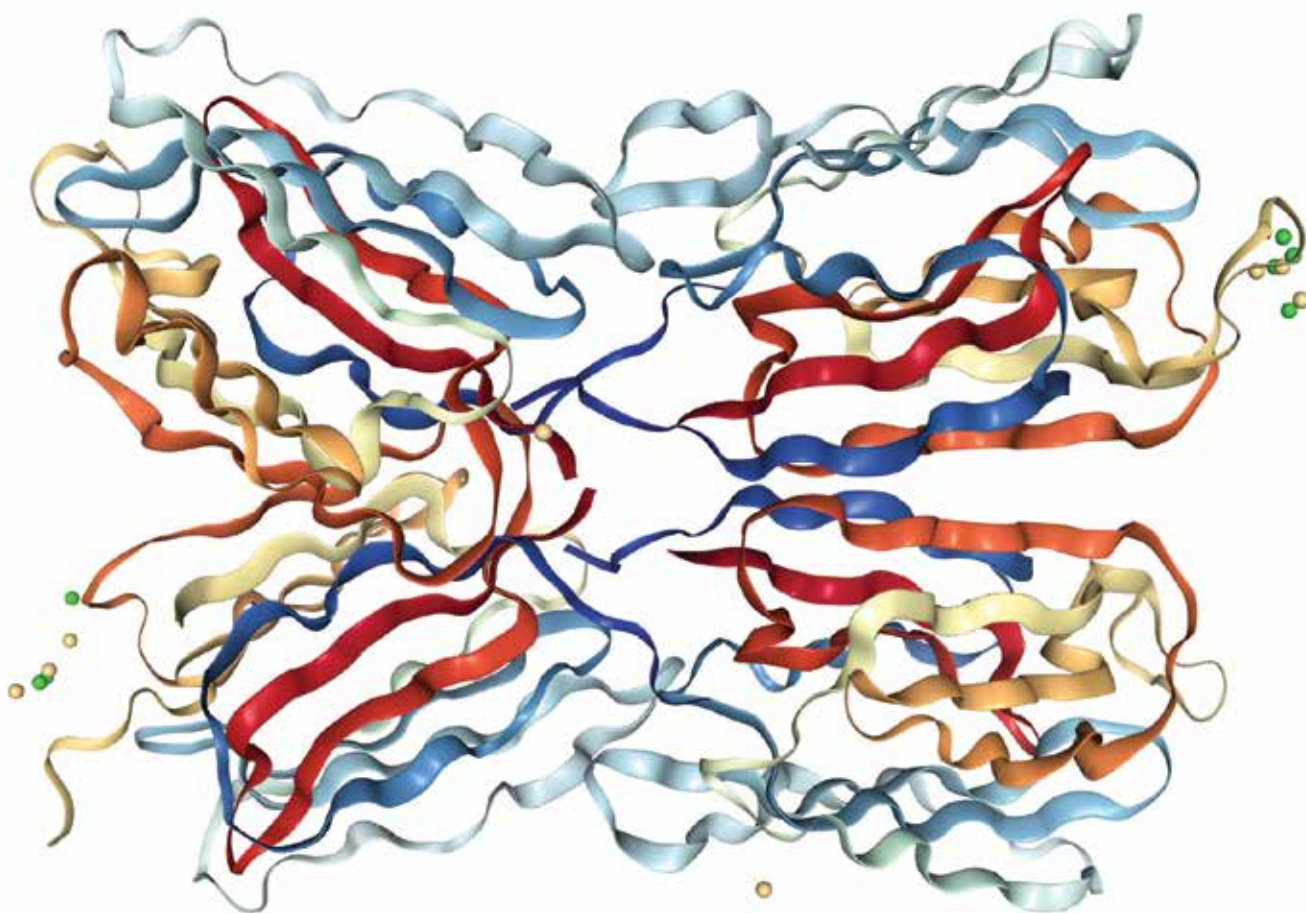


# A manózkötő lektin jelentősége gyermekkori immunhiányos állapotokban

DR. NYIRÓ JUDIT, DR. HORVÁTH ORSOLYA, DR. GODA VERA, DR. KRIVÁN GERGELY

Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Gyermekhematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

**A manózkötő lektin (MBL) a veleszületett immunrendszer mintázatfelismerő fehérjeje, amely a patogén mikrobák széles skálája elleni védekezésben játszik szerepet. Bár deficienciájának jelentősége vitatott, a szakemberek egyetértenek abban, hogy az egyébként egészséges gyermekeknél visszatérő fertőzéseket okozhat, és az immunszupprimált betegek állapotát tovább súlyosbíthatja.**



Az immunhiányos állapotok felosztását tekintve az immundefektusok lehetnek átmeneti, primer, illetve szekunder zavarok. A primer immundefektusok közé tartozó MBL-hiány a természetes immunitás (1. táblázat) és a komplementrendszer zavarait érinti.<sup>1</sup> A primer immundefektusok további csoportosítása az 1. ábrán látható.

## AZ MBL SZEREPE AZ IMMUNITÁSBAN

A természetes immunvédekezés és a komplementrendszer aktiválása által a manózkötő lektin (MBL) fontos szerepet játszik a szervezet immunválaszában. Az MBL a C típusú lektin szupercsaládba tartozó kollektinek osztályának egyik tagja, és valószínűsíthető funkciója az elsődleges mintázatfelismerés. Az MBL

a mikroorganizmusok (baktériumok, vírusok, protozoonok és gombák) sejtfelszíni szénhidrátcsoportjait (mintázatait) ismeri fel.<sup>1</sup> A mikroorganizmusokon kívül a vérben egy másik, manózkötő lektin asszociált szerin proteáz (MASP) nevű fehérjéhez is kötődik, amely a komplementrendszer lektin útvonala-  
nak aktiválódását eredményezi<sup>4</sup> (2. ábra).

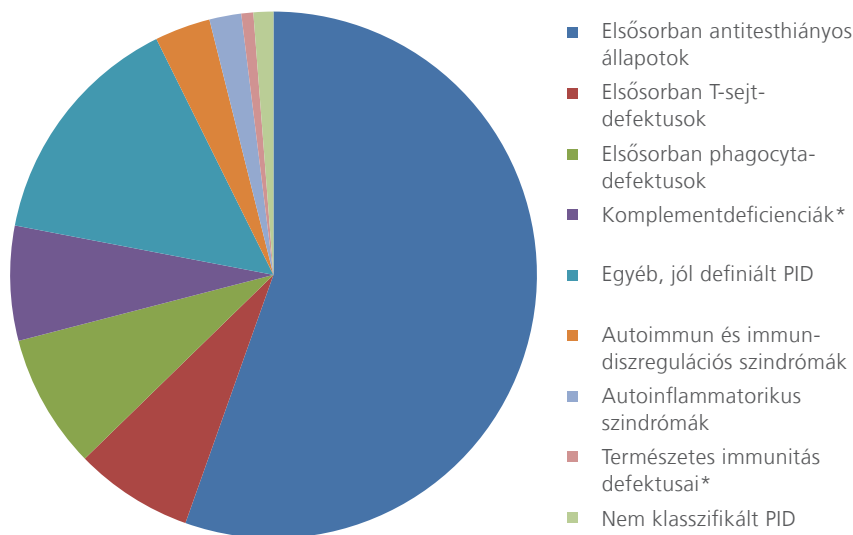
A legkorábban felfedezett, klasszikus utat a C1q-hoz kötődő IgM és IgG antitest-antigén komplexek indítják el. Az alternatív út a C3 spontán aktivációjával indul (nem igényli semmilyen immunkomplexek létrejöttét), a B és D faktorok, illetve a magnéziumionok jelenlétében.<sup>5</sup> A kiterjedt komplementaktiváció aktiválja a vérlemezkéket, a granulocytákat, az endothel sejteket és a koagulációs kaskádót, ezáltal sejtkárosodáshoz vezet.<sup>6</sup> Az MBL további fontos funkciója, hogy fokozza a veleszületett immunválasz alapvető elemeinek, a phagocytáknak a működését, ami különösen hasznos a fertőzések kezdeti szakaszában.<sup>7</sup>

### GENETIKAI HÁTTÉR

Az MBL fehérje előállítását programozó *MBL2* génnek számos polimorfizmusa ismert, amelyek befolyásolják a transzkripciót, akár csak a molekula multimerré való alakítását. A fehérje termelését az *MBL2* gén strukturális és regulatorikus variációi együttesen befolyásolják.<sup>9</sup> Azonban az MBL szérumszintjét nem egyértelműen a genotípus határozza meg, egyéb genetikai és környezeti tényezők is szerepet játszanak, emiatt a diagnózis felállításához célszerűbb a szérumkoncentrációt vizsgálni, mintsem genetikai vizsgálatot végezni.<sup>10</sup>

### LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKA

Az *MBL2* genotipizálása EDTA-s vérből izolált DNS-nek polimeráz láncreakcióval (PCR) történő szekvenciálásával történik, specifikus primerek felhasználásával.



1. ÁBRA A primer immundefektusok (PID) leggyakoribb típusai<sup>3</sup> (az MBL által érintett csoportok csillaggal jelölve)

lásával. Három ismert strukturális MBL génavariáns allél létezik (az 52, 54, 57-es kodonokon).<sup>11</sup>

Az MBL fehérje szintjének mérésére jelenleg az enzimkapcsolt immunoszorbens vizsgálat (ELISA) a legelterjedtebb módszer. Magyarországon a Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika Füst György Kutatólaboratóriumában végzik a vizsgálatot olyan funkcionális MBL teszttel, amely valójában a mannózhhoz kötődött MBL aktivációjának köszönhetően a szérumban keletkezett és az ELISA lemezhez kikötődött

terminális aktivációs terméknek, a C5b-9-nek a detektálásán alapul. A csökkent terminális komplex koncentrációja a funkcionálisan aktív MBL csökkent szintjével korrelál. A tartósan csökkent MBL-lektin összkomplement-aktivitás legvalószínűbb oka nem más, mint az MBL genetikai defektusa.

Az MBL normál szérumkoncentrációját illetően még nem jutott egységes eredményre a szakirodalom. Felnőtteknél leggyakrabban 100 ng/ml szérumkoncentráció alatt definiálják a hiányt. Születés után az MBL-szint az első egy hónapban emelkedik, majd elkezdi csökkenni, és 12 éves kor környékén éri el a felnőttkori értéket.<sup>12</sup>

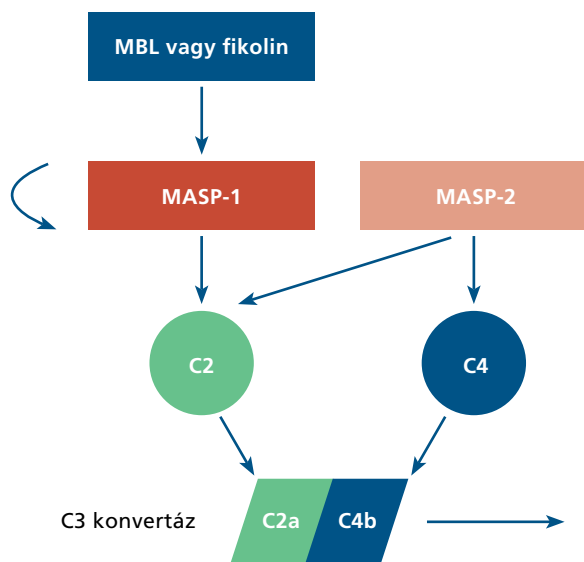
1. TÁBLÁZAT A természetes immunitásban részt vevő molekulák<sup>2</sup>

CRP = C-reaktív protein, MBL = mannózkötő lektin

Szolubilis elemek	Sejtasszociált felismerő molekulák
Pentraxinok (CRP)	Toll-szerű receptorok
Kollektinek (MBL, fikolin)	C típusú lektinek (mannóz receptor)
Lipopoliszacharidkötő fehérje	Scavenger receptorok
Szolubilis CD14	Nod-szerű receptorok
Citokinek, antimikrobiális peptidok	N-formil metionil receptor
Komplementrendszer fehérjei	Komplementreceptorok

### KLINIKAI JELENTŐSÉG

Az MBL-hiány meglehetősen gyakori. Ha a deficienciát 100 ng/ml szérumszint alatt határozzuk meg, akkor a népesség körülbelül 5–10%-át érinti,<sup>9</sup> ám sok érintett személynek nincsenek az alacsony MBL-szinthez kapcsolódó tünetei. Az MBL-deficienciát több specifikus kórképpel is összefüggésbe hozták, azonban az egyes tanulmányok sokszor ellentmondó eredményekre jutottak. Az MBL-hiányt mutató gyermekek – társbetegségek jelenlététől függetlenül is – hajlamosak le-



**2. ÁBRA** A lektinút aktiválódása<sup>8</sup>  
MASP = mannózkötő lektin szerin proteáz, MBL = mannózkötő lektin

hetnek visszatérő légúti fertőzésekre.<sup>13,14</sup> Az MBL 54-es kodonjának polimorfizmusa szignifikánsan gyakoribb volt a felső légúti infekció miatt adenectomián/ tonsillectomián átesett gyermekek-nél.<sup>15</sup> Az invazív pneumococcus-<sup>16</sup> és meningococcus-fertőzés<sup>17</sup> prevalenciája magasabb volt az MBL-hiányos gyermekek-nél, kiemelten a két év alatti korosztály esetében. Ugyanakkor az MBL2 polimorfizmust hordozó gyermekek-nél más kutatócsoportok nem találtak nagyobb fogékonyságot a felsorolt infekciókra.<sup>18,19</sup>

Az általánosan elfogadottabb hipotézis szerint az MBL-hiánynak kizárólag társuló immundeficienciával együtt van klinikai relevanciája. Az elképzelést az is alátámasztja, hogy az alacsony MBL szérumszinttel rendelkező emberek nagy része egészséges. Továbbá, érdekes megfigyelés, hogy az allogén őssejt-transzplantáción átesett betegeknél az MBL-hiány növelte a fertőzések kockázatát, azaz az alacsony MBL-koncentráció és a transzplantációt előkészítő kemoterápia additívan mélyíti az immunuszuppressziót.<sup>20</sup> A fertőzések rizikó szempontjából hasonlóképp veszélyeztetettek a csecsemők, az immundefektusban szenvedők, az intenzív osztályon kezelték vagy az egyéb okból immunuszuppresszív terápia-

ban részesülő betegek is.<sup>21</sup> Az alacsony MBL-szint és az MBL2 polimorfizmus rizikófaktornak számított a neonatalis sepsis és a pneumonia kialakulásában is, főként a koraszülött populációban.<sup>22</sup> Egy másik tanulmány azonban nem talált hasonló korrelációt a neonatalis sepsis vonatkozásában.<sup>23</sup> Az MBL-hiány szempont-

**A bizonyítékok nagy része arra utal, hogy az MBL hiánya fokozza a fertőzések iránti hajlamot, és primer vagy szekunder immunhiány mellett kockázati tényező lehet.**

jából kiemelt kockázatúnak számítanak a cystás fibrosisban szenvedő betegek is, akiknél a szérumkoncentráció és a genotípus a légzésfunkcióval és krónikus infekciók előfordulásával korrelált.<sup>24</sup> Az MBL-deficiens daganatos gyermekek-nél számos kutatás szignifikánsan hosszabb ideig tartó neutropeniás lázról számolt be.<sup>25-27</sup> Ugyanakkor más vizsgálatban a normális MBL-szinttel rendelkező gyer-

mekek-nél találtak gyakoribbnak a neutropeniás láz előfordulását.<sup>28</sup> Továbbá, allogén őssejt-transzplantáció után az MBL-deficiens gyermekek-nél nem figyeltek meg a felnőttekre jellemző, emelkedett számú infekciót.<sup>29</sup>

### A HIÁNY ELŐNYÖS IS LEHET?

Az MBL2-deficiens haplotípusok fennmaradása arra utalhat, hogy a normál MBL-szint nem feltétlenül univerzálisan előnyös. Két afrikai tanulmány felvetette az alacsony MBL-szint védő szerepét, ami a *Mycobacterium tuberculosis* és *M. leprae* intracelluláris kórokozók csökkent fagocitózisa által valósult meg.<sup>30,31</sup> Továbbá, a csökkent MBL-szintnek köszönhetően gyengébb gyulladási válasz előnyös hatását mutatták ki olyan gyermekek-nél, akik szív-műtéten estek át,<sup>32</sup> illetve reumás szívbetegségben szenvedtek.<sup>33</sup>

### TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

MBL-hiány esetén nincs oltásokra vonatkozó ellenjavallat, a gyermekkori oltások biztonságosan adhatók.<sup>34</sup> A vakcinálás után ellenőrizni kell az antitestválaszokat, mivel a komplementrendszer csökkent aktivitása bizonyos mértékig rontja az immunválaszt. A bakteriális fertőzések iránti megnövekedett hajlam miatt kiemelten ajánlott a *Haemophilus influenzae* B típusa (Hib), a pneumococcus és a meningococcus elleni konjugált vakcina beadása a megfelelő védelmet jelentő antitestszint elérése érdekében.<sup>35</sup>

A konvencionális terápiára rezisztens és fokozott rizikójú betegcsoportokban MBL – intravénásan adott plazma – derivált, vagy újabban rekombináns MBL-készítményt alkalmaznak. Ennek a neutropeniás láz alatti heti kétszer történő adagolása biztonságosnak bizonyult a daganatos gyermekek-nél.<sup>36</sup> Egyéb célcsoportok a visszatérő légúti infekciókban, illetve a cystás fibrosisban szenvedő betegek.<sup>37</sup>

### KÖVETKEZTETÉSEK

A szakirodalomban tapasztalható ellentmondások ellenére a bizonyítékok nagy része arra utal, hogy az MBL hiánya fokozza a fertőzések iránti hajlamot, és primer vagy szekunder immunhiány mellett kockázati tényező lehet. Társbetegségek



jelenlétében módosíthatja a betegség lefolyását, rizikófaktort jelenthet, növelheti a fertőzések iránti hajlamot, akárcsak a szövődmények súlyosságát. Az MBL-szint egészséges egyéneknél való rutin-szerű mérésének jelenleg nincs klinikai jelentősége. Az immunszupprimált betegek MBL-szintjének mérése és kísérleti MBL-szubsztitúciós terápiája nem képezi a rutin klinikai gyakorlat részét.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők szeretnének köszönetet nyilvánítni a szakmai segítségért Dr. Varga Liliannak és Prof. Dr. Prohászka Zoltán-nak (Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratórium).

### Irodalom:

- Jack DL, Klein NJ, Turner MW. Mannose-binding lectin: Targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis. *Immunol Rev.* 2001;180:86–99.
- Erdei A, Sármay G, Prechl J. *Immunológia. Medicina* kiadó, Budapest 2012; 5. oldal.
- Mahlaoui N. *Rare Diseases and Orphan. Drugs.* 2014;1:25–27.
- Brouwer N, Dolman KM, van Zwieten R, Nieuwenhuys E, Hart M, Aarden LA, Roos D, Kuijpers TW. Mannan-binding lectin (MBL)-mediated opsonization is enhanced by the alternative pathway amplification loop. *Mol Immunol.* 2006;13:2015–2060.
- Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol.* 2012;2:103–111.
- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001;344:1058–1066.
- Arora M, Munoz E, Tenner AJ. Identification of a site on mannan-binding lectin critical for enhancement of phagocytosis. *J Biol Chem.* 2001 Nov 16;276(46):43087–94.
- Heja D, Kocsis A, Dobo J, Szilagyai K, Szasz R, Zavodszky P, et al. 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. U.S.A.* 2012;109:10498–10503.
- Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JAL, Lamm LU, Ryder LP, Svejgaard A. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum levels of mannan-binding protein. *Journal of Immunology.* 1995;155:3013–3020.
- Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. *J Exp Med.* 2004;199(10):1391–1399.
- Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin and its role in innate immunity. *Transfus Med.* 2002;12:335–352.
- Aittoniemi J, Miettinen A, Laippala P, Isolauri E, Viikari J, Ruuska T, et al. Age-dependent variation in the serum concentration of mannan-binding protein. *Acta Paediatr.* 1996;85: 906–909.
- Chen J, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and recurrent respiratory tract infection in Chinese children. *Eur J Pediatr.* 2009;168:1305–1313.
- Cedzynski M, et al. Mannan-binding lectin insufficiency in children with recurrent infections of the respiratory system. *Clin Exp Immunol.* 2004;136:304–311.
- Koturoglu G, Onay H, Midilli R, Pehlivan S, Eren E, Irtirli G, Kurugol Z, Apaydin F, Ozkinay C, Oznyiki F. Evidence of an association between mannose binding lectin codon 54 polymorphism and adenoidectomy and/or tonsillectomy in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2007;71(8):1157–1161.
- Muñoz-Almagro C, Bautista C, Arias MT, Boixeda R, Del Amo E, Borrás C, Armiger N, García L, Sauca G, Selva L, de Sevilla MF, Ciruela P, Yebenes JC, Pallares R, Lozano F. High prevalence of genetically determined mannose binding lectin deficiency in young children with invasive pneumococcal disease. *Clin Micro and Inf.* 2014;20(10):0745–752.
- Darton TC, Jack DL, Johnson M, Borrow R, Guiver M, Kaczmarek EB, et al. MBL2 deficiency is associated with higher genomic bacterial loads during meningococemia in young children. *Clin Microbiol Infect.* England 2014 Dec;20(12):1337–42. pmid:24977653.
- Lundbo LF, Harboe ZB, Clausen LN, Hollegaard MV, Sørensen HT, Hougaard DM, Konradsen HB, Nørgaard M, Benfield T. Mannose-Binding Lectin Gene, MBL2, Polymorphisms Are Not Associated with Susceptibility to Invasive Pneumococcal Disease in Children. *Clin Infect Dis.* 2014;59(4):e66–e71.
- Lundbo LF, Sørensen HT, Clausen LN, Hollegaard MV, Hougaard DM, Konradsen HB, Harboe ZB, Nørgaard M, Benfield T. Mannose-Binding Lectin Gene, MBL2, Polymorphisms Do Not Increase Susceptibility to Invasive Meningococcal Disease in a Population of Danish Children. *Open Forum Infect Dis.* 2015 Sep 1;2(4):ofv127.
- Neth OW, Bacher U, Das P, Zabelina T, Kabisch H, Kroeger N, Ayuk F, Lioznov M, Waschke O, Fehse B, Thiebaud R, Haston RM, Klein N, Zander AR. Influence of mannose-binding lectin genotypes and serostatus in allo-SCT: analysis of 131 recipients and donors. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:13–19.
- Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol.* 2003 Nov;40(7):423–429.
- Ozkan H, Koksall N, Cetinkaya M, Kilic S, Celebi S, Oral B, Budak F. Serum mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and low MBL levels are associated with neonatal sepsis and pneumonia. *J of Perinat.* 2012;32:210–217.
- Badawy M, Mosallam DS, Saber D, Madani H. Use of Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphisms and the Serum MBL Level for the Early Detection of Neonatal Sepsis. *J Pediatr Genet.* 2018 Dec;7(4):150–157.
- Olesen HV, Jensenius JC, Steffensen R, Thiel S, Schiøtz PO. The mannan-binding lectin pathway and lung disease in cystic fibrosis – dysfunction of mannan-binding lectin-associated serine protease 2 (MASP-2) may be a major modifier. *Clin Immunol.* 2006;121(3):324–331.
- Nazari S, Ebrahimi M, Abdollah Gorji F, Abadi A, Fahimzad A. Association between Serum Levels of MASP-2 and Neutropenic Febrile Attacks in Children with Leukemia. *Archives of Iranian Medicine.* 2012;15:625–628.
- 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;358:614–618.
- Ghazi M, Isadyar M, Gachkar L, et al. Serum levels of mannose-binding lectin and the risk of infection in pediatric oncology patients with chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34:128–130.
- Schlapbach LJ, Aebi C, Otth M, et al. 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;26:989–994.
- Chaudhry SH, Chaudhry S, Jansen-Hoogendijk AM, Jol van der Zijde CM, van Tol MJ, Roos A, Bredius RG. Mannose-binding lectin levels and infections in children after allogeneic hematopoietic. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:289–293.
- Garred P, Harboe M, Oettinger T, Koch C, Svejgaard A. Dual role of mannan-binding protein in infections: another case of heterosis? *European Journal of Immunogenetics: Official Journal of the British Society for Histocompatibility and Immunogenetics.* 1994;21(2):125–131.
- Hoal-Van Helden EG, Epstein J, Victor TC, Hon D, Lewis LA, Beyers N, Zurakowski D, Ezekowitz AB, Van Helden PD. Mannose-Binding Protein B Allele Confers Protection against Tuberculous Meningitis. *Pediatric Research.* 1999;45:459–464.
- Pağowska-Klimek I, Świerczko AS, Michalski M, Moll M, Szala-Póździej A, Sokołowska A, Krajewski WR, Cedzynski M. Mannose-binding lectin (MBL) insufficiency protects against the development of systemic inflammatory response after pediatric cardiac surgery. *Immunobiology.* 2016 Feb;221(2):175–181.
- Schafrański MD, Stier A, Nisihara R, Messias-Reason IJT. Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic heart disease: a beneficial role for MBL deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2004 Dec;138(3):521–525.
- Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballou M, Blaese RM, Bonilla FA, Winkelstein J. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J of Allergy and Clin Immunol.* 2014;133(4):961–966.
- Martinón-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, et al. Meningococcal B Vaccine Immunogenicity in Children With Defects in Complement and Splenic Function. *Pediatrics.* 2018;142(3): e20174250.
- Frakkinga FN, Brouwerb N, van de Wetering MD, Budde IK, Strengers PF, Huitema AD, Laursen I, Houene G, Caron HN, Dolman KM, Kuijpers TW. Safety and pharmacokinetics of plasma-derived mannose-binding lectin (MBL) substitution in children with chemotherapy-induced neutropaenia. *Eur J Cancer.* 2009;45(4):505–512.
- Garred P, Pressler T, Langg S, et al. Mannose-binding lectin (MBL) therapy in an MBL-deficient patient with severe cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33(3):201–207.