowotworów, a jego niektóre składniki mogą być biomarkerami pozwalającymi na stwierdzenie choroby, ocenę jej zaawansowania czy skuteczności terapii [6]. Niedobory dopełniacza mogą nie tylko dodatkowo nasilać podatność na zagrażające życiu zakażenia u pacjentów poddawanych chemioterapii przeciwnowotworowej,

lecz także wpływać na ryzyko infekcji wywoływanych przez drobno-ustroje onkogenne [7].

### **Czynniki rozpoznania charakterystyczne dla drogi lektynowej**

Cząsteczki kolektyn i fikolin są oligomerami podstawowych podjednostek, z których każda zbudowana jest z trzech identycznych polipeptydów. Na końcu N znajduje się region bogaty w reszty cysteiny, który dzięki tworzeniu mostków disiarczkowych, umożliwia oligomeryzację podjednostek. Przechodzi on w domenę podobną do kolagenu (*collagen-likedomain*, CLD), obejmującą powtórzenia Gly-X-Y (X i Y oznaczają reszty dowolnych aminokwasów), odpowiedzialną za oddziaływania z MASP, a także receptorami komórkowymi. Za nią znajduje się krótki region łącznikowy („neck”) oraz fragment determinujący wiązanie ligandów. W wypadku kolektyn stanowi go domena rozpoznająca węglowodany (*carbohydrate recognition domain*, CRD), charakterystyczna dla lektyn typu C, a w wypadku fikolin – domena podobna do fibrynogenu (*fibrinogen-likedomain*, FBG) [1,2].

### **Lektyna wiążąca mannozę**

Lektyna wiążąca mannozę (*mannose-binding lectin*, MBL) opisywana jest także jako lektyna wiążąca mannan lub białko wiążące mannozę/mannan (*mannose/mannan-binding protein*, MBP). Wykazuje ona powinowactwo do D-mannozy (D-Man), N-acetylo-D-glukozaminy (D-GlcNAc), N-acetylo-D-mannozaminy (D-ManNAc) i L-fukozy (L-Fuc), co umożliwia jej rozpoznawanie takich PAMP jak lipopolisacharydy, wielocukry otoczkowe, mannany grzybowe czy osłonki wirusów. Może się też wiązać z niektórymi fosfolipidami oraz białkami błony zewnętrznej *Neisseria* [1,2,8]. MBL rozpoznaje również ligandy endogenne – komórki znajdujące się w późnej fazie apoptozy, ulegające nekrozie, starzejące się fibroblasty czy komórki nowotworowe charakteryzujące się zaburzoną glikozylacją struktur powierzchniowych, mitochondria uwalniane podczas lizy komórek czy agalaktozyłowe cząsteczki przeciwciał klasy IgG [7,9-13].

Niedobór MBL, uważany za najczęściej występujące u człowieka zaburzenie odporności, związany jest przede wszystkim z polimorfizmami pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) zlokalizowanymi w kodonach 52, 54 i 57 pierwszego eksonu genu MBL2. Dominujące allele, określane odpowiednio jako D, B i C (lub wspólnie jako O,

w odróżnieniu od allelu niezmienionego – A), przyczyniają się do zmiany struktury regionu kolagenowego, co powoduje zaburzenie oligomeryzacji podjednostek, tworzenia kompleksów z MASP i skutkuje szybszym usuwaniem defektywnego białka z krążenia. Ponadto na stężenie MBL we krwi wpływają polimorfizmy regionu promotorowego, w pozycjach -550 i -221, oznaczane odpowiednio H/L i Y/X oraz fragmentu nieulegającego translacji eksonu 1 (+4, P/Q). Genotypy LXPA/O i O/O związane są z występowaniem pierwotnego niedoboru MBL [3,7,8].

### Fikoliny

Białka należące do rodziny fikolin – ze względu na wiązanie różnorodnych glikokoniuugatów oraz podobieństwo strukturalne i funkcjonalne do kolektyn – opisywane są najczęściej jako lektyny. Należy jednak zauważyć, że region FBG nie jest typową domeną lektynową, a fikoliny rozpoznają za jego pośrednictwem grupy acetylowe (nie tylko w cząsteczkach cukrów), nie zaś hydroksylowe [1,2].

Fikolina-1 (często opisywana także jako fikolina M), w odróżnieniu od pozostałych białek tej rodziny czy MBL, których głównym źródłem jest wątroba (w wypadku fikoliny-3 także komórki śródbłonna w układzie oddechowym), syntezowana jest w szpiku kostnym i leukocytach krwi obwodowej. Początkowo uważana była za receptor „zmiatacz”, występujący jedynie wewnątrz komórek lub na ich powierzchni, wykazano jednak, że białko to jest wydzielane na zewnątrz komórki i uczestniczy w aktywacji dopełniacza [14,15]. Należy podkreślić, że fikolina-1 nie posiada domeny przezbłonowej, a jej obecność na powierzchni monocytów i granulocytów wynika z wiązania reszt kwasu siałowego przez FBG, nie może więc ona pełnić funkcji typowego receptora [16]. Innymi ligandami fikoliny 1 są D-GlcNAc, D-ManNAc oraz N-acetylo-D-galaktozamina (D-GalNAc) [1,2,4,17]. Czynniki te rozpoznaje wielocukry otoczkowe niektórych bakterii Gram-dodatnich, a także lipopolisacharydy bakterii Gram-ujemnych [1,2,4,17]. Ostatnio, udowodniono, że fikolina-1 może ułatwiać wnikanie wirusa Ebola do makrofagów, poprzez oddziaływanie FBG z wirusową glikoproteiną GP. Przypuszczalnie w procesie tym konkuruje o wspólny receptor komórkowy z MBL [18]. Dla utrzymania homeostazy istotne mogą być interakcje omawianego białka z mitochondriami pochodzącymi z uszkodzonych komórek gospodarza czy (dzięki tworzeniu kompleksów z pentraksyną-3) komórkami ulegającymi apoptozie/nekro-

zie [12,19]. Gen odpowiedzialny za syntezę tego białka jest wysoce polimorficzny. Mimo że dotychczas nie opisano przypadku całkowitego niedoboru fikoliny-1, przypuszcza się, że występować on może u homozygot pod względem mutacji Ser268Pro. Inne mutacje, jak Ala218Thr czy Asn289Ser związane są z niższym stężeniem omawianego czynnika w krążeniu i jego obniżoną aktywnością. Polimorfizmy zlokalizowane w regionie promotorowym, w pozycjach -542 (G>A) i -144 (C>A) związane są natomiast z wyższymi stężeniami fikoliny-1 [20-23].

Fikolina-2 (fikolina L, wcześniej określana także jako hukolina lub białko P35) wykazuje powinowactwo do D-GlcNAc, D-GalNAc oraz kwasu sjałowego, ale może się łączyć też z ligandami niecukrowymi, takimi jak elastyna czy niektóre kortykosteroidy, a także utleniona i acetylowana forma lipoproteiny o niskiej gęstości (*low density lipoprotein*, LDL) czy DNA. Czynniki te wiąże się też do białka C-reaktywnego, ale tylko kiedy jest ono przyłączone np. do bakterii, co może nasilać procesy zapalne. Dzięki rozpoznawaniu niektórych lipopolisacharydów, wielocukrów otoczkowych,  $\beta$ -1,3-glukanów grzybowych, fikolina-2 uczestniczy w eliminacji drobnoustrojów. Przyczynia się też do usuwania komórek ulegających apoptozie (za [1-4,24]). Ostatnio zaobserwowano jej oddziaływanie z glikoproteiną gp120 HIV-1. Fikolina-2 może z jednej strony hamować wnikanie wirusa do komórek, a z drugiej strony działać cytotoksycznie (na drodze zależnej od aktywacji dopełniacza) na komórki już zainfekowane [25]. Opisano kilkadziesiąt polimorfizmów genu FCN2 odpowiadającego za syntezę fikoliny-2, z których jedynie kilka wpływa na poziom ekspresji genu lub aktywność białka. Polimorfizmy zlokalizowane w pozycjach -986 (A>G), -557 (A>G) i -64 (A>C) (region promotorowy) oraz +6424 (ekson 8, G>T, Ala258Ser) związane są z niskim stężeniem i/lub aktywnością białka, natomiast te w pozycjach -602 (G>A) i -4 (A>G) (promotor) oraz 6359 (ekson 8, C>T, Thr236Met) wywierają efekt przeciwny [26-29]. Dotychczas nie opisano przypadku całkowitego niedoboru fikoliny-2.

Fikolina-3 (fikolina H, antygen Hakata) wykazuje powinowactwo do D-GlcNAc, D-GalNAc oraz L-Fuc, dzięki czemu może rozpoznawać niektóre lipopolisacharydy i wielocukry bakteryjne [1-4]. Tylko jeden ze znanych polimorfizmów genu FCN3 (delecja pojedynczego nukleotydu w eksonie 5, powodująca przesunięcie ramki odczytu: +1637delC), wpływa na obniżenie stężenia i aktywności białka, a u homozygot – jego całkowity niedobór. Niedobór taki opisano jedynie w kilku przypadkach [30,31].

### **Proteazy serynowe tworzące kompleksy z kolektykami i fikolinami**

MASP-2 ma kluczowe znaczenie dla zainicjowania aktywacji dopełniacza na drodze lektynowej dzięki zdolności trawienia składników C4 i C2 [4]. Wśród opisanych polimorfizmów genu MASP2 jeden (występujący w odmianie kaukaskiej), zlokalizowany w eksonie 3 (+359 A>G; D120G), jest przyczyną niedoboru tej proteazy u homozygot. Zmiana sekwencji aminokwasowej powoduje utratę zdolności tworzenia kompleksów z kolektykami/fikolinami, w związku z tym uniemożliwia aktywację dopełniacza [32]. Niedobór MASP-2 występuje z niewielką częstością; dotychczas opisano kilkanaście przypadków (za [33]). Należy wspomnieć, że MASP-2 może współuczestniczyć w aktywacji innych, niezwykle istotnych z punktu widzenia utrzymania homeostazy, systemów białek – kaskady krzepnięcia oraz układu kalikreina-kininy. Enzym ten rozpoznaje i trawi protrombinę oraz kininogen. Produkt alternatywnego dojrzewania mRNA genu MASP2, białko MAp19, nie posiada właściwości proteazowych i uczestniczy w regulacji aktywności drogi lektynowej [4,8,33].

Drugim z enzymów warunkujących rozpoczęcie aktywacji dopełniacza na drodze lektynowej jest MASP-1. Przez wiele lat przeważał pogląd, że proteaza ta pełni funkcję regulatorową, nasilając aktywację poprzez trawienie składników C2 i C3. Dowiedziono jednak, że jest ona niezbędna do aktywacji MASP-2 (sama ulega autoaktywacji pod wpływem zmian konformacyjnych po przyłączeniu kompleksu czynnik rozpoznania/MASP do odpowiedniego liganda) [34]. Sugeruje się także, że dzięki MASP-1 powstaje większość aktywnych cząsteczek C2a [34]. Ponadto enzym ten trawi protrombinę [35], fibrynogen, czynnik XII, aktywowany trombiną inhibitor fibrynolizy (TAFI), kininogen oraz oddziałuje z receptorem PAR-4, tak więc jej fizjologiczna rola daleko wykracza poza udział w aktywacji dopełniacza [4,8]. Powstające w wyniku alternatywnego składania mRNA genu MASP1/3 – proteaza MASP-3 i nieenzymatyczne białko MAp44 (MAP-1) są regulatorami aktywacji drogi lektynowej [4,8]. Należy także wspomnieć o toczącej się dyskusji dotyczącej udziału MASP w aktywacji dopełniacza na drodze alternatywnej. Ostatnie dane wskazują, że w procesie tym uczestniczy MASP-3, przyczyniając się do powstania aktywnego czynnika D (factor D, FD), trawiąc jego prekursor, pro-FD obecny w osoczu [36,37]. MASP-1 i MASP-2 wykazują podobną właściwość, jednak jedynie w formie oczyszczonych preparatów, in vitro [36,37].

Kilkanaście opisanych polimorfizmów genu MASP1/3 może wpływać na aktywność i/lub stężenie co najmniej jednego z wymienionych produktów [38-40]. Na szczególną uwagę zasługuje mutacja w pozycji +870 (G>A; ekson 6; W290X) skutkująca przedwczesnym wprowadzeniem kodonu „stop” i zaburzająca syntezę MASP-1, MASP-3 i MASP44. Defekt ten występuje z niską częstością, dotychczas opisano jedną homozygotę G/G [38].

### **Znaczenie czynników aktywacji dopełniacza na drodze lektynowej w nowotworach układu krwiotwórczego i ich powikłaniach infekcyjnych**

Wśród doniesień literaturowych dotyczących znaczenia czynników drogi lektynowej w nowotworach hematologicznych i ich powikłaniach infekcyjnych większość dotyczy lektyny wiążącej mannozę. Wykazano, że genotypy MBL2 związane z niedoborem MBL (XA/O, O/O) są czynnikami ryzyka rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL) u dzieci [41]. Ponadto u pacjentów z różnymi typami nowotworów (także układu krwiotwórczego), nosicielstwo allelu O oraz niskie stężenie MBL w surowicy mogą być związane z częstszymi i przedłużającymi się epizodami gorączki z neutropenią (*febrile neutropenia*, FN) i zagrażającymi życiu zakażeniami [42,43,44]. Stężenie tego białka <1 µg/ml może także sprzyjać zakażeniom u dzieci z ALL oraz osób, u których przeprowadzono allogeniczne przeszczepy macierzystych komórek krwiotwórczych [45,46]. Dotyczy to również pacjentów o długim okresie przeżycia, którzy byli biorcami szpiku w dzieciństwie [46]. Schlapbach i wsp. [47] zaobserwowali jednak, że częstsze epizody FN występują u dzieci, u których stężenie MBL w surowicy przekracza 1 µg/ml, natomiast całkowity niedobór tej lektyny sprzyja ciężkim zakażeniom bakteryjnym. Ponadto Frakking i wsp. zasugerowali, że niedobór MBL (zdefiniowany jako stężenie w surowicy <0,2 µg/ml) może być związany z cięższym przebiegiem choroby u dzieci, u których występuje gorączka z neutropenią (przy ujemnym wyniku badań mikrobiologicznych) [48]. Wcześniej ci sami autorzy [49] nie wykazali zależności pomiędzy deficytem lektyny wiążącej mannozę i podatnością na zakażenia u dzieci leczonych z powodu różnych nowotworów (włączając choroby układu krwiotwórczego). Przeciwnie, pacjenci z prawidłowym stężeniem tego białka częściej byli przyjmowani do oddziałów intensywnej



terapii [49]. Z drugiej strony u większości dzieci z niedoborem lektyny wiążącej mannozę dochodziło do ciężkiej neutropenii [49]. Ponieważ w kilku pracach [50-52] nie stwierdzono wpływu MBL na ryzyko zakażeń u dzieci z nowotworami hematologicznymi, znaczenie tego białka wciąż jest kontrowersyjne. Na podstawie analizy wyników otrzymanych w różnych ośrodkach, publikowanych w ciągu kilkunastu lat, sugeruje się, że jego niedobór nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka zakażeń/FN w tej grupie pacjentów [53]. Sprzeczne dane mogą jednak odzwierciedlać heterogenność grup badanych, różnice w ich liczebności, specyfikę protokołów leczenia i katamnezy czy różne definiowanie pojęcia „niedobór MBL” [53].

Także dane dotyczące osób dorosłych nie są jednoznaczne. Część opublikowanych prac wskazuje, że niedobór MBL (definiowany genetycznie lub ilościowo) istotnie wpływa na ryzyko zakażeń [54-56], również u pacjentów poddawanych przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych [57-60]. Mullighan i wsp. [59,60] zaobserwowali, że w wypadku przeszczepów allogenicznych allele O genu MBL2 zarówno u dawcy, jak i u biorcy są czynnikami sprzyjającymi infekcjom, natomiast haplotyp HYA wywiera efekt ochronny. Neth i wsp. [61] stwierdzili natomiast, że istotny z punktu widzenia ryzyka zakażeń jest jedynie status biorcy. Zanotowali oni, że stężenie MBL  $<0,4 \mu\text{g/ml}$  jest czynnikiem ryzyka grzybiczego zapalenia płuc, sepsy, reaktywacji zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i rozwoju ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft-versus-host disease*, GVHD) [61]. Granell i wsp. [58] sugerują natomiast, że genetycznie determinowany niedobór MBL u dawcy może sprzyjać inwazyjnym zakażeniom wywoływanym przez grzyby u biorcy. Genotyp A/A – jak się wydaje – chroni przed rozwojem sepsy w szpiczaku mnogim (*multiple myeloma*, MM) [62], a wysokie stężenie MBL w surowicy – sprzyja dobremu rokowaniu u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (*acute myeloid leukemia*, AML), u których doszło do tego ciężkiego powikłania [63]. Podobnie jak w wypadku nowotworów hematologicznych u dzieci opublikowano także doniesienia sugerujące brak znaczenia omawianej lektyny u pacjentów dorosłych [64-69].

Literatura dotycząca znaczenia innych czynników aktywacji dopełniacza na drodze lektynowej jest znacznie uboższa. Schlapbach i wsp. [70] zaobserwowali bardzo wysokie stężenia fikoliny-1 u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (B-ALL). Ameye i wsp. [71] zano-

towali natomiast, że niższe stężenia tego białka (lecz nie fikoliny-2 i -3) u chorych nasilają podatność na ciężkie zakażenia. Brak wpływu fikoliny-2 i -3 na ryzyko zakażeń u pacjentów hematologicznych wcześniej opisali już Kilpatrick i wsp. [55]. Z drugiej strony sugeruje się, że niskie stężenia w surowicy fikoliny-3 mogą być związane z gorączką z neutropenią (zwłaszcza z towarzyszącą bakteriecią) u dzieci [72]. Pana i wsp. [44], badając wybrane polimorfizmy genów FCN2 (-986 A>G, -602G>A, -4 A>G, +6359 C>T i +6424 G>T), stwierdzili, że haplotypy GGACT, GGATG, AGACG, GGACG (niezależnie lub w połączeniu z genotypem A/O lub O/OMBL2) mogą sprzyjać wydłużaniu epizodów FN i zakażeniom bakteryjnym. Ostatnio zaproponowano włączenie fikoliny-2 do panelu biomarkerów zespołu niedrożności zatokowej (*sinusoidal obstruction syndrome, SOS*) po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych [73].

Polimorfizm genu MASP2 w pozycji +1111 (G>T) może wpływać na ryzyko zachorowania na chłoniaka rozlanego niezziarniczego z dużych komórek B. Działanie ochronne przypisuje się allelowi T [74]. Wysokie stężenia MASP-2 wykazano u osób z chłoniakami niezziarniczymi oraz ALL [75]. Z drugiej strony u dzieci z nowotworami hematologicznymi (głównie chłoniaki Hodgkina) i wysokimi stężeniami MASP-2 zanotowano dłuższe okresy przeżycia bez nawrotów choroby [76].

Aktywność LP, zależna od kompleksów MBL-MASP-2, okazała się wyższa u pacjentów z białaczką dorosłych z komórek T (ATL) niż u nosicieli wirusa HTLV-1, u których nie doszło do rozwoju choroby oraz zdrowych kontroli [77]. U biorców przeszczepów allogenicznych, będących heterozygotami A/G (polimorfizm w pozycji +359 genu MASP2), stwierdzono wyższe ryzyko ciężkich zakażeń wywoływanych przez grzyby [58]. Niskie stężenia MASP-2 związane były z częstszymi epizodami FN i dłuższym okresem hospitalizacji dzieci z nowotworami hematologicznymi [78,79].

## **Znaczenie czynników aktywacji dopełniacza na drodze lektynowej w nowotworach innych narządów**

### **Nowotwory układu pokarmowego**

Wyniki badań kilku niezależnych grup sugerują, że genotyp MBL2 może wpływać na ryzyko rozwoju raka żołądka. Baccarelli i wsp. [80] zaobserwowali, że homozygoty H/H chorują częściej w porównaniu z osobami

o genotypie L/L. Podobnie haplotyp HYD i genotyp YA/D związane są z wyższym ryzykiem zachorowania niż odpowiednio haplotyp HYA i genotyp YA/YA, a szczególnie narażeni są nosiciele haplotypu HYD genu dla MBL i allelu T w pozycji -511 (C>T) genu IL1B (dla interleukiny 1 $\beta$ ) [80]. Scudiero i wsp. [81] zanotowali, że haplotyp HYPD jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka w przypadkach związanych z zakażeniem *Helicobacter pylori*. W obu wspomnianych pracach wykluczono znaczenie polimorfizmów w kodonach 54 (A/B) i 57 (A/C) genu MBL2 [80,81], jednak dane opublikowane później wskazują, że wariant B występuje częściej u młodszych (w wieku do 65 lat) pacjentów [82]. Dotyczą one jednak populacji japońskiej, w której praktycznie nie występują polimorfizmy A/D i A/C.

Wykazano także związek wariantu X (polimorfizm w pozycji -221) omawianego genu z rakiem wątrobowokomórkowym (*hepatocellular carcinoma*, HCC), rozwijającym się w wyniku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Zarówno u homozygot, jak i heterozygot Y/X obserwowano większe rozmiary guzów, częściej także zaatakowane były oba płaty wątroby [83]. Wcześniej Segat i wsp. [84] nie zaobserwowali wpływu polimorfizmów A/B, A/C i A/D (a także mutacji w pozycji +359 (A>G) genu MASP2) na ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego, niezależnie od zakażeń HCV czy wirusem typu B (HBV). Ostatnio sugeruje się, że SNP w pozycji +753 (C>T) (fragment nieulegający translacji końca 5' genu MBL2) może wpływać na ryzyko rozwoju tego typu nowotworu u pacjentów z marskością wątroby, związaną z zakażeniem HBV [85].

Ponadto wykazano efekt ochronny haplotypu AGGG (w odniesieniu do polimorfizmów: -986 G>A, -602 G>A, -4 A>G, +6424 G>T genu FCN2) przed rozwojem HCC, u osób zakażonych HBV. Haplotyp AAAG był natomiast związany z wyższym mianem wirusa i wyższym stężeniem fikoliny-2 [86]. Z drugiej strony u osób z przewlekłym zakażeniem HBV wysokie stężenie tego białka wiązało się z lepszymi wynikami leczenia, niskie zaś – z podwyższonym ryzykiem marskości wątroby i rozwoju raka [87]. Stężenie fikoliny-2 w surowicy wpływa też na przebieg infekcji HCV i efektywność terapii [88]. Czynnikiem ten rozpoznaje glikoproteiny osłonki HCV [89] i hamuje jego wnikanie do komórek docelowych [90,91]. Ekspresja genu FCN2 jest obniżona w komórkach HCC [87,92]. Jej poziom jest szczególnie niski w komórkach o dużym potencjale przerzutowania i wpływa na skrócenie czasu przeżycia wolnego od choroby (*disease-free*

survival, DFS) [92]. Sugeruje się także, że ficolina-2 hamuje migrację komórek, ich inwazyjność i przejście nabłonkowo-mezenchymalne (epithelial-mesenchymal transition, EMT), współdziałając z transformującym czynnikiem wzrostu  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) [92]. Ekspresja genu FCN3 w komórkach HCC jest także niższa niż w normalnych komórkach wątroby [93]. Za pomocą analizy proteomicznej z użyciem dwuwymiarowej fluorescencyjnej elektroforezy różnicowej (*two-dimensional fluorescence difference gel electrophoresis*, 2-D DIGE) stwierdzono, że w osoczu pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym zakażonych HCV znajduje się mniej ficoliny-3 niż w osoczu osób z marskością wątroby (również z zakażeniem HCV), u których nie doszło do rozwoju raka [93]. Badania liczniejszych grup (z wykorzystaniem ELISA) nie potwierdziły jednak tych wstępnych wyników [94]. Ponadto, posługując się elektroforezą 2-D, zanotowano wyższą ekspresję ficoliny-3 w surowicy pacjentów z HCC zależnym od zakażenia HBV niż w grupie chorych, u których wykluczono zakażenie wirusami zarówno typu B, jak i C [95].

Wyższe, w porównaniu z grupą kontrolną, stężenia MBL w surowicy i zależną od tego białka aktywność dopełniacza zaobserwowano w wypadkach raka jelita grubego (niezależnie od wieku badanych osób, ich płci czy zaawansowania choroby). Jednocześnie nie wykazano różnic częstości występowania wariantów polimorficznych genu MBL2 (badano polimorfizmy zlokalizowane w regionie promotorowym i eksonie 1) ani ilościowego niedoboru MBL [96-98]. Później Zanetti i wsp. [99] opisali związek haplotypów LYPA i LYQC z podwyższonym ryzykiem zachorowania w populacji afroamerykańskiej (lecz nie u przedstawicieli odmiany kaukaskiej, badanych także w pracach cytowanych wcześniej [96-98]). Ponadto także u Afroamerykanów czynnikiem ryzyka rozwoju raka jelita grubego może być haplotyp CGGT (w odniesieniu do polimorfizmów MBL2 zlokalizowanych we fragmencie nieulegającym translacji końca 3' eksonu 4: Ex4-1483 T>C, Ex4-901 A>G, Ex4-710 A>G i 3283bp STP C>T) [99].

Wysokie stężenie MASP-2 (niezależnie od mutacji genu MASP2 w pozycji +359) zaproponowano jako marker wskazujący na niebezpieczeństwo nawrotu tej choroby i fatalnego rokowania [97,100,101]. W innych badaniach [102] nie zanotowano jednak związku pomiędzy stężeniem MASP-2 i śmiertelnością.

Niedawno Storm i wsp. [103] opublikowali wyniki kompleksowych badań mających na celu ewaluację czynników aktywacji dopełniacza na

drodze lektynowej (MBL, kolektyna 10, ficolina-1, ficolina-3, MASP-1, MASP-2) i białek uczestniczących w jej regulacji (MASP-3, M $\alpha$ p-44) jako biomarkerów raka jelita grubego. Na ich podstawie autorzy wnioskują, że kolektyna 10, ficolina-1 i M $\alpha$ p-44 mogą się okazać markerami pomocniczymi choroby.

Pojedyncze doniesienia literaturowe dotyczą nowotworów złośliwych innych narządów układu pokarmowego. Rong i wsp. [104], badając za pomocą 2D-DIGE surowice osób chorujących na raka trzustki i zdrowych, wykazali wyższą ekspresję lektyny wiążącej mannozę u pacjentów. Verma i wsp. [105], stosując immunobarwienie, udowodnili natomiast silniejszą ekspresję MASP-2 w komórkach płaskonabłonkowego raka przełyku w porównaniu z komórkami dysplastycznymi i niezmiennymi.

### **Nowotwory sutka i układu rozrodczego**

Bernig i wsp. [106] zaobserwowali, że polimorfizmy końca 3' genu MBL2 (Ex4-1483 T>C, Ex4-1067 G>A, Ex4-1047 T>C, Ex4-901 G>A, Ex4-710 A>G, 3238bp 3'STP C>T) mogą wpływać na ryzyko zachorowania na raka sutka. Afroamerykanki (lecz nie przedstawicielki odmiany kaukaskiej) będące nosicielkami haplotypu TATAAC chorowały istotnie rzadziej niż kobiety z odpowiedniej grupy porównawczej.

Świerzko i wsp. [107] wykazali wyższą częstość występowania genotypów O/O i A/O wśród pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika niż wśród kobiet zdrowych (bez historii chorób nowotworowych). Pomiedzy tak zdefiniowanymi grupami nie stwierdzono jednak znaczących różnic stężeń MBL w surowicy. Ponadto u chorych o genotypach YA/YA i YA/XA (związanych z wysokim poziomem ekspresji MBL2) mediana stężeń lektyny wiążącej mannozę (jak również aktywność kompleksów MBL-MASP-2) była istotnie wyższa niż w grupie odniesienia [107]. W późniejszych badaniach, do których włączono także grupę pacjentek z łagodnymi zmianami jajników, potwierdzono związek genotypu O/O z rakiem jajnika [108]. Z drugiej strony genetycznie uwarunkowany niedobór MBL (warianty O/O i LXA/O) prognozował dłuższy okres przeżycia po cytoredukcji [108]. U homozygot A/A, chorujących na raka, stężenia MBL były wyższe niż u pacjentek o tym samym genotypie ze zmianami łagodnymi i bez zmian patologicznych jajnika (operowanych jednak z innych przyczyn). Zanotowano także ich korelację ze stężeniami białka C-reaktywne-

go (*C-reactive protein*, CRP) [108]. Udowodniono ponadto, że geny MBL2 i MASP2 ulegają ekspresji (zarówno na poziomie mRNA, jak i białka) w komórkach prawidłowych jajnika, a także w komórkach nowotworowych. Poziom wspomnianej ekspresji był wyższy w narządach, w których rozwinęły się guzy złośliwe [107,108]. Nevadunsky i wsp. [109] potwierdzili związek występowania allelu B (polimorfizm genu MBL2 zlokalizowanego w kodonie 54 eksonu 1) z rakiem jajnika. Zaobserwowali także, że polimorfizm ten istotnie wpływa na stężenie MBL w drogach rodnych (badano supernatanty powstałe po zawieszeniu i odwirowaniu materiału z wymazów pobranych z pochwy, w fizjologicznym roztworze NaCl) [109].

Szala i wsp. [110], badając wspomniane [108] grupy, wykazali, że stężenia fikoliny-2 i fikoliny-3 u kobiet z pierwotnym rakiem jajnika są istotnie wyższe niż u pacjentek z łagodnymi zmianami i kobiet, u których wykluczono zmiany patologiczne tego narządu. Nie zaobserwowano jednak różnic częstości wariantów polimorficznych genu FCN2 (badano SNP w pozycjach -64, -4, +6359 i +6424) ani występowania mutacji w pozycji +1637 genu FCN3. Geny te ulegają ekspresji w jajniku, przy czym jej poziom w narządach, w których doszło do rozwoju guzów złośliwych, jest niższy niż w narządach niezmiennych [110]. Wcześniej, na podstawie analizy proteomicznej prób surowic (DIGE), Andersen i wsp. [111] zaproponowali fikolinę-3 jako jeden z potencjalnych markerów raka jajnika.

Polimorfizmy eksonu 1 genu MBL2 (nosicielstwo alleli O) nasilają podatność na zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*, HPV) i (u kobiet odmiany kaukaskiej) – ryzyko rozwoju związanego z tymi infekcjami raka szyjki macicy [112].

### **Nowotwory innych narządów**

Wykazano, że allel B (a zwłaszcza genotyp B/B) genu MBL2 związany jest z wyższym ryzykiem rozwoju glejaka u osób dorosłych [113]. Podobny efekt postulowano także dla polimorfizmu zlokalizowanego w intronie 1 tego genu (rs1982266, +573 C>T) [113]. Fisch i wsp. [75] zaobserwowali natomiast podwyższone stężenia MBL u dzieci z guzami litymi różnych narządów, natomiast MASP-2 – z nowotworami centralnego układu nerwowego. Podwyższoną ekspresję genu FCN1 (dla fikoliny-1, przypuszczalnie w odpowiedzi na rozwój guza) zanotowano w komórkach NK pacjentów z rakami płaskonabłonkowymi głowy i szyi [114]. Na podstawie

analizy proteomicznej prób pobranych od pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie jamy ustnej z przerzutami do węzłów chłonnych fikolina-2 rozważana jest natomiast jako potencjalny biomarker tego typu nowotworów [115].

Lu i wsp. [116] wykazali za pomocą immunobarwienia ekspresję MBL w komórkach raka i gruczolaka tarczycy oraz normalnych komórkach tego narządu. Jej poziom w komórkach rakowych skorelowany był ze stopniem zaawansowania choroby i zdolnością przerzutowania. Traktowanie ich rekombinowaną MBL indukowało apoptozę, co może stanowić punkt wyjścia opracowania nowej metody leczenia [116].

Haplotyp LX oraz genotyp LXA/B genu MBL2 mogą być związane z dłuższym czasem przeżycia osób (odmiany kaukaskiej, lecz nie afroamerykańskiej) chorych na raka płuc, zwłaszcza palących duże ilości tytoniu [117]. Ponadto haplotyp HYPA (odpowiadający najwyższemu poziomowi ekspresji tego genu) uznany został za czynnik ryzyka rozwoju nowotworu u osób niepalących, będących jednak biernymi palaczami w dzieciństwie [118]. U pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym tego narządu obserwowano nadekspresję (mRNA) genu MASP1/3 [119].

Ponadto sugeruje się, że proteaza MASP-2 oznaczana w moczu może być biomarkerem raka jasnokomórkowego i brodawczakowatego nerek [120].

### **Podsumowanie**

Przedstawiony zwięzły przegląd literatury wskazuje, że czynniki aktywacji dopełniacza na drodze lektynowej mogą odgrywać bardzo różnorodne role w chorobach nowotworowych. Ich znaczenie często zależy nie tylko od typu nowotworu, lecz także od wieku, pochodzenia etnicznego pacjentów czy występowania innych chorób. Obok bezpośrednich (aktywność przeciwnowotworowa) czy pośrednich (aktywność przeciwwzakaźna, udział w eliminacji komórek ulegających apoptozie/nekrozie) efektów ochronnych, będąc mediatorami przewlekłej lub nazbyt nasilonej reakcji zapalnej, mogą w pewnych warunkach sprzyjać kancerogenezie.

### **Podziękowanie**

Praca powstała częściowo w ramach realizacji projektu nr 2013/11/B/NZ6/01739, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

## Piśmiennictwo

1. Thiel S. Complement activating soluble pattern recognition molecules with collagen-like regions, mannan binding lectin, ficolins and associated proteins. *Mol Immunol* 2007;44:3875-88.
2. Thiel S, Gadjeva M. Humoral pattern recognition molecules: mannan-binding lectin and ficolins. W: Kishore U, editor. *Target pattern recognition in innate immunity*. Springer-Verlag New York; 2009, str. 58-73.
3. Cedzyński M, Swierzko AS, Kilpatrick DC. Factors of the lectin pathway of complement activation and their clinical associations in neonates. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:364246. doi:10.1155/2012/363246.
4. Matsushita M, Endo Y, Fujita T. Structural and functional overview of the lectin complement pathway: its molecular basis and physiological implication. *Arch Immunol Ther Exp* 2013;61:273-83.
5. Ma YJ, Hein E, Munthe-Fog L i wsp. Soluble collectin-12 (CL-12) is a pattern recognition molecule initiating complement activation via the alternative pathway. *J Immunol* 2015;195:3365-73.
6. Markiewski M, Lambris JD. Is complement good or bad for cancer patients? A new perspective on an old dilemma. *Trends Immunol* 2009;30:286-92.
7. Swierzko AS, Kilpatrick DC, Cedzynski M. Mannan-binding lectin in malignancy. *Mol Immunol* 2012;55:16-21.
8. Pałowska-Klimek I, Cedzyński M. Mannan-binding lectin in cardiovascular disease. *Biomed Res Int* 2014;2014:616817. doi: 10.1155/2014/616817.
9. Nauta AJ, Raashou-Jensen N, Roos A, Daha MR, Madsen HO, Borrias-Essers MC i wsp. Mannose-binding lectin engagement with late apoptotic and necrotic cells. *Eur J Immunol* 2003;33:2853-63.



10. Tomaiuolo R, Ruocco A, Salapete C, Carrus C, Baggio G, Franceschi C. Activity of mannose-binding lectin (MBL) in centenarians. *Aging Cell* 2012;11:394-400.
11. Fujita T, Taira S, Kodama N, Matsushita M, Fujita T. Mannose-binding protein recognizes glioma cells: in vitro analysis of complement activation on glioma cells via the lectin pathway. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:187-92.
12. Brinkmann CR, Jensen L, Dagnæs-Hansen F, i wsp. Mitochondria and the lectin pathway of complement. *J BiolChem* 2013;288:8016-27.
13. 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. *Nature Med* 1995;1:237-43.
14. Liu Y, Endo Y, Iwaki D i wsp. Human M-ficolin is a secretory protein that activates the lectin complement pathway. *J Immunol* 2005;175:3150-6.
15. Wittenborn T, Thiel S, Jensen L, Nielsen HJ, Jensenius JC. Characteristics and biological variations of M-ficolin, a pattern recognition molecule, in plasma. *J Innate Immun* 2010;2:167-80.
16. Honore C, Rorvig S, Hummelshoj T, Skjoedt MO, Borregaard N, Garred P. Tethering of Ficolin-1 to cell surfaces through recognition of sialic acid by the fibrinogen-like domain. *J LeukocBiol* 2010;88:145-58.
17. Chandrasekhar A., Dinsarapu AR, Garred P, Subramaniam S. Ficolin-1. *UCSD Molecule Pages* 2014; doi:10.6072/H0.MPA004265.01.
18. Favier A-L, Gout E, Reynard O i wsp. Enhancement of Ebola virus infection via ficolin-1 interaction with the mucin domain of GP glycoprotein. *J Virol* 2016;90:5256-69.
19. Ma YJ, Doni A, Romani L. i wsp. Ficolin-1-PTX3 complex formation promotes clearance of altered self-cells and modulates IL-8 production. *J Immunol* 2013;191:1324-33.

20. Hummelshoj T, Munthe-Fog L, Madsen HO, Garred P. Functional SNPs in the human ficolin (FCN) genes reveal distinct geographical patterns. *Mol Immunol* 2008;45:2508-20.
21. Garred P, Honore C, Ma YJ i wsp. The genetics of ficolins, *J Innate Immun* 2010;2:3-16.
22. Ammitzboll CG, Kjaer TR, Steffensen Ri i wsp. Non-synonymous polymorphisms in the FCN1 gene determine ligand-binding ability and serum levels of M-ficolin. *PLoS One* 2012;11:e50585, doi: 10.1371/journal.pone.0050585.
23. Munthe-Fog L, Hummelshoj T, Honore C i wsp. Variation in FCN1 affects biosynthesis of ficolin-1 and is associated with outcome of systemic inflammation. *Genes Immun* 2012;13:515-22.
24. Kilpatrick DC, Chalmers JD. Human L-ficolin (ficolin-2) and its clinical significance. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:138797, doi: 10.1155/2012/138797.
25. Luo F, Chen T, Liu J i wsp. Ficolin-2 binds to HIV-1 gp120 and blocks viral infection. *Virol Sin* 2016; 31: 406-414.
26. Hummelshoj T, Munthe-Fog L, Madsen HO, Fujita T, Matsushita M, Garred P. Polymorphisms in the FCN2 gene determine serum variation and function of Ficolin-2. *Hum Mol Genet* 2005;14:1651-8.
27. Munthe-Fog L, Hummelshoj T, Hansen BE i wsp. The impact of FCN2 polymorphisms and haplotypes on the Ficolin-2 serum levels. *Scand J Immunol* 2007;65:382-92.
28. Cedzynski M, Nuytinck L, Atkinson AP i wsp. Extremes of L-ficolin concentrations in children with recurrent infections are associated with single nucleotide polymorphisms in the FCN2 gene. *ClinExpImmunol* 2007;150:99-104.

29. Kilpatrick DC, Swierzko AS, Matsushita M i wsp. The relationship between FCN2 genotypes and serum ficolin-2 (L-ficolin) protein concentrations from a large cohort of neonates. *Hum Immunol* 2013;74:867-71.
30. Munthe-Fog L, Hummelshoj T, Honore C, Madsen HO, Permin H, Garred P. Immunodeficiency associated with FCN3 mutation and ficolin-3 deficiency. *N Engl J Med* 2009;360:2637-44.
31. Michalski M, Świerzek AS, Pałowska-Klimek I i wsp. Primary Ficolin-3 deficiency – is it associated with increased susceptibility to infections? *Immunobiology* 2015;220:711-3.
32. Stengaard-Pedersen K, Thiel S, Gadjeva M, i wsp. Inherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2. *N Engl J Med* 2003;349:554-60.
33. Sokolowska A, Szala A, Swierzko AS i wsp. Mannan-binding lectin-associated serine protease-2 (MASP-2) deficiency in two patients with pulmonary tuberculosis and one healthy control. *Cell Moll Immunol* 2015;12:119-21.
34. Heja D, Kocsis A, Dobo J i wsp. Revised mechanism of complement lectin-pathway activation revealing the role of serine protease MASP-1 as the exclusive activator of MASP-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:10498-503.
35. Jenny L, Dobo J, Gal P, Schroeder V. MASP-1 induced clotting – the first model of prothrombin activation by MASP-1. *PLoS One* 2015;10:e0144633, doi: 10.1371/journal.pone.0144633.
36. Oroszlan G, Kortvely E, Szakacs D i wsp. MASP-1 and MASP-2 do not activate pro-factor D in resting human blood whereas MASP-3 is a potential activator: kinetic analysis involving specific MASP-1 and MASP-2 inhibitors. *J Immunol* 2016;196:857-65.

37. Dobo J, Szakacs D, Oroszlan G i wsp. MASP-3 is the exclusive pro-factor D activator in resting blood: the lectin and the alternative pathways are functionally linked. *SciRep* 2016;6:31877, doi: 10.1038/srep31877.
38. Sirmaci A, Walsh T, Akay H i wsp. MASP1 mutations in patients with facial, umbilical, coccygeal and auditory findings of Carnevale, Malupech, OSA, and Michels syndromes. *Am J Hum Genet* 2010;87:679-86.
39. Ammitzball CG, Steffensen R, Jorgen Nielsen H i wsp. Polymorphisms in the MASP1 gene are associated with serum levels of MASP-1, MASP-3, and MASP44. *PLoS One* 2013;8:e73317, doi: 10.1371/journal.pone.0073317.
40. Beltrame MH, Boldt AB, Catarino SJ i wsp. MBL-associated serine proteases (MASPs) and infectious diseases. *Mol Immunol* 2015;67:85-100.
41. Schmiegelow K, Garred P, Lausen B, Andreassen B, Petersen BL, Madsen HO. Increased frequency of mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:3757-60.
42. Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001;358:614-8.
43. Dommett R, Chisholm J, Turner M, Bajaj-Elliott M, Klein NJ. Mannose-binding lectin genotype influences frequency and durations of infectious complications in children with malignancy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:69-75.
44. Pana ZD, Samarah F, Papi R i wsp. Mannose-binding lectin and ficolin-2 polymorphisms are associated with increased risk for bacterial infections in children with B acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1017-22.

45. Ghazi M, Isadyar M, Gachkar L i wsp. Serum levels of mannose-binding lectin and the risk of infection in pediatric oncology patients with chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:128-30.
46. Osthoff M, Rovo A, Stern M i wsp. Mannose-binding lectin levels and major infections in a cohort of very long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95:1389-96.
47. Schlapbach LJ, Aebi C, Otth M i wsp. Serum levels of mannose-binding lectin and the risk of fever in neutropenia pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:11-6.
48. Frakking FN, Brouwer N, Dolman KM i wsp. Mannose-binding lectin (MBL) as a prognostic factor in paediatric oncology patients. *Clin Exp Immunol* 2011;165:51-9.
49. Frakking FN, van de Wetering MD, Brouwer N i wsp. The role of mannose-binding lectin (MBL) in paediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Eur J Cancer* 2006;42:909-16.
50. Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, Chanock SJ, Kuhl J. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;29:414-9.
51. Lausen B, Schmiegelow K, Andreassen B, Madsen HO, Garred P. Infections during induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia – no association of mannose-binding lectin deficiency. *Eur J Haematol* 2006;76:481-7.
52. Rubnitz JE, Howard SC, Willis J, Pui CH, Pounds S, Hayden RT. Baseline mannose binding lectin levels may not predict infection among children with leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:866-8.
53. Frakking FN, Israels J, Kremer LC i wsp. Mannose-binding lectin (MBL) and the risk for febrile neutropenia and infection in pediatric oncology patients with chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:89-96.

54. Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy. *Lancet* 2001;358:637-8.

55. Kilpatrick DC, McLintock LA, Allan EK i wsp. No strong relationship between mannan binding lectin or plasma ficolins and chemotherapy-related infections. *ClinExpImmunol* 2003;134:279-84.

56. Vekemans M, Robinson J, Georgala A i wsp. Low mannose-binding lectin concentration is associated with severe infection in patients with haematological cancer who are undergoing chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2007;44:1593-601.

57. Horiuchi T, Gondo H, Miyagawa H i wsp. Association of MBL gene polymorphisms with major bacterial infection in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous PBSCT. *Genes Immun* 2005;6:162-6.

58. Granell M, Urbano-Ispizua A, Suarez B i wsp. Mannan-binding lectin deficiencies and invasive fungal infections following allogeneic stem cell transplantation. *ExpHematol* 2006;34:1435-41.

59. Mullighan CG, Heatley S, Doherty K i wsp. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with major infection following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:3524-9.

60. Mullighan CG, Bardy PG. Mannose-binding lectin and infection following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2004;45:247-56.

61. Neth OW, Bacher U, Das P i wsp. Influence of mannose-binding lectin genotypes and serostatus in allo-SCT: analysis of 131 recipients and donors. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:13-9.

62. Molle I, Peterslund NA, Thiel S, Steffensen R. MBL2 polymorphism and risk of severe infections in multiple myeloma patients receiving high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:555-60.

63. Kurz K, Garimorth K, Joannidis M, Fuchs D, Petzer A, Weiss G. Altered immune response during septicaemia in patients suffering from haematological malignancies. *Int J ImmunopatholPharmacol* 2012;25:147-56.
64. Rocha V, Franco RF, Porcher R i wsp. Host defense and inflammatory gene polymorphisms are associated with outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:3908-18.
65. Bergmann OJ, Christiansen M, Laursen I i wsp. Low levels of mannose-binding lectin do not affect occurrence of severe infections or duration of fever in acute myeloid leukaemia during remission induction therapy. *Eur J Haematol* 2003;70:91-7.
66. Martinez-Lopez J, Rivero A, Rapado I i wsp. Influence of MBL2 mutations in the infection risk of patients with follicular lymphoma treated with rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1283-9.
67. Klostergaard A, Steffensen R, Moller JK, Peterslund N, Juhl-Christensen C, Molle I. Sepsis in acute myeloid leukaemia patients receiving high-dose chemotherapy: no impact of chitotriosidase and mannose-binding lectin polymorphisms. *Eur J Haematol* 2010;85:58-64.
68. Torfoss D, Sandstad B, Mollnes TE i wsp. The mild inflammatory response in febrile neutropenic lymphoma patients with low risk of complications is more pronounced in patients receiving tobramycin once daily compared with three times daily. *Scand J Immunol* 2011;74:632-9.
69. Wong M, Ohrmalm L, Broliden K, Aust C, Hibberd M, Tolfvenstam T. Mannose-binding lectin 2 polymorphisms do not influence frequency or type of infection in adults with chemotherapy induced neutropaenia. *PLoS One* 2012;7:e30819, doi: 10.1371/journal.pone.0030819.
70. Schlappbach LJ, Thiel S, Aebi C i wsp. M-ficolin in children with cancer. *Immunobiology* 2011;216:633-8.

71. Ameye L, Paesmans M, Thiel S, Jensenius JC, Aoun M. M-ficolin levels are associated with the occurrence of severe infections in patients with haematological cancer undergoing chemotherapy. *ClinExpImmunol* 2012;167:303-8.
72. Schlapbach LJ, Aebi C, Hansen AG, Hirt A, Jensenius JC, Ammann R. H-ficolin serum concentration and susceptibility to fever and neutropenia in paediatric cancer patients. *ClinExpImmunol* 2009;157:83-9.
73. Akil A, Zhang Q, Mumaw CL i wsp. Biomarkers for diagnosis and prognosis of sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1739-45.
74. Hu W., Bassig BA, Xu J i wsp. Polymorphisms in pattern-recognition genes in the innate immunity system and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Environ Mol Mutagen* 2013;54:72-7.
75. Fisch U, Zehnder A, Hirt A i wsp. Mannan-binding lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 in children with cancer. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13191. doi: 10.4414/smw.2011.13191.
76. Zehnder A, Fisch U, Hirt A i wsp. Prognosis in pediatric hematologic malignancies is associated with serum concentration of mannose-binding lectin-associated serine protease-2. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:53-7.
77. Ishida Y, Yamashita K, Sasaki H i wsp. Activation of complement system in adult T-cell leukemia (ATL) occurs mainly through lectin pathway: a serum proteomic approach using mass spectrometry. *Cancer Lett* 2008;271:166-77.
78. Schlapbach LJ, Aebi C, Otth M, Leibundgut K, Hirt A, Ammann RA. Deficiency of mannose-binding lectin-associated serine protease-2 associated with increased risk of fever and neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:989-94.



79. Nazari S, Ebrahimi M, AbdollahGorji F, Abadi A, Fahimzad A. Association between serum levels of MASP-2 and neutropenic febrile attacks in children with leukemia. *Arch Iran Med* 2012;15:625-8.
80. Baccarelli A, Hou L, Chen J i wsp. Mannose-binding lectin-2 genetic variation and stomach cancer risk. *Int J Cancer* 2006;119:1970-5.
81. Scudiero O, Nardone G, Omodei D i wsp. A mannose-binding lectin-defective haplotype is a risk factor for gastric cancer. *ClinChem* 2006;52:1625-6.
82. Wang F-Y, Tahara T, Arisawa T i wsp. Mannan-binding lectin (MBL) polymorphism and gastric cancer risk in Japanese population. *Dig Dis Sci* 2008;53:2904-8.
83. Eurich D, Boas-Knoop S, Morawietz L i wsp. Association of mannose-binding lectin-2 gene polymorphism with the development of hepatitis C-induced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2011;31:1006-12.
84. Segat L, Fabris A, Padovan L i wsp. MBL2 and MASP2 polymorphisms in patients with hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2008;15:387-91.
85. Wang P-S, Kuai J, Li H, Wang CG, Shi, B-J, Zhong L. Mannose-binding lectin rs11003123 polymorphism is associated with the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis-B related cirrhosis in the Chinese population. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016;15:282-8.
86. Hoang TV, Toan NL, Song le H i wsp. Ficolin-2 levels and FCN2 haplotypes influence hepatitis B infection outcome in Vietnamese patients. *PLoS One* 2011;11:e28113, doi: 10.1371/journal.pone.0028113.
87. Chen T, Hu Y, Ding Q i wsp. Serum ficolin-2 concentrations are significantly changed in patients with hepatitis B virus infection and liver diseases. *Virol Sin* 2015;30:249-60.

88. Hu Y-L, Luo F-L, Fu J-L i wsp. Early increased ficolin-2 concentrations are associated with severity of liver inflammation and efficacy of anti-viral therapy in chronic hepatitis C patients. *Scand J Immunol* 2013;77:144-50.
89. Liu J, Ali MA, Shi Y i wsp. Specifically binding of L-ficolin to N-glycans of HCV envelope glycoproteins E1 and E2 leads to complement activation. *Cell Moll Immunol* 2009;6:235-44.
90. Zhao Y, Ren Y, Zhang X i wsp. Ficolin-2 inhibits hepatitis C virus infection, whereas apolipoprotein E3 mediates viral immune escape. *J Immunol* 2014;193:783-96.
91. Hamed MR, Brown RJ, Zothner C i wsp. Recombinant human L-ficolin directly neutralizes hepatitis C virus entry. *J Innate Immun* 2014;6:676-84.
92. Yang G, Liang Y, Zheng T i wsp. FCN2 inhibits epithelial-mesenchymal transition-induced metastasis of hepatocellular carcinoma via TGF- $\beta$ /Smad signalling. *Cancer Lett* 2016;378:80-6.
93. Luo JH, Ren B, Keryanov S i wsp. Transcriptomic and genomic analysis of human hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas. *Hepatology* 2006;44:1012-24.
94. Ferrin G, Ranchal I, Llamasa C i wsp. Identification of candidate biomarkers for hepatocellular carcinoma in plasma of HCV-infected cirrhotic patients by 2-D DIGE. *Liver Int* 2014;34:438-46.
95. Sarvari J, Mojtahedi Z, Kuramitsu Y i wsp. Comparative proteomics of sera from HCC patients with different origins. *Hepat Mon* 2014;14:e13103, doi: 10.5812/hepatmon.13103.
96. Ytting H, Jensenius JC, Christensen IJ Thiel S, Nielsen HJ. Increased activity of the mannan-binding lectin complement pathway in patients with colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:674-9.

97. Ytting H, Christensen IJ, Steffensen R i wsp. Mannan-binding lectin (MBL) and MBL-associated serine protease 2 (MASP-2) genotypes in colorectal cancer. *Scand J Immunol* 2011;73:122-7.
98. Ytting H, Christensen IJ, Jensenius JC, Thiel S, Nielsen HJ. Preoperative mannan-binding lectin pathway and prognosis in colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2005;54:265-72.
99. Zanetti KA, Haznader M, Welsh JA i wsp. 3'UTR and functional secretor haplotypes in mannose-binding lectin 2 are associated with increased colon cancer risk in African Americans. *Cancer Res* 2012;72:1467-77.
100. Ytting H, Christensen IJ, Thiel S, Jensenius JC, Nielsen HJ. Serum mannan-binding lectin-associated serine protease 2 levels in colorectal cancer: relation to recurrence and mortality. *Clin Cancer Res* 2005;11:1441-6.
101. Ytting H, Christensen IJ, Thiel S, Jensenius JC, Nielsen HJ. Pre- and postoperative levels in serum of mannan-binding lectin associated serine protease-2 - a prognostic marker in colorectal cancer. *Hum Immunol* 2008;69:414-20.
102. Kocsis J, Meszaros T, Madaras B i wsp. High levels of acute phase proteins and soluble 70 kDa heat shock proteins are independent and additive risk factors for mortality in colorectal cancer. *Cell Stress Chaperones* 2011;16:49-55.
103. Storm L, Christensen IJ, Jensenius JC, Nielsen HJ, Thiel S; Danish Study Group on Early Detection of Colorectal Cancer. Evaluation of complement proteins as screening markers for colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64:41-50.
104. Rong Y, Jin D, Hou C i wsp. Proteomics analysis of serum protein profiling in pancreatic cancer patients by DIGE: up-regulation of mannose-binding lectin 2 and myosin light chain kinase 2. *BMC Gastroenterol* 2010;10:68, doi: 10.1186/1471-230X-10-68

105. Verma A, Matta A, Shukla NK, Deo SV, Gupta SD, Ralhan R. Clinical significance of mannose-binding lectin-associated protease-2 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2006;118:2930-5.
106. Bernig T, Boersma BJ, Howe TM i wsp. The mannose-binding lectin (MBL2) haplotype and breast cancer: an association study in African-American and Caucasian women. *Carcinogenesis* 2007;28:828-36.
107. Swierzko AS, Florczak K, Cedzynski M i wsp. Mannan-binding lectin (MBL) in women with tumours of the reproductive system. *Cancer ImmunolImmunother* 2007;56:959-71.
108. Swierzko AS, Szala A, Sawicki S i wsp. Mannose-Binding Lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) in women with malignant and benign ovarian tumours. *Cancer ImmunolImmunother* 2014;63:1129-40.
109. 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 ObstetGynecolReprodBiol* 2012;163:216-8.
110. Szala A, Sawicki S, Swierzko AS i wsp. Ficolin-2 and ficolin-3 in women with malignant and benign ovarian tumours. *Cancer ImmunolImmunother* 2013;62:1411-9.
111. Andersen JD, Boylan KL, Xue FS i wsp. Identification of candidate biomarkers in ovarian cancer serum by depletion of highly abundant proteins and differential in-gel electrophoresis. *Electrophoresis* 2010;31:599-610.
112. Wang HL, Lu X, Yang X, Xu N. Association of MBL2 exon 1 polymorphisms with high-risk papillomavirus infection and cervical cancers: a meta-analysis. *Arch GynecolObstet* 2016; 294: 1109-116.

113. Michaud DS, Sidding A, Cox DG i wsp. Mannose-binding lectin 2 gene and risk of adult glioma. *PLoS One* 2013;8:e61117. doi: 10.1371/journal.pone.0061117.
114. Bottcher A, Ostwald J, Koczan D, Knecht R, Kramp B, Dommerich S. Gene expression profiling of circulating natural killer cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Genomics Proteomics* 2013;10:197-207.
115. Arellano-Garcia ME, Li R, Liu X i wsp. Identification of tetranectin as a potential biomarker for metastatic oral cancer. *Int J MolSci* 2010;11:3106-21.
116. Lu Y, Sun G, Liu G i wsp. Clinical significance of mannose-binding lectin expression in thyroid carcinoma tissues. *PatholOncol Res* 2013;19:259-66.
117. Pine SR, Mechanic LE, Ambs S i wsp. Lung cancer survival and functional polymorphisms in MBL2, an innate-immunity gene. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1401-9.
118. Olivo-Marston S, Yang P, Mechanic LE i wsp. Childhood exposure to secondhand smoke and functional mannose binding lectin polymorphism are associated with increased lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:3375-83.
119. Kang JU, Koo SH, Kwon KC, Park JW, Kim JM. Identification of novel candidate target genes, including EPHB3, MASP1 and SST at 3q26.2-q29 in squamous cell carcinoma of the lung. *BMC Cancer* 2009; 9:237, doi: 10.1186/1471-2407-9-237.
120. Alves G, Pereira DA, Sandim V i wsp. Urine screening by Seldi-ToF, followed by biomarker identification, in a Brazilian cohort of patients with renal cell carcinoma (RCC). *IntBraz J Urol* 2013;39:228-39.

**Adres do korespondencji:**

dr hab. Maciej Cedzyński  
Pracownia Immunobiologii Zakażeń,  
Instytut Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk  
ul. Lodowa 106, 93-232 Łódź  
tel. 42 2723607  
fax: 42 2723600  
e-mail: mcedzynski@cbm.pan.pl

CCC-BY-SA 3.0PL