

ARTÍCULO DE REVISIÓN/ARTIGO DE REVISÃO

Rol de la lectina de unión a manosa en infecciones parasitarias

Role of mannose binding lectin in parasitic infections

Bárbara Padilla-Docal¹
Alberto J. Dorta-Contreras²
Raisa Bu-Coifui-Fanego³
Jesús Callol-Barroso⁴

¹ *Master en Enfermedades Infecciosas. Investigador, Ciudad Habana, Cuba. Agregado. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL) Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". Ciudad Habana, Cuba.*

² *Bioquímico. Doctor en Ciencias de la Salud. Investigador Titular. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL) Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". Ciudad Habana, Cuba.*

³ *Médico Pediatra. Master en Enfermedades Infecciosas. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL) Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". Ciudad Habana, Cuba.*

⁴ *Médico Hematólogo. Master en Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Quirúrgico "Dr. Miguel Enríquez". Ciudad Habana, Cuba.*

Rev Panam Infectol 2009;11(3):45-48.

Conflicto de intereses: ninguno

Recibido en 6/10/2008.

Aceptado para publicación en 12/3/2009.

Resumen

La lectina de unión a la manosa, constituye una vía de activación del sistema de complemento. La lectina es una glicoproteína que pertenece a la familia de las lectinas tipo C y está presente en la superficie de las células de algunos microorganismos patógenos, mediando la opsonización directamente o por medio de la activación del complemento por la vía de las lectinas. Los avances en el conocimiento de la estructura y propiedades de la MBL han estado encaminados fundamentalmente al mecanismo a través del cual la MBL se une a la superficie de los parásitos, tanto helmintos como protozoarios y cómo participa el sistema de complemento en dichas enfermedades a través de su activación por esta vía del sistema de complemento.

Palabras clave: Complemento, ficolinas, glicoproteína, lectina de unión a manosa, MASP 1, MASP 2.

Abstract

Mannose binding lectin is an activation route of the complement system. Lectin is a glycoprotein of the family of type C and it is in the cellular surface of some pathogens and it mediates by direct opsonization or by complement activation of lectins. Advances in the understanding of the structure and properties of MBL have been mainly addressed to the mechanism by which MBL binds to parasite surface either helminthes or protozoa and to how the complement system is involved in those diseases by its activation of the complement system.

Key words: Complement, ficolin, glycoprotein, mannose binding lectin, MASP 1, MASP 2.

Generalidades sobre la estructura y función de la lectina unida a manosa

El sistema de complemento juega un rol importante en la inmunidad innata. La lectina de unión a la manosa (mannan binding lectin: MBL, según sus siglas en inglés), constituye una vía de activación de este sistema y ha sido establecida como la tercera vía de activación.⁽¹⁾

La lectina es una proteína que se sintetiza en el hígado y se encuentra en diversos fluidos biológicos y a la que algunos autores la consideran como un reactante de fase aguda.^(2,3)

Es una glicoproteína que pertenece a la familia de las lectinas tipo C dependientes del calcio, que posee dominios con estructura seme-

jante a la del colágeno, por lo que se clasifica dentro del grupo de las colectinas.⁽⁴⁾ Circula asociada a proteínas séricas, tales como: proteínas de serina asociadas a la lectina unida a manosa 1 (MASP1) y proteínas de serina asociadas a la lectina unida a manosa 2 (MASP 2). Estas presentan estructuras semejantes al C1r y el C1s, respectivamente, para formar un complejo con actividad esterásica sobre el C4 y el C2, semejante a la macromolécula del componente C1 que participa en la formación de la convertasa del C3.^(5,6) Se ha reportado la asociación de la MBL a la MASP 3⁽⁷⁾ y a una proteína de 19 kDa denominada; MAP19.⁽⁸⁾ La MBL y las ficolinas actúan como moléculas de reconocimiento y unidas a las proteínas séricas constituyen una importante llave enzimática (fig. 1).⁽¹⁾

Está presente en la superficie de las células de algunos microorganismos patógenos, incluyendo las bacterias, levaduras, hongos, parásitos y virus, mediante la opsonización directamente o por medio de la activación del complemento por la vía de las lectinas asociado a las proteínas séricas,⁽⁵⁾ e interactúa además, con receptores en la fagocitosis.⁽⁸⁾ El complejo MBL activa los componentes C4 y C2 de este sistema, generando la C3 convertasa que conduce a la opsonización por la deposición de los fragmentos de C4b y C3b. Esta activación del C4 y el C2 es similar al complejo C1 de la vía clásica del complemento. Sin embargo, generalmente esto es aplicable cuando el sistema de complemento se activa por la vía de las lectinas y la vía clásica ha sido inhibida.⁽⁹⁾

Estas proteínas juegan un importante papel en la protección contra infecciones bacterianas y virales entre los 6 y 18 meses de edad, antes del establecimiento de la protección de la inmunidad específica proporcionada por el sistema inmune adaptativo. Cuando hay bajos

niveles de MBL en el suero se asocia un incremento del riesgo de diferentes tipos de infecciones en los niños^(10,11) y en los adultos puede estar asociado con enfermedades concomitantes o inmunodeficiencias.^(12,13) Ha sido reportada una implicación significativa de deficiencia de MBL en enfermedades autoinmunes.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

La deficiencia de MBL ha sido relacionada con la susceptibilidad a un gran número de enfermedades, pero solo es clínicamente relevante cuando coexiste con otro estado de inmunodeficiencia.^(17,18) Se han encontrado fuertes asociaciones entre los bajos niveles de MBL y el riesgo de padecer meningitis bacteriana. Bajas concentraciones de MBL en el suero y la opsonización deficiente produce manifestaciones clínicas tales como: diarreas severas, hepatitis B crónica, infección por VIH, hongos invasores y la malaria grave.⁽¹⁹⁾

Los avances en el conocimiento de esta vía han estimulado la realización de estudios encaminados a obtener evidencias que permiten establecer la capacidad de esta lectina para unirse con determinados microorganismos.^(19,20)

Muy especialmente, este estudio se ha encaminado al mecanismo a través del cual la MBL se une a la superficie de los parásitos, tanto helmintos como protozoarios y cómo participa el sistema de complemento en dichas enfermedades a través de su activación por la vía de las lectinas.

MBL e infecciones parasitarias producidas por protozoarios

Estudios en personas infectadas con *Plasmodium falciparum*, plantea la relación que existe entre las variantes genéticas de la molécula normal de MBL y las áreas en las cuales la malaria es endémica. La variante C es común en África sub-Sahariana con una frecuencia de 0,50 y la variante D se puede encontrar en la parte norte de África y Europa con una frecuencia de 0,05.⁽²¹⁾

La malaria severa está en relación con la constitución genética del hospedero. Las variaciones genéticas involucradas en los hematófilos, por ejemplo en la estructura de la hemoglobina (alelos HbS, HbC y HbE) y en las cadenas de síntesis de la hemoglobina, son frecuentes en áreas donde la malaria es endémica.

La MBL puede estar modificada en la malaria y funcionar como una opsonina para los eritrocitos invadidos por *Plasmodium falciparum*. Esto explica la asociación entre la homocigocidad de las variantes alélicas de la MBL y los altos contenidos de parásitos.⁽²²⁾

La MBL es un componente importante en la respuesta innata protectora contra infección por *Cryptosporidium* sp. La deficiencia o bajos niveles de MBL produce persistencia de diarreas asociadas.⁽²³⁾ Los determinantes genéticos de la deficiencia de MBL

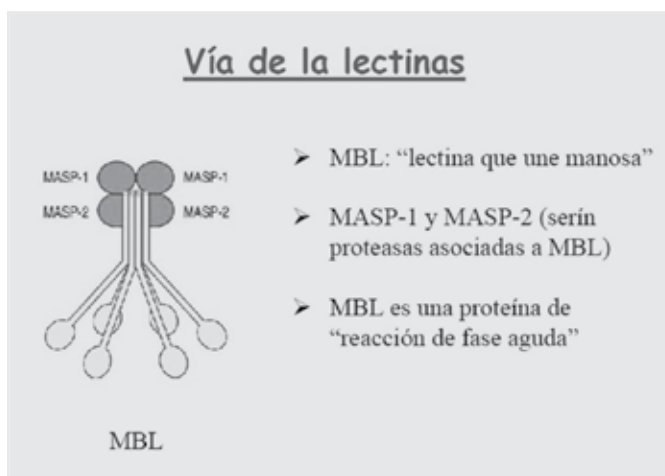


Figura 1. Estructura de la lectina de unión a manosa (MBL).

aparecen en pacientes con predisposición para la cryptosporidiosis y que cursan con SIDA.⁽²⁴⁾

En la infección por *Trypanosoma cruzi*, los amastigotes y tripomastigotes se diseminan en el hospedero mamífero e invaden múltiples células tipo. En la superficie del parásito existen carbohidratos los cuales se han visto implicados en la invasión de estas células. En la MBL la lectina C se une al parásito. La opsonización de los amastigotes con las proteínas unidas a la manosa puede contribuir a la habilidad del parásito a invadir las diferentes células tipo.⁽²⁵⁾

La activación del sistema de complemento en la superficie de los promastigotes de la *Leishmania* sp aparece como un factor importante en la infección parasitaria en los hospederos mamíferos, permite su ataque e invasión de macrófagos por los receptores de las vías del complemento (fig. 2).⁽²⁶⁾

La MBL se une a la *Leishmania braziliensis* por medio de un carbohidrato específico en la superficie del parásito que activa el complemento en la superficie del parásito.⁽²⁷⁾

En la Leishmaniasis visceral la MBL actúa como una opsonina por un mecanismo de protección de fase aguda.⁽²⁷⁾ Los niveles en el suero opsonizado están correlacionados con la probabilidad de desarrollar la Leishmaniasis visceral. Los monocitos infectados con MBL opsonizada de promastigotes de *Leishmania chagasi* secretan más altos niveles de factor alfa de necrosis tumoral (TN α) e interleucina 6 (IL-6) que las células infectadas con parásitos no opsonizados. Esto indica que la MBL puede modular el resultado clínico de la infección con *Leishmania chagasi*.⁽²⁷⁾

En la *Leishmania* mejicana se ha encontrado abun-

dante cantidad de proteofosfoglicano (PPG), que es una molécula secretada por el estado de amastigote y reside en los fagolisosomas de los macrófagos y se libera a los tejidos de las células infectadas. Esta molécula se une a la lectina y activa esta vía del complemento. La cascada es desencadenada a través del C4 produce modificaciones covalentes de los hidróxidos de los carbohidratos del PPG por fragmentos de C3, induciendo la activación del complemento y contribuye al desarrollo de las lesiones causadas por este parásito (fig. 2).⁽²⁸⁾

MBL e infecciones parasitarias producidas por helmintos

Se han encontrado en la superficie del verme adulto de *Schistosoma mansoni* carbohidratos unidos a ligandos de la MBL en suero proteico.⁽²⁹⁾

Ensayos "in vitro" con C1q deficientes sugieren que la MBL con las proteasas séricas MASP 1 y MASP 2 es capaz de fijar los componentes del complemento al tegumento de *Schistosoma mansoni* y activar el complemento.⁽²⁹⁾

Estudios "in vitro" con *Trichinella spiralis* revelan que la MBL unida a las glicoproteínas del estadio larval 1 activa los componentes del complemento a través de la deposición del C3. El significado "in vivo" de la activación del complemento por la vía de la MBL se desconoce. Se ha especulado que la vía de las lectinas puede tener una consecuencia fisiológica en la interacción helminto-hospedero ya que la deposición del complemento en la superficie, puede activar este sistema por la vía de las lectinas y puede conducir a la activación de células efectoras a través de los

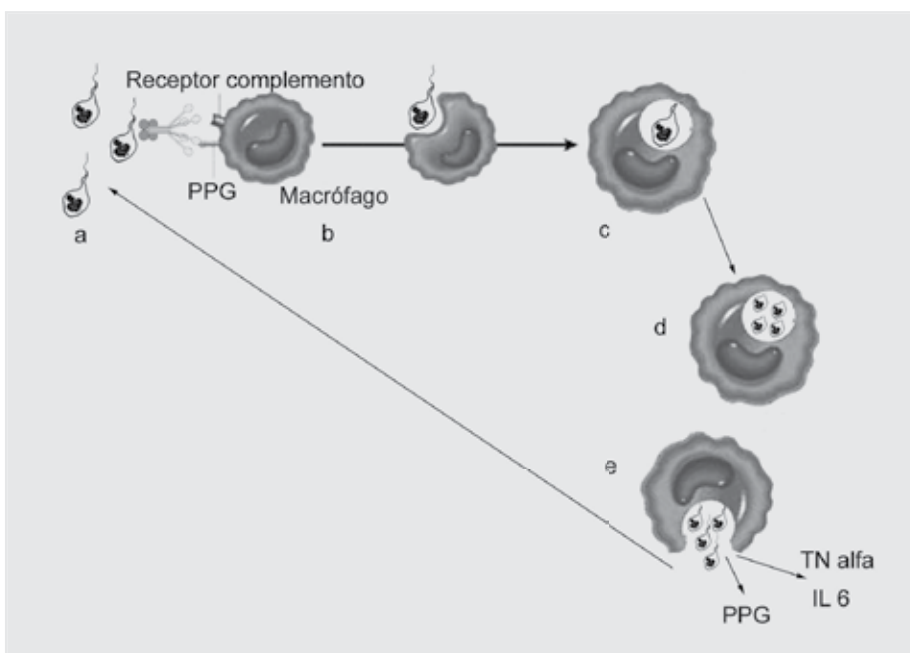


Figura 2. Mecanismos de activación de la vía de las lectinas en el género *Leishmania*.

La lectina unida a manosa (MBL) se puede unir al proteofosfoglicano (PPG) y producir la activación del complemento en el promastigote (a,b). Después de la formación del fagolisosoma(c), se produce la diferenciación del promastigote y amastigote con la multiplicación y posterior ruptura del macrófago (d) liberando factor de necrosis tumoral (TN α), interleucina 6 (IL-6) y PPG. Esto se ha podido comprobar en distintas especies de *Leishmania*.

receptores de colestina, o mediar en la inflamación de los tejidos.⁽³⁰⁾

Aún muchas cuestiones se desconocen sobre la MBL en las infecciones parasitarias y el desarrollo de la respuesta inmune del hospedero.

Referencias

1. Takahashi M, Iwaki D, Kanno K, Ishida Y, Xiong J et al. Mannose-binding lectin (MBL) - associated serine protease (MASP)-1 contributes to activation of the lectin complement pathway. *J Immunol* 2008;180 (9):6132-8.
2. Thiel S, Holmskov U, Hviid L, Laursen SB, Jensenius JC. The concentration of the C-type lectin, mannan-binding protein, in human plasma increases during an acute phase response. *Clin Exp Immunol* 1992;90(1):31-5.
3. Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collections and ficolins: Hmoral lectins of the innate immune defense. *Ann Rev Immunol* 2003;21:547-78.
4. Vorup-Jensen T, Jensenius JC, Thiel S. MASP-2, the C3 convertase generating protease of the MBLectin complement activating pathway. *Immunobiology*1998;199(2):348-57.
5. Dahl MR, Thiel S, Matsushita M, Fujita T, Willis AC et al. A new mannan binding lectin associated serine protease, MASP-3, and its association with distinct complexes of the MBL complement activation pathway. *Immunity* in press; 2001.
6. Stover CM, Thiel S, Thelen M, Lynch NJ, Vorup JT et al. Two constituents of the initiation complex of the mannan binding lectin activation pathway of complement are encoded by a single structural gene. *J Immunol* 1999;162:3481.
7. Weis WI, Drickamer K. Trimeric structure of a C-type mannose-binding protein. *Structure* 1994;2(12):1227-40.
8. Nepomuceno RR, Henschen-Edman AH, Burgess WH, Tenner AJ. cDNA cloning and primary structure analysis of C1qRp, the human C1q/MBL/SPA receptor that mediates enhanced phagocytosis in vitro. *Immunity* 1997;6:119-126.
9. Petersen SV, Thiel S, Jensen L, Steffensen R, Jensenius JC. An assay for the mannan-binding lectin pathway of complement activation. *Journal of Immunological Methods* 2001;257:107-116.
10. Garred P, Madsen HO, Hofmann B, Svejgaard A. Increased frequency of homozygosity of abnormal mannan binding protein alleles in patients with suspected immunodeficiency. *Lancet* 1995;346:941-43.
11. Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, Turner MW. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series. *BJM* 1997;314:1229-32.
12. Garred P, Madsen HO, Balslev U, Hofmann B, Pedersen C et al. Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannan binding lectin. *Lancet* 1997;349:236-40.
13. Summerfield JA, Ryder S, Sumiya M, Thursz M, Gorchein A et al. Mannose binding protein gene mutations associated with unusual and severe infections in adults. *Lancet* 1995;345:886-89.
14. Foster CB, Lehrnbecher T, Mol F, Steinberg SM, Venzon DJ et al. Host defence molecule polymorphisms influence in the risk for immune-mediated complications in chronic granulomatous disease. *J Clin Invest* 1998;102:2146-55.
15. Garred P, Madsen HO, Halberg P, Petersen J, Kronborg G, Svejgaard A et al. Mannose binding lectin polymorphisms and susceptibility to infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2145-52.
16. Garred P, Madsen HO, Marquart H, Mork T Hansen, Frieseleben Sorensen et al. Two edged role of mannose binding lectin in rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *J Rheumatol* 2000;27:26-34.
17. 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(9282):614-8.
18. 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.
19. Neth O, Jack DL, Dodds AW, Holzel H, Klein NJ, Turner MW. Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition. *Infect Immunol* 2000;68(2):688-93.
20. Jack DL, Klein NJ, Turner MW. Mannose-binding lectin: targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis. *Immunol Rev* 2001;180:86-99.
21. Madsen H O, Satz ML, Hogh B, Svejgaard A, Garred P. Different molecular events result in low protein levels of mannan binding lectin in populations from Southeast Africa and South America. *J Immunol* 1998;161:3169-75.
22. Garred P, Nielsen MA, Kurtzhals JA, Madsen HO, Goka BO et al. Mannose binding lectin is a disease modifier in clinical malaria and may function as opsonin for *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes. *Infect Immunol* 2003;71(9):5245-53.
23. Kirkpatrick BD, Huston CD, Wagner D, Noel F, Rouzier P et al. Serum mannose binding lectin deficiency is associated with cryptosporidiosis in young Haitian children. *Clin Infect Dis* 2006;43(3):289-94.
24. 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. *Gastroenterology* 2000;119(5):1236-42.
25. Kahn SJ, Wleklinski M, Ezekowitz RA, Coder D, Aruffo A, Farr A. The major surface glycoprotein of *Trypanosoma cruzi* amastigotes are ligands of the human serum mannose binding protein. *Infect Immunol* 1996;64(7):2649-56.
26. Ambrosio AR, De Messias-Reason IJ. *Leishmania (Viannia) braziliensis*: Interaction of mannose binding lectin with surface glycoconjugates and complement activation. An antibody-independent defence mechanism. *Parasite Immunol* 2005;27(9):333-40.
27. Isabel K F, de Miranda Santos, Costa HN, Krieger H, Feitosa MF, Zurakowski D et al. Mannan binding lectin enhances to visceral Leishmaniasis. *Infect Immunol* 2001;69(8):5212-15.
28. Peters C, Kawakami M, Kaul M, Ilg T, Overath P, Aebischer T. Secreted proteophosphoglycan of *Leishmania mexicana* amastigotes activates complement by triggering the mannan binding lectin pathway. *Eur J Immunol* 1997;27(10):2666-72.
29. Klabunde J, Berger J, Jensenius JC, Klinkert MO, Zelck UE, Krensner PG et al. *Shistosoma mansoni*: adhesion of mannan binding lectin to surface glycoprotein of cercariae and adult worms. *Exp Parasitol* 2000;95(4):281-9.
30. Gruden-Movsesijan A, Petrovic M, Sofronic-Milosavljevic L. Interaction of mannan binding lectin with *Trichinella spiralis* glycoproteins, a possible innate immune mechanism. *Parasite Immunology* 2004;25(12):545-52.

Correspondencia:

Dr. Alberto Juan Dorta-Contreras

Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LA-BCEL). Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". Apartado 10049, CP11000 - Ciudad Habana – Cuba.

e-mail: adorta@infomed.sld.cu