

# Bases da Saúde e Engenharia Biomédica

Lais Daiene Cosmoski  
Fabrício Loreni da Silva Cerutti  
(Organizadores)



 **Atena**  
Editora

Ano 2018

Lais Daiene Cosmoski  
Fabrício Loreni da Silva Cerutti  
(Organizadores)

# Bases da Saúde e Engenharia Biomédica

Atena Editora  
2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação e Edição de Arte:** Geraldo Alves e Natália Sandrini

**Revisão:** Os autores

### Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

B299 Bases da saúde e engenharia biomédica [recurso eletrônico] /  
Organizadores Lais Daiene Cosmoski, Fabrício Loreni da Silva  
Cerutti. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (Bases da  
Saúde e Engenharia Biomédica; v. 1)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-67-3

DOI 10.22533/at.ed.673183110

1. Biomedicina. 2. Ciências médicas. 3. Medicina – Filosofia.  
4. Saúde. I. Cosmoski, Lais Daiene. II. Cerutti, Fabrício Loreni da  
Silva. III. Série.

CDD 610

**Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422**

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de  
responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos  
autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

## APRESENTAÇÃO

No campo da educação, uma nova área vem se mostrando muito atuante quando consideramos as bases da saúde, a Engenharia Biomédica desenvolve equipamentos e programas de computador que auxiliam e conferem mais segurança aos profissionais da área da saúde, no diagnóstico e tratamento de doenças.

A Coletânea Nacional “Bases da Saúde e Engenharia Biomédica” é um *e-book* composto por 33 artigos científicos, dividido em 2 volumes, que abordam assuntos atuais, como a importância dos equipamentos de proteção individual, o funcionamento de dos hospitais e a implantação de novas tecnologias, otimização de exames já utilizados como a ultrassonografia, utilização de novas tecnologias para o diagnóstico e tratamento de patologias, assim como análise de várias doenças recorrentes em nossa sociedade, vistas a partir de uma nova perspectiva.

Tendo em vista, a grande evolução no campo da saúde, a atualização e de acesso a informações de qualidade, fazem-se de suma importância, os artigos elencados neste *e-book* contribuirão para esse propósito a respeito das diversas áreas da engenharia biomédica trazendo vários trabalhos que estão sendo realizados sobre esta área de conhecimento.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Lais Daiene Cosmoski

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
A IMPORTÂNCIA DO USO DOS EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL PELOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE NA UTI ADULTO	
Elisângela de Andrade Aoyama Jéssica Conceição Silva Thaina Pereira Dos Santos Rafael Assunção Gomes de Souza Elivânia Rodrigues de Souza Assunção Ludmila Rocha Lemos	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>5</b>
REQUISITOS PARA IMPLANTAÇÃO DE LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS EM MUNICÍPIOS DE PEQUENO PORTE	
Ana Beatriz Delavia Thomasi Marcos Aurélio da Silva Vianna Filho Daniel Gomes de Moura	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>14</b>
GESTÃO DE RESÍDUOS DOS SERVIÇOS DE SAÚDE: ANÁLISE DA EFETIVIDADE DO PLANO DE GERENCIAMENTO DE RESÍDUOS DE SERVIÇOS DE SAÚDE EM UM SETOR CLÍNICO DE UM HOSPITAL DE GRANDE PORTE	
Justino Batista Vieira Neto Victor Hugo de Freitas Morales Roger Amaral Pires Homero Castro Oliveira Yuri Cassiolato Silva Alessandra Bauab Azar	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>22</b>
A TELECONSULTORIA NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE	
Franciele Guimarães de Brito Aurélia Aparecida de Araújo Rodrigues João Batista Destro Filho	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>30</b>
A CONFIABILIDADE DA ULTRASSONOGRRAFIA MAMÁRIA NO RASTREIO E DIAGNOSE DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES ACIMA DE 70 ANOS	
Veronica de Lima Gonçalves Alessandra Crispim Rosa Adriano Oliveira Andrade Adriano Alves Pereira Selma Terezinha Milagre	
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>37</b>
ULTRASSOM DIAGNÓSTICO COMO TÉCNICA PARA A ESTIMATIVA NÃO INVASIVA DE TEMPERATURA VISANDO NANOTERAPIAS TÉRMICASD.J.P. de Faria	
Denyel Jefferson Prado de Faria Cristhiane Gonçalves	

Gustavo Capistrano  
Andris Figueroa Bakuzis.

<b>CAPÍTULO 7</b> .....	<b>45</b>
ASPECTOS GERAIS DA <i>Calêndula Officinalis L.</i> E DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE	
Vânia Thais Silva Gomes	
Raimundo Nonato Silva Gomes	
Maria Silva Gomes	
Francileine Rodrigues da Conceição	
Erick Giovanni Reis da Silva	
Larissa Vanessa Machado Viana	
<b>CAPÍTULO 8</b> .....	<b>55</b>
LECTINA LIGANTE DE MANOSE (MBL): ASPECTOS BIOQUÍMICOS E FUNCIONAIS	
Carmem Gabriela Gomes de Figueiredo	
Luciane Alves Coutinho	
Marizilda Barbosa da Silva	
Maria Soraya Pereira Franco Adriano	
Claudenice Rodrigues do Nascimento	
<b>CAPÍTULO 9</b> .....	<b>71</b>
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O USO DE <i>SMARTPHONES</i> PARA REALIZAÇÃO DE ELETROCARDIOGRAMAS NA ISQUEMIA E NA FIBRILAÇÃO ATRIAL	
Rodrigo Penha de Almedida	
João Batista Destro Filho	
<b>CAPÍTULO 10</b> .....	<b>77</b>
PROPOSTA DE UM SISTEMA DE ELETROESTIMULAÇÃO PARA ESTUDOS DE CONDUÇÃO NERVOSA	
Sandra Cossul	
Felipe Rettore Andreis	
Mateus André Favretto	
Jefferson Luiz Brum Marques	
<b>CAPÍTULO 11</b> .....	<b>86</b>
ELETRODOS PARA PROCEDIMENTO DE ABLAÇÃO HEPÁTICA POR RADIOFREQUÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	
Joziane Porcino da Silva	
Suelia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa	
Jocyellen Christyne da Silva Casado	
Vitor Meireles Oliveira	
Juliana Aparecida Elias Fernandes	
Vera Regina Fernandes da Silva Marães	
<b>CAPÍTULO 12</b> .....	<b>96</b>
ELETROMIOGRAFIA DOS MÚSCULOS ABDOMINAIS EM EXERCÍCIOS DE ESTABILIZAÇÃO DO TRONCO COM DIFERENTES SUPERFÍCIES INSTÁVEIS	
Frederico Balbino Lizardo	
Phillipe Rodrigues Alves Santos	
Gilmar da Cunha Sousa	

Fabio Clemente Gregorio  
Franciel José Arantes  
Carlos Eduardo da Silva Pereira  
Fausto Bérzin  
Delaine Rodrigues Bigaton

**CAPÍTULO 13 ..... 107**

ATIVIDADE ELETROMIGRÁFICA DOS MÚSCULOS DO ASSOALHO PÉLVICO, GLÚTEO E GRÁCIL DURANTE O AGACHAMENTO

Carina Oliveira dos Santos  
Marcone Lopes da Silva  
Patrícia Virgínia Silva Lordêlo Garboggini  
Chantele dos Santos Souza  
Ana Cecília Silva Combes  
Hernane Borges de Barros Pereira  
Marcelo Albano Moret Simões Gonçalves

**CAPÍTULO 14 ..... 116**

OBTENÇÃO DOS PERFIS DE VELOCIDADE E ACELERAÇÃO ANGULAR DE UM MOVIMENTO DE TREINAMENTO DO JUDÔ

Thiago Gomes Cardoso  
Márcio Peres de Souza  
Cleudmar Amaral de Araújo  
Lucas Pereira Ferreira de Rezende

**CAPÍTULO 15 ..... 124**

UTILIZAÇÃO DE UM SENSOR LDR PARA TESTE E MEDIÇÃO DE SENSIBILIDADE RADIOATIVA EM APARELHO DE RAIOS X

Edgard Rogério Siqueira Vasconcelos  
Lourdes Mattos Brasil  
Leandro Xavier Cardoso  
Georges Daniel Amvame Nze  
Rafael Assunção Gomes de Souza  
Elivânia Rodrigues de Souza Assunção  
Wagner Ribeiro Teixeira

**CAPÍTULO 16 ..... 133**

SISTEMA DE AQUISIÇÃO DO SINAL MIOELÉTRICO PARA PRÓTESES DE MEMBRO SUPERIOR

Bruna Souza Morais  
Samuel Lourenço Nogueira  
Thiago Luiz de Russo  
Arlindo Neto Montagnoli

**CAPÍTULO 17 ..... 141**

SENSORES À FIBRA ÓPTICA MICROESTRUTURADA BASEADOS NA RESSONÂNCIA DE PLÁSMONS DE SUPERFÍCIE

Márcia Fernanda da Silva Santiago  
Arthur Aprígio de Melo  
Talita Brito da Silva  
Rossana Moreno Santa Cruz  
Cleumar da Silva Moreira

**CAPITULO 18 ..... 151**

SERIOUS GAME PARA APRENDIZAGEM DE CIRURGIAS COM ÓCULOS DE REALIDADE VIRTUAL

Thalison Carlos Fernandes Gomes

Luciene Chagas de Oliveira

Eduardo Chagas de Oliveira

**SOBRE OS ORGANIZADORES..... 158**



## LECTINA LIGANTE DE MANOSE (MBL): ASPECTOS BIOQUÍMICOS E FUNCIONAIS

### **Carmem Gabriela Gomes de Figueiredo**

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

### **Luciane Alves Coutinho**

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

### **Marizilda Barbosa da Silva**

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

### **Maria Soraya Pereira Franco Adriano**

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

### **Claudenice Rodrigues do Nascimento**

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

**RESUMO:** A lectina ligante de manose (MBL) é uma proteína do sistema imune inato, que desempenha diversas funções como opsonização, ativação do sistema complemento, remoção de células apoptóticas e modulação da resposta inflamatória por meio de interação com células produtoras de citocinas. Pessoas com a deficiência desta lectina, possuem baixos níveis séricos. Entretanto, ainda é controverso se esta deficiência torna os indivíduos afetados mais propensos a infecções ou não. Sendo a MBL um componente do sistema imune e exercendo uma variedade de funções no que diz respeito aos mecanismos de defesa, torna-

se importante discutir os trabalhos que vem explorando seu envolvimento na patogênese de doenças, primeiro para compreender seu envolvimento nas doenças sendo um fator de proteção ou não bem como para explorar esta molécula como alvo terapêutico. Portanto, este trabalho fornece uma visão detalhada dos aspectos bioquímicos e funcionais da MBL bem como a correlação da deficiência desta lectina com algumas doenças.

**PALAVRAS-CHAVE:** Lectina de ligação a manose; Sistema imune; MBL

**ABSTRACT:** The Mannose binding lectin (MBL) is a protein of the innate immune system, which performs various functions as opsonization, activation of the complement system, removal of apoptotic cells and modulation of the inflammatory response through interaction with cells cytokine production. People with disabilities this lectin, have low serum levels. However, it is still controversial whether this deficiency makes the affected individuals more prone to infection or not. Being the MBL a component of the immune system and a variety of functions with regard to defense mechanisms, it is important to discuss the work that has been exploring your involvement in the pathogenesis of disease, first to understand your involvement in diseases being a protective factor or not as well as to explore this molecule as a therapeutic target.

Therefore, this paper provides a detailed overview of the biochemical and functional aspects of the MBL as well as the correlation of this lectin deficiency with some diseases.

**KEYWORDS:** Mannose Binding Lectin; Immune System; MBL

## 1 | INTRODUÇÃO

A lectina ligante de manose (MBL) é uma proteína do sistema imune inato, que desempenha diversas funções como opsonização, ativação do sistema complemento, remoção de células apoptóticas e modulação da resposta inflamatória por meio de interação com células produtoras de citocinas.

No contexto da opsonização a MBL desempenha importante papel fisiológico na função de molécula padrão de reconhecimento de estruturas associadas a patógenos ligando-se a estes e facilitando a sua fagocitose o que ativa o macrófago e leva à maior eliminação do vírus atuando desta forma como opsonina. A ativação do sistema complemento se dá pela via das lectinas por meio da interação com serino proteases associadas à MBL (MASPs ou Mannose Associated Serino Protease).

A remoção de células apoptóticas e necrosadas contribui no controle do auto estímulo evitando a quebra da tolerância contra o próprio organismo e, portanto, o controle na produção de autoanticorpos. A modulação da resposta inflamatória mostrou ser dependente da concentração sérica da MBL, com valores mais baixos da proteína levando a uma produção de citocinas pró-inflamatórias pelos fagócitos enquanto que níveis normais ou aumentados levam a uma produção compensatória de citocinas anti-inflamatórias.

É uma proteína que é sintetizada principalmente pelo fígado e que tem seus níveis alterados principalmente por polimorfismos genéticos no gene que a codifica, o MBL2. Pessoas com a deficiência desta lectina, possuem baixos níveis séricos. Entretanto, ainda é controverso se esta deficiência torna os indivíduos afetados mais propensos a infecções ou não.

Sendo a MBL um componente do sistema imune e exercendo uma variedade de funções no que diz respeito aos mecanismos de defesa, torna-se importante discutir os trabalhos que vem explorando seu envolvimento na patogênese de doenças, primeiro para compreender seu envolvimento nas doenças sendo um fator de proteção ou não bem como para explorar esta molécula como alvo terapêutico. Portanto, este trabalho fornece uma visão detalhada dos aspectos bioquímicos e funcionais da MBL bem como correlação da deficiência desta lectina com algumas doenças.

## 2 | IMUNIDADE: ASPECTOS GERAIS

A imunidade inata é a linha de defesa inicial, que protege o hospedeiro de patógenos invasores e de componentes próprios alterados em decorrência de diversas

causas, como a infecção. É representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, células especializadas e moléculas solúveis, presentes em todos os indivíduos, independentemente de contato prévio com imunógenos ou patógenos, e não se altera qualitativa ou quantitativamente após o contato. A proteção imune inata bem-sucedida requer uma rede orquestrada de fatores celulares e humorais, que reconhecem e eliminam os patógenos (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003).

As células e moléculas efetoras deste sistema incluem respectivamente as células imunes inatas, tais como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural *Killer* e as proteínas solúveis, tais como citocinas, quimiocinas, proteínas do sistema complemento, fatores da coagulação, e receptores solúveis de reconhecimento de padrão (RRP) (TAKAHASHI, 2011). Além disso, o sistema imune inato também é capaz de ativar as respostas imunes adaptativas apropriadas (PASARE; MEDZHITOV, 2004).

Os principais mecanismos efetores desse sistema incluem fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complemento, síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas. Esses mecanismos são ativados por estímulos específicos, representados por estruturas moleculares de ocorrência ubíqua em micro-organismos, mas que não ocorrem na espécie humana (TAKAHASHI, 2011).

Moléculas tais como lipopolissacarídeos, resíduos de manose e ácidos teicóicos, comumente encontradas na superfície de patógenos, constituem Padrões Moleculares Associados a Patógenos ou *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) e ativam a resposta imune inata por interação com diferentes receptores conhecidos como RRP dos quais a MBL faz parte. Alguns RRP estão ancorados na superfície da célula, como o *Toll Like Receptor* e o receptor do tipo *Scavenger*, e outros são solúveis, como é o caso da MBL. Outros receptores presentes em fagócitos, com importante papel na resposta imune, são aqueles para frações do complemento, citocinas, interleucinas e imunoglobulinas (Ig) (tipo FcγR) (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003).

A resposta imune adquirida depende da ativação de suas células especializadas, os linfócitos, e das moléculas solúveis por eles produzidas, os anticorpos e as citocinas. As principais características da resposta adquirida são: especificidade e diversidade de reconhecimento, memória, resposta específica, autolimitação e tolerância a componentes do próprio organismo. Embora as principais células envolvidas na resposta imune adquirida sejam os linfócitos, as células apresentadoras de antígenos desempenham papel fundamental em sua ativação, apresentando antígenos associados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal para os linfócitos T (DELVES; ROITT, 2000).

Os linfócitos são divididos em B e T. os linfócitos B produzem os anticorpos que irão atuar contra os patógenos extracelulares. Os linfócitos T são subdivididos em duas populações, TCD4<sup>+</sup> (ou Th – T *Helper*) e TCD8<sup>+</sup>. As células TCD4<sup>+</sup> ou Th são ainda subdivididas em duas populações, Th1 e Th2. Quando uma célula Th0 ou virgem

é exposta a interleucina 4 (IL-4) ela se diferencia para Th2, já quando a célula Th0 é exposta a interleucina 12 (IL-12), haverá diferenciação para Th1 (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2003).

O que determinará a citocina produzida, se IL-4 ou IL-12, dependerá do antígeno, que por sua vez, induzirá o macrófago a ter um determinado tipo de resposta que levará à produção de uma destas citocinas. A principal função das duas subpopulações de Th é a produção de citocinas. As células Th1 produzem um perfil de citocinas próinflamatórias para destruir os patógenos intracelulares. Já as células Th2 têm como alvo patógenos extracelulares. As células Th1 e Th2 influenciam-se mutuamente e de forma antagônica (ESPADA-MURAO; MORITA, 2011).

Quando um agente estranho ao corpo é detectado pelo sistema imune, este irá ser ativado e atuará no sentido de remover a ameaça. Porém, para que a homeostase seja mantida, são necessários mecanismos paralelos que impeçam uma ativação demasiada afim de que não haja dano ao hospedeiro, sendo desta forma mantido o equilíbrio entre proteção e dano. Um importante mecanismo de regulação é feito pelas citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 que possui um papel crucial na prevenção de patologias inflamatórias e autoimunes. Esta citocina é produzida por varias células do sistema inato e adquirido, incluindo as células Th2 e T regulatórias (MOORE et al., 2001; HAWRYLOWICZ; O’GARRA, 2005; O’GARRA et al., 2008; SARAIVA; O’GARRA, 2010).

### **3 | ASPECTOS BIOQUÍMICOS DA LECTINA LIGANTE DE MANOSE (MBL)**

A MBL é um receptor padrão de reconhecimento de patógenos, que pertence à família das colectinas cujos membros apresentam domínios semelhantes ao colágeno (que é capaz de ativar o sistema complemento e promover a fagocitose) e domínios de lectina (HOLMSKOV; THIEL; JENSENIUS, 2003). É uma colectina solúvel tipo C (Ca<sup>++</sup> dependente), em que o cálcio contribui para a manutenção estrutural do domínio de ligação a carboidrato que é essencial para assegurar sua atividade biológica. É uma proteína sintetizada principalmente no fígado, sendo uma glicoproteína plasmática não enzimática, do tipo não imunoglobulina, de fase aguda que combate infecções (FUCHS et al., 2010).

A unidade estrutural básica da molécula da MBL é o monômero formado por três cadeias polipeptídicas homólogas de 32 kD (Kilodáltons) cada. Cada cadeia polipeptídica é composta por uma região N-terminal rica em cisteína, uma região semelhante ao colágeno, uma região hidrofóbica chamada de pescoço alfa-helicoidal e um domínio de reconhecimento de carboidratos (DRC) (TURNER, 2003).

As três cadeias interagem através de suas regiões colagenosas formando uma tripla hélice (TURNER, 2003). O trímero é estabilizado por interações hidrofóbicas e pontes dissulfeto entre as regiões N-terminais ricas em cisteína de cada cadeia

(HOLMSKOV; THIEL; JENSENIUS, 2003) as quais se associam em oligômeros de duas a seis subunidades (hexâmeros) formando uma estrutura quaternária com a aparência de um “buquê de tulipas” (Figura 1).

A região hidrofóbica de cada cadeia polipeptídica adota uma forma espiralada e os domínios de reconhecimento de carboidratos apresentam características de proteínas globulares. A estrutura tridimensional da MBL é similar à do componente C1q do sistema complemento (HOLMSKOV; THIEL; JENSENIUS, 2003). No soro, observa-se uma variedade de estruturas oligoméricas (dímeros, trímeros, tetrâmeros, pentâmeros e hexâmeros), sendo que os oligômeros de maior peso molecular parecem desempenhar um papel biológico mais eficiente (IP et al., 2009). Em coelhos e humanos a MBL apresenta-se principalmente sob a forma de trímeros, tetrâmeros e pentâmeros (TURNER, 1996).

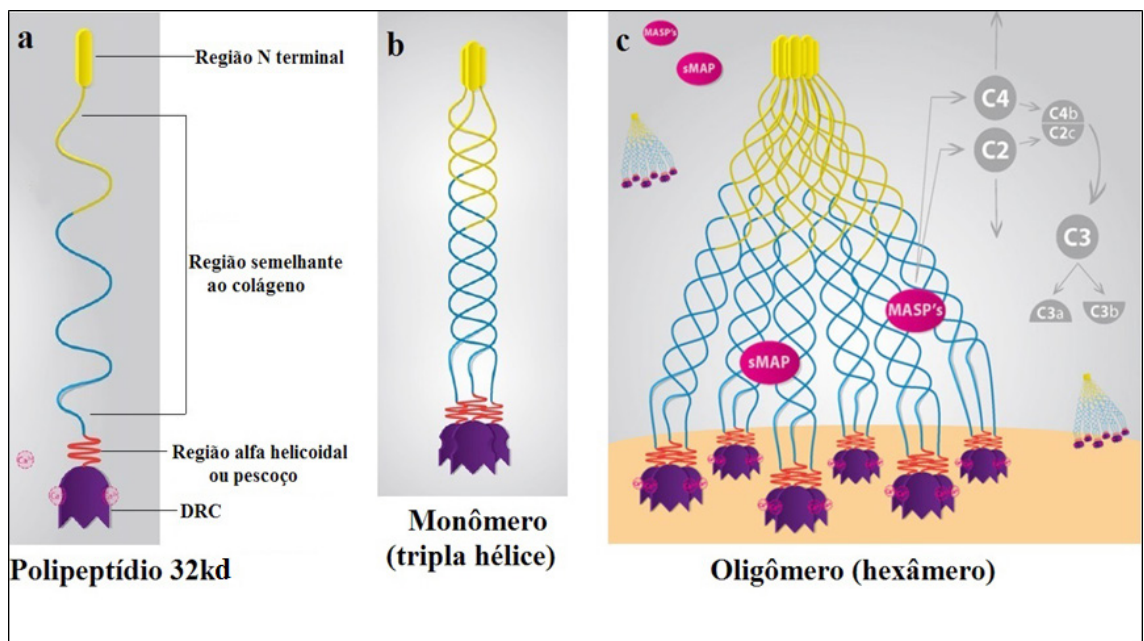


Figura 1. **Estrutura da MBL.** A. O polipeptídeo é constituído por quatro domínios, incluindo uma região N-terminal rico em cisteína, uma região semelhante ao colágeno, uma região de alfa-hélice denominada pescoço e um domínio de reconhecimento de carboidratos, o DRC. B. Três cadeias polipeptídicas formam o monômero da MBL. C. Através da oligomerização chega-se às formas funcionais da molécula. O hexâmero mostrado interage com as serino-proteases no processo de ativação do sistema complemento.

Fonte: GARRED et al., 2006.

A região N-terminal rica em cisteína possui 21 aminoácidos e está envolvida na oligomerização da molécula pela formação de pontes dissulfeto intra e inter cadeia que estabilizam a molécula. A região semelhante ao colágeno contém 50 aminoácidos e consiste de vinte repetições *em tandem* do motivo Glicina-Xaa-Yaa (exceto a repetição 8 que consiste somente de glicina-glutamina) responsável pela longa haste da molécula, onde X e Y podem ser quaisquer aminoácidos. Esta região é a que interage com os fagócitos e com as MASPs (WALLIS et al., 2004).

O domínio alfa-helicoidal hidrofóbico composto por 30 aminoácidos, também chamado de pescoço, é responsável pela inicialização da oligomerização. A região C



terminal que contém o DRC é formada por 188 aminoácidos e é a que reconhece os resíduos de açúcar (GARRED et al., 2006).

Por meio do seu DRC, a MBL reconhece os padrões moleculares que estão presentes em bactérias, vírus e protozoários ou epítomos expostos em células apoptóticas e em células e tecidos lesionados (TAKAHASHI; EZEKOWITZ, 2005; TAKAHASHI et al., 2006), além de fosfolípidios, com alta afinidade para fosfatidilinositol e fosfatidilcolina (KILPATRICK, 1998) e ácidos nucleicos (PALANIYAR; NADESALINGAM; CLARK, 2004). Estes padrões moleculares incluem os resíduos de açúcar de D-manose, L-fucose e N-acetil-glicosamina. O arranjo repetitivo ou os padrões de açúcares encontrados na superfície dos micro-organismos constituem alvos para a ligação da MBL (TAKAHASHI; EZEKOWITZ, 2005; TAKAHASHI et al., 2006; FRASER; TENNER, 2008).

Estudos mostram que aminoácidos altamente conservados nas alças peptídicas externas dos DRCs formam pontes coordenadas com cálcio e os grupos hidroxilas 3 e 4 nos resíduos de açúcares aos quais a MBL se liga. A distância entre os três domínios lectina é cerca de  $45\text{\AA}$ , o que torna inviável a ligação a uma molécula simples de manose e favorece tal interação com padrões repetitivos de açúcares (WEIS; DRICKAMER, 1994). Embora a afinidade de cada interação lectina-açúcar seja de apenas  $10^{-3}\text{M}$ , a oligomerização da MBL permite uma ávida ligação aos carboidratos, dada pela presença de múltiplos sítios que se ligam simultaneamente. Formas de MBL com menor grau de oligomerização ligam-se menos avidamente aos açúcares, além de apresentarem falhas na ativação do complemento (CHEN; WALLIS, 2001).

Já que pode ligar-se a vários açúcares, a MBL atua efetivamente como um anticorpo universal. Muitos destes açúcares não estão normalmente expostos em superfícies celulares de mamíferos em padrões reconhecíveis pelos DRCs dos multímeros de MBL, o que dificulta a interação com estruturas próprias pela MBL e favorece a interação mais apropriada com superfícies celulares microbianas (TURNER, 1996).

A MBL é sintetizada principalmente pelos hepatócitos, porém estudos em camundongos demonstraram que esta proteína também pode ser sintetizada em outros órgãos como: cérebro, baço, rins e coração (DUMESTRE-PERARD et al., 2002).

MBL é considerada uma proteína de fase aguda, seus níveis aumentam durante uma inflamação cerca de 1,5 a 3 vezes (PETERSEN; THIEL; JENSENIUS, 2001). Sua concentração sérica considerada normal varia bastante indo de  $100\text{ng/mL}$  a  $10.000\text{ng/mL}$  (TURNER; HAMVAS, 2000) e essa variação depende em grande parte de fatores genéticos, principalmente SNPs do gene que codifica a MBL. Porém, valores abaixo de  $100\text{ng/mL}$ , já caracterizam deficiência de MBL (GARRED et al., 2006; VASCONCELOS et al., 2011).

## 4 | ASPECTOS FUNCIONAIS DA MBL E CORRELAÇÃO COM DOENÇAS

Com múltiplos DRCs em sua estrutura, a MBL é capaz de ligar-se a grupamentos de açúcares dispostos na superfície de uma grande variedade de micro-organismos. A MBL promove opsonização e fagocitose, independentes de ativação do complemento. Suas estruturas semelhantes ao colágeno são ligantes para receptores de colectinas presentes nos fagócitos, atuando diretamente como opsonina e ativando a fagocitose (HOLMSKOV et al., 1994; DOMMETT; KLEIN; TURNER, 2006; WANG et al., 2011).

Embora o mecanismo desta função não tenha sido exatamente elucidado, presume-se que há a interação com receptores específicos para colectinas como cC1qR/calreticulina (MALHOTRA et al., 1990), C1qRp (TENNER; ROBINSON; EZEKOWITZ, 1995) e CR1 (KLICKSTEIN et al., 1997; GHIRAN et al., 2000), expressos na superfície de células fagocíticas. Entretanto, é possível que a MBL esteja meramente favorecendo a fagocitose pelo reconhecimento de anticorpos e complemento pelos fagócitos (CARVALHO et al., 2007).

A ativação do sistema complemento é propriedade dos oligômeros de MBL de alto peso molecular sendo a eficiência da ativação do complemento correlacionada com o grau de oligomerização da proteína (KILPATRICK, 2002). A ativação do sistema complemento mediada por MBL representa a terceira via de ativação do complemento (via das lectinas), que é distinta das outras duas vias, a clássica e a alternativa (TURNER, 2003).

A família de serino proteases associadas à MBL é constituída pelas MASP-1, MASP-2 e MASP-3 (MATSUSHITA; FUJITA, 1992; THIEL et al., 1997; DAHL et al., 2001), que juntamente com a forma truncada da versão da MASP-2, gera a MAp19 (STOVER et al., 1999; TAKAHASHI et al., 1999) que pode estar associada à MBL. No entanto, várias evidências sugerem que a MASP-2 é a proteína mais importante na ativação do complemento (THIEL et al., 1997). Cerca de 5 a 10% da MASP-1, MASP-2 e sMAP estão complexadas com a MBL no soro (THIEL et al., 2000). A interação da lectina com as serino proteases se dá pelo domínio semelhante ao colágeno da MBL (IP et al., 2004; SELANDER et al., 2006).

Ao se ligar aos resíduos de carboidratos expressos superfície de um determinado patógeno por meio de seu DRC de uma maneira  $Ca^{++}$  dependente, a MBL sofre mudança conformacional ativando as MASPs. Após a ligação da MBL, ocorre ativação da MASP-2, que expressa uma atividade enzimática idêntica a C1 esterase, a qual realiza a clivagem sequencial dos componentes C2 e C4 do complemento (MOLLER-KRISTENSEN et al., 2007). O fragmento gerado C4b liga-se covalentemente à superfície do patógeno e interage, subsequentemente, com o componente C2a. O complexo formado C4b2a expressa atividade enzimática da C3 convertase, a qual é diferente da C3 convertase das duas outras vias de ativação do complemento. Assim, ocorre a liberação do fragmento opsônico C3b, que leva à amplificação da cascata do sistema complemento. Essa importante função explica o motivo da deficiência de MBL

ter sido primeiramente identificada em associação com a deficiência na opsonização de agentes patogênicos em crianças com repetidas infecções (TURNER, 2003). Ao final da cascata será formado o completo de ataque à membrana C5C9 que levará à lise do micro-organismo.

Sabe-se também que a MBL exerce influência na modulação da resposta inflamatória (TAKAHASHI et al., 2006), estimulando a liberação de citocinas por monócitos de maneira dose-dependente (JACK et al, 2001; KILPATRICK, 2002b). Dados experimentais estão provando que o efeito da MBL na produção de citocinas é dependente de suas concentrações. Em um modelo *ex vivo*, a adição de MBL no sangue de doadores deficientes desta lectina influenciou a produção de citocinas inflamatórias tais como o TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 derivadas dos monócitos. A adição de concentrações elevadas de MBL (> 6  $\mu\text{g/mL}$ ) reduziu profundamente a produção das citocinas inflamatórias dos monócitos em resposta a *Neisseria meningitidis*, enquanto que concentrações mais baixas de MBL aumentaram a produção de IL-6 e IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  (JACK et al., 2001).

Existe um equilíbrio entre o padrão de produção de citocinas pró- inflamatórias em resposta a um estímulo inicial e uma resposta compensatória anti-inflamatória com o aumento na concentração da MBL. A supressão de citocinas pró-inflamatórias provavelmente estaria ocorrendo devido a MBL estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (SPRONG et al., 2004).

Nadesalingam e colaboradores (2005) estimularam monócitos humanos com antígeno peptidoglicano (PGN) (principal componente da parede celular de bactérias Gram positivas) e encontraram que havia um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias em resposta ao PGN. Quando era adicionada MBL humana (nativa ou recombinante), esta se ligou por meio do seu DRC aos resíduos de açúcares presentes no PGN, e causou inibição da produção das citocinas pró-inflamatórias induzidas pelo PGN enquanto aumentou a produção de quimiocinas pelos macrófagos. Estes resultados, segundo os autores, sugerem que a MBL pode diminuir a inflamação mediada por macrófagos na medida em que leva a um aumento no recrutamento de fagócitos.

Fraser e colaboradores (2006) incubaram monócitos com C1q ou MBL e em seguida adicionaram lipopolissacarídeo (LPS). Em seguida, acrescentaram eritrócitos de carneiro revestidos com IgG. Avaliaram assim a fagocitose destes monócitos e viram que estava aumentada devido à atuação da MBL e de C1q como opsoninas. Além disso, extraíram o RNA mensageiro (mRNA) destes monócitos 2 horas após a incubação com LPS e viram que as lectinas suprimiram a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumento da produção de citocina anti-inflamatória, uma vez que os níveis de mRNA de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  estavam reduzidos e os de IL-10 estavam aumentados em comparação ao grupo controle.

Trabalhos demonstraram que a MBL atua no reconhecimento e remoção de células apoptóticas T e neutrófilos polimorfonucleares por meio de seu DRC evitando



desta forma o desenvolvimento de autoimunidade, uma vez que componentes intracelulares liberados pela desintegração celular durante o processo da apoptose, poderiam levar à quebra de tolerância (NAUTA et al., 2003a; NAUTA et al., 2003b). Neste processo ocorre a ligação da região colagenosa da MBL ao complexo calreticulina/CD-91(receptor de  $\alpha$ 2-macroglobulina) na superfície dos fagócitos que estimula a ingestão das células apoptóticas por macropinocitose (TURNER, 2003; PAGH et al., 2008). Para que a fagocitose aconteça é necessário não só que a MBL se ligue às células apoptóticas, mas também que a lectina seja reconhecida pelo fagócito através do complexo calreticulina/CD91. A figura 2 resume as principais funções da MBL (TURNER, 2003; PAGH et al., 2008).

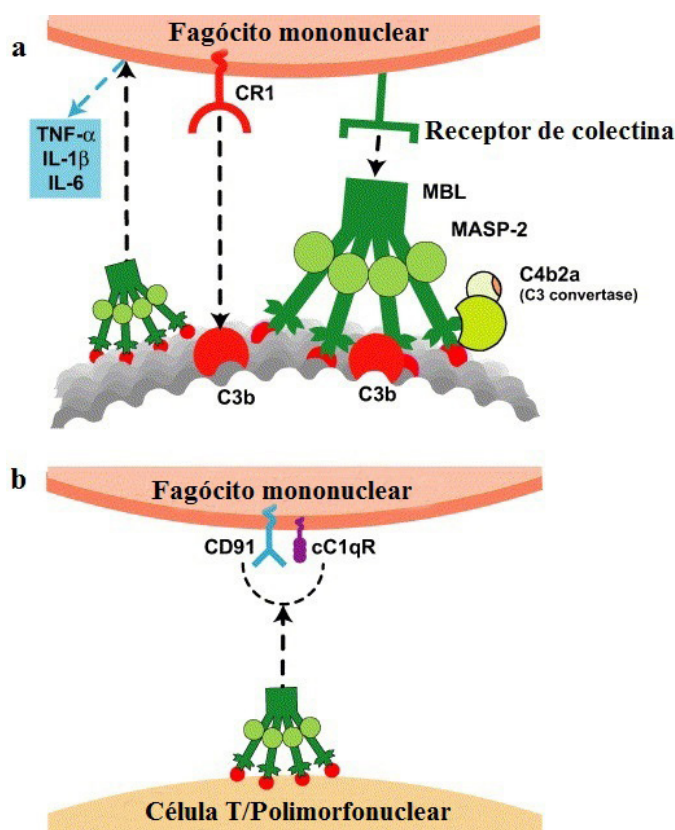


Figura 2. **Funções da MBL.** (a) MBL ligada a superfícies microbianas é capaz de promover opsonofagocitose por dois mecanismos. O mais importante é provavelmente a ativação do sistema do complemento pela via das lectinas. Este é mediado pela MASP-2 e conduz à criação da C3 convertase(C4b2a) que cliva C3 e gera múltiplos fragmentos C3b que se ligam covalentemente à superfície do organismo. Tais fragmentos são reconhecidos pelo receptor de CR1 (CD35) do fagócito. A MBL também é capaz de promover a inflamação através da modulação da liberação de citocinas a partir de monócitos de maneira dose-dependente. (b) Um papel para a MBL em apoptose também foi proposto (OGDEN et al., 2001). A colectina foi mostrada por se ligar às células T apoptóticas e neutrófilos polimorfonucleares através dos DRCs. A subsequente captação por fagócitos mononucleares requer reconhecimento da região colagenosa por cC1qR (calreticulina) em associação com CD91 (o receptor  $\alpha$ 2-macroglobulina).

Fonte: TURNER, 2003 com adaptações.

Várias pesquisas têm relatado a relação do sistema complemento, particularmente da MBL, com a cascata da coagulação. Segundo Takahashi e colaboradores (2011) a MBL e as MASPs 1/3 juntas podem mediar atividades semelhantes à de fatores

de coagulação, incluindo atividades semelhantes à trombina (Figura 3). Seu estudo em camundongos com deficiência de MBL demonstrou, pela primeira vez, evidências *in vivo* de que as moléculas MBL e MASP 1/3 estão envolvidas com a hemostasia seguida de injúria. Camundongos geneticamente nulos de MBL e MASP tiveram tempo de sangramento prolongado após laceração da cauda. O envolvimento da MBL na apresentação deste fenótipo foi confirmado, uma vez que a reposição de MBL exógena nestes animais reduziu o tempo de sangramento ficando próximo ao dos animais sem a alteração genética. O fluxo sanguíneo foi cessado após quinze minutos nos animais normais, enquanto que nos animais nulos de MBL continuou fluindo mesmo após trinta minutos (TAKAHASHI et al., 2011). Estes resultados ratificam relatos anteriores baseados em estudos *in vitro* usando MASPs recombinantes, os quais mostraram que as MASPs junto com MBL ativam a coagulação por meio de atividade semelhante à trombina que catalisa a formação do coágulo de fibrina (GULLA et al., 2010; ENDO et al., 2010).

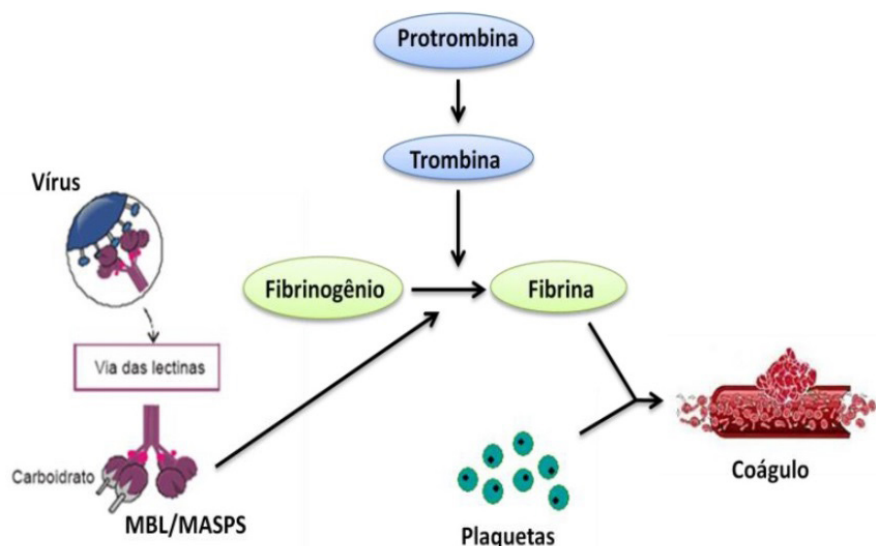


Figura 3. **Atividade semelhante à trombina do complexo MBL-MASPs.** Diagrama atualizado da conversão de fibrinogênio à fibrina demonstrando o papel dos complexos MBL-MASPs na coagulação.

Fonte: TAKAHASHI et al., 2011 com adaptações.

Um delicado equilíbrio entre a atividade pró-coagulante e anticoagulante mantém a fluidez do sangue. O rompimento deste equilíbrio leva a coagulopatias, incluindo Coagulação Intravascular Disseminada (CID), condição na qual ocorre simultaneamente coagulação e sangramento, uma situação associada com falhas orgânicas múltiplas, mau prognóstico, alta mortalidade, sendo tipicamente diagnosticada por Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) e Tempo de Protrombina com Atividade Enzimática (TPAE) aumentados. Uma das causas de CID é a septicemia (DHAINAUT et al., 2005). Usando camundongos deficientes de MBL e com bacteremia por *S. aureus*, Takahashi e colaboradores (2011) relataram um TTPa alterado quando a contagem de bactérias foi similar a dos animais selvagens para MBL. Os autores sugeriram que

a deficiência da proteína foi associada com o desenvolvimento de CID durante a fase inicial da bacteremia por *S. aureus* e que esta deficiência pode ser um fator de risco para desenvolvimento de CID durante uma infecção.

Em 1989, Super e colaboradores observaram que a deficiência de MBL no soro de humanos era a base para o defeito na opsonização de micro-organismos. Dois anos depois, Turner e colaboradores (1991) demonstraram que baixas concentrações da proteína estavam associadas a infecções recorrentes na infância. A partir daí uma grande variedade de doenças tem sido associada às variantes alélicas do éxon 1 que são associadas a baixos níveis séricos da proteína, tais como a suscetibilidade aumentada para infecções bacterianas e virais (EISEN; MICHINTON, 2003; FIGUEIREDO et al., 2016), para a aterosclerose (VENGEN et al., 2012), para tumores (FISCH et al., 2011), para abortos espontâneos (CHRISTIANSEN et al., 2009) e para desenvolvimento de autoimunidade (TSUTSUMI; TAKAHASHI; SUMIDA, 2005). Neste contexto, Dahl e colaboradores (2004) ressaltaram aspectos de morbidade e mortalidade associados à deficiência de MBL.

Por outro lado, tem-se demonstrado também que as mesmas variantes alélicas do éxon 1 que estão associadas a baixos níveis séricos da proteína tem sido associadas com proteção para infecções por organismos intracelulares como a leishmaniose visceral (ALONSO, 2007), a tuberculose (SØBORG et al., 2003) e lepra (DE MESSIAS-REASON et al., 2007) que utilizam a opsonização por C3 e seu receptor (CR1) para entrar na célula do hospedeiro. Assim, mecanismos que diminuem a ativação do complemento podem dificultar a entrada e a consequente disseminação desses patógenos nas células (BONAR; CHMIELA; ROZALSKA, 2004). Há evidências de que a MBL possui papel complexo no desenvolvimento de várias doenças, sendo a deficiência desta colectinas geralmente associada à proteção/susceptibilidade a infecções (IP et al., 2009; TAKAHASHI et al., 2011; FIGUEIREDO et al., 2016).

Convincentes estudos clínicos têm associado a deficiência de MBL com susceptibilidade aumentada a infecções (TAKAHASHI; EZEKOWITZ, 2005; DARMAWAN et al., 2018). Estudos de doenças em modelo animal confirmaram que camundongos nulos de MBL são susceptíveis a certas infecções, incluindo *Staphylococcus aureus* (MOLLER-KRISTENSEN et al., 2006).

Os autores perceberam que a infecção era resultado da deficiência de MBL, pois a reposição com MBL recombinante nestes animais inverteu o fenótipo da doença (SHI et al., 2004; MOLLER-KRISTENSEN et al., 2006). A infecção surge como resultado de uma bacteremia resultante de reduzida morte opsonofagocítica destes micro-organismos e também de uma reduzida ativação do sistema complemento pela via das lectinas (SHI et al., 2004; MOLLER-KRISTENSEN et al., 2006).

Em 2005, Thio e colaboradores publicaram resultados de um estudo com 527 pacientes que obtiveram recuperação da hepatite B ou então que persistiram com a infecção. Os indivíduos com genótipos relacionados com altos níveis de MBL estavam associados com a cura natural da infecção, enquanto que aqueles correlacionados

com baixos níveis da proteína estavam associados com a persistência do vírus.

Da Silva e colaboradores (2011) analisaram o papel da MBL na susceptibilidade à infecção pelo HIV-1 analisando polimorfismos na região promotora e éxon 1 do *MBL2* em pacientes oriundos do sudeste brasileiro infectados com o HIV-1 e indivíduos controle não infectados. As análises foram feitas dividindo os pacientes de acordo com a origem étnica. Entre os indivíduos infectados com o HIV-1 houve uma maior frequência dos haplótipos associados a baixos níveis de MBL em relação aos controles, sendo mais frequentes estes haplótipos nos euro-derivados, sugerindo um potencial papel para a MBL na susceptibilidade à infecção pelo HIV neste grupo étnico brasileiro.

Assim, dada a variedade de funções exercida por esta lectina no que diz respeito aos mecanismos de defesa, torna-se importante discutir os trabalhos que vem explorando seu envolvimento na patogênese de doenças, primeiro para compreender as doenças e segundo para explorar esta molécula como alvo terapêutico.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. Propriedades gerais das respostas imunes. In: **Imunologia Celular e Molecular**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003. p.3-16.

ALONSO, D. P.; FERREIRA A. F.; RIBOLLA, P. E. *et al.* Genotypes of the mannan-binding lectin gene and susceptibility to visceral leishmaniasis and clinical complications. *J Infect Dis*, v. 195, n. 8, p. 1212–7, 2007.

BONAR, A.; CHMIELA, M.; ROZALSKA, B. Level of mannose-binding lectin (MBL) in patients with tuberculosis. **Pneumonologia Polska**, v. 72, n. 5 e 6, p. 201-205, 2004.

CARVALHO, A. G.; UTIYAMA, S. R. R.; KOTZE, L. M. S. *et al.* Lectina ligante de manose (MBL): características biológicas e associação com doenças. **Rev. bras. alerg. imunopatol**, v. 30, n. 5, p. 187-193, 2007.

CHEN, C. B.; WALLIS, R. Stoichiometry of complexes between mannose-binding protein and its associated serine proteases. Defining functional units for complement activation. **J Biol Chem**, v. 276, n. 28, p. 25894-25902, 2001.

CHRISTIANSEN, O. B.; NIELSEN, H. S.; LUND, M. *et al.* Mannose-binding lectin-2 genotypes and recurrent late pregnancy losses. *Hum Reprod*, v. 24, n. 2, p. 291-9, feb 2009.

DAHL, M. R.; THIEL, S.; MATSUSHITA, M. *et al.* MASP-3 and its association with distinct complexes of the mannan-binding lectin complement activation pathway. **Immunity**, v. 15, n. 1, p. 127–35, 2001.

DARMAWAN. A. B. *et al.* The Role of Mannose-Binding Lectin Serum Level in Tubotympanic Chronic Suppurative Otitis Media. *Int J Otolaryngol*. v. 22, 6178159, 2018.

DA SILVA, G. K.; GUIMARÃES, R.; MATTEVI, V. S. *et al.* The role of mannose-binding lectin gene polymorphisms in susceptibility to HIV-1 infection in Southern Brazilian patients. *AIDS*, v. 25, n. 4, p. 411-418, 2011.

DELVES, P. J.; ROITT, D. The Immune System – First of two parts. **N Engl J Med**, v. 343, n. 1, p. 37-50, 2000.

DE MESSIAS-REASON, I. J.; BOLDT, A. B.; MORAES BRAGA, A. C. *et al.* The association between mannan-binding lectin gene polymorphism and clinical leprosy: new insight into an old paradigm. **J Infect Dis**, v. 196, n. 9, p. 1379–85, 2007.

DHAINAUT, J. F.; SHORR, A. F.; MACIAS, W. L., *et al.* Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. **Crit. Care Med**, v. 33, n. 2, p. 341-348, 2005.

DUMESTRE-PERARD, C.; PONARD, D.; ARLAUD, G. J. *et al.* Evaluation and clinical interest of mannan binding lectin function in human plasma. **Mol Immunol**, v. 39, n. 7 e 8, p. 465-73, 2002.

EISEN, D. P.; MICHINTON, R. M. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. **Clin Infect Dis**, v. 37, n. 11, p. 1496-1505, 2003.

ESPADA-MURAO, L. A.; MORITA, K. Dengue and Soluble Mediators of the Innate Immune System. **Tropical Medicine and Health**, v. 39, n.4, p. 53-62, 2011.

ENDO, Y.; NAKAZAWA, N.; IWAKI, D. *et al.* Interactions of ficolin and mannose-binding lectin with fibrinogen/fibrin augment the lectin complement pathway. **J. Innate. Immun**, v. 2, n. 1, p. 33-42, 2010.

FIGUEIREDO, G. G. *et al.* Mannose-binding lectin gene (MBL2) polymorphisms related to the mannose-binding lectin low levels are associated to dengue disease severity. **Human Immunology**, v. 77, p. 571–575, 2016.

FISCH, U.; ZEHNDER, A.; HIRT, A. *et al.* Mannan-binding lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 in children with cancer. **Swiss Med Wkly**, v. 141, p.1-5, 2011.

FRASER, D. A.; BOHLSON, S. S.; JASINSKIENE, N. *et al.* C1q and MBL, components of the innate immune system, influence monocyte cytokine expression., **Journal of Leukocyte Biology**, v. 80, n. 1, p. 107-116, 2006.

FRASER, D. A.; TENNER, A. J. Directing an appropriate immune response: the role of defense colagens and other soluble pattern recognition molecules. **Curr. Drug Targets**, v. 9, n. 2, p.113-122, 2008.

FUCHS, A.; LIN, T. Y.; BEASLEY, D. W. *et al.* Direct complement restriction of flavivirus infection requires glycan recognition by mannose-binding lectin. **Cell Host Microbe**, v. 8, n. 2, p. 186-195, 2010.

GARRED, P.; LARSEN, P.; SEYFARTH, J. *et al.* Mannose-binding lectin and its genetic variants. **Genes and Immunity**, v. 7, n. 2, p. 85-94, 2006.

GHIRAN, I.; BARBASHOV, S. F.; KLICKSTEIN, L. B. *et al.* Complement receptor 1/CD35 is a receptor for mannan-binding lectin. **J Exp Med**, v. 192, n. 12, p. 1797-1807, 2000,

GULLA, K. C.; GUPTA, K. KRARUP, A. *et al.* Activation of mannan-binding lectin-associated serine proteases leads to generation of a fibrin clot. **Immunology**, v. 129, n. 4, p. 482-495, 2010.

HAWRYLOWICZ, C. M.; O’GARRA, A. Potential role of interleukin-10 secreting regulatory T cells in allergy and asthma. **Nature Rev. Immunol**, v. 5, n. 4, p. 271-283 2005.

HOLMSKOV, U.; THIEL, S.; JENSENIUS, J. C. Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. **Annu Rev Immunol**, v. 21, p. 547-78, 2003.

IP, W. K.; TO, Y. F.; CHENG, S. K. *et al.* Serum mannose-binding lectin levels and *mb12* gene polymorphisms in different age and gender groups of southern Chinese adults. **Scandinavian Journal**



of **Immunology**, v. 59, n.3, p. 310-314, Mar. 2004.

IP, W. K.; TAKAHASHI, K.; EZEKOWITZ, R. A. *et al.* Mannose-binding lectin and innate immunity. **Immunol Rev**, v. 230, n. 1, p. 9-21, 2009.

JACK D. L.; READ, R. C.; TENNER, A. J. *et al.* Mannose-binding lectin regulates the inflammatory response of human professional phagocytes to *Neisseria meningitidis* serogroup B. **J. Infect Dis**, v. 184, p. 1152-1162, 2001.

KILPATRICK D.C. Phospholipid-binding activity of human mannan binding lectin. **Immunol.Lett**, v. 61, n. 2 e 3, p. 191-195, 1998.

KILPATRICK D.C. Mannan-binding lectin and its role in innate immunity. **Transfusion Medicine**, v. 12, p.335-351, 2002.

KLICKSTEIN, L. B.; BARBASHOV, S. F.; LIU, T. *et al.* A Complement receptor type 1 (CR1, CD35) is a receptor for C1q. **Immunity**, v. 7, p.345-355, 1997.

MOLLER-KRISTENSEN, M.; THIEL, S.; SJÖHOLM, A. *et al.*, Cooperation between MASP-1 and MASP-2 in the generation of C3 convertase through the MBL pathway. **Int. Immunol**, v. 19, n.2, p. 141-149, 2007.

MOORE, K. W.; DE WAAL MALEFYT, R.; COFFMAN, R. L. *et al.* Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. **Annu.Rev. Immunol**, v. 19, p. 683-765, 2001.

NADESALINGAM, J.; DODDS, A. W.; REID, K. B. *et al.* Mannose binding lectin recognizes peptidoglycan via the N-acetyl glucosamine moiety, and inhibits ligand-induced proinflammatory effect and promotes chemokine production by macrophages. **J Immunol**, v. 175, n. 3, p. 1785-94, 2005.

NAUTA, A. J.; DAHA, M. R.; VAN KOOTEN, C. *et al.* Recognition and clearance of apoptotic cells: a role for complement and pentraxins. **Trends Immunol**, v. 24, p. 148-154, 2003a.

NAUTA, A. J.; RAASCHOU-JENSEN, N.; ROOS, A. *et al.* Mannosebinding lectin engagement with late apoptotic and necrotic cells. **Eur.J. Immunol**, v. 33, p. 2853-2863, 2003b.

OGDEN, C. A.; DECATHELINEAU, A.; HOFFMANN, P. R. *et al.* C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. **J Exper Med**, v. 194, p. 781-795, 2001.

O'GARRA, A.; BARRAT, F. J.; CASTRO, A. G. *et al.* Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. **Immunol. Rev**, v. 223, p. 114-131, 2008.

PAGH, R.; DUUS, K.; LAURSEN, I. *et al.* The chaperone and potential mannan-binding lectin (MBL) co-receptor calreticulin interacts with MBL through the binding site for MBL-associated serine proteases, **FEBS J**, v. 275, n. 3, p. 515-526, 2008.

PALANIYAR, N.; NADESALINGAM, J.; CLARK, H. Nucleic acid is a novel ligand for innate, immune pattern recognition collectins surfactant proteins A and D and mannose-binding lectin. **J Biol Chem**, v. 279, p. 32728-32736, 2004.

PASARE, C.; MEDZHITOV, R. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity. **Microbes Infect**, v. 6, p. 1382-1387, 2004.

PETERSEN, S. V.; THIEL, S.; JENSENIUS, J. C. The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. **Mol Immunol**, v. 38, p. 133-149, 2001.

- SARAIVA, M.; O'GARRA, A. The regulation of IL-10 production by immune cells. **Nat Rev Immunol**, v. 10, n. 3, p.170-81, 2010.
- SELANDER, B.; MARTENSSON, U.; WEINTRAUB, A. *et al.* Mannan-binding lectin activates C3 and the alternative complement pathway without involvement of C2. **J. Clin. Invest**, v. 116, p. 1425-1434, 2006.
- SHI, L.; TAKAHASHI, K.; DUNDEE, J. *et al.* Mannose-binding lectin deficient mice are susceptible to infection with *Staphylococcus aureus*. **J. Exp. Med**, v. 199, p. 1379-1390, 2004.
- SØBORG, C.; MADSEN, H. O.; ANDERSEN, A. B. *et al.* Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis. **J Infect Dis**, v. 188, p. 777-82, 2003.
- SPRONG, T.; JACK, D. L.; KLEIN, N. J. *et al.* Mannose-binding lectin enhances IL-1 and IL-10 induction by nonlipopolisaccharide (LPS) components of *Neisseria meningitidis*. **Cytokine**, v. 28, p. 59-66, 2004.
- SUPER, M.; THIEL, S.; LU, J. *et al.* Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect in opsonisation. **Lancet**, v. 2, p.1236-1239, 1989.
- TAKAHASHI, K.; EZEKOWITZ, R. A. The role of the mannose-binding lectin in innate immunity. **Clin. Infect. Dis**, v. 41, n. 7, p. 440-444, 2005.
- TAKAHASHI, K.; IP, W. E.; MICHELOW, I. C. *et al.* The mannose-binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule. **Current opinion in Immunology**, v. 18, p. 116-23, 2006.
- TAKAHASHI, K. Mannose-binding lectin and the balance between immune protection and complication. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 9, n. 12, p. 1179-1190, 2011.
- TENNER, A. J.; ROBINSON, S. L.; EZEKOWITZ, R. A. B. Mannose-binding protein (MBP) enhances mononuclear phagocyte function via a receptor that contains the 126,000 m(r) component of the C1q receptor. **Immunity**, v. 3, p.485-493, 1995.
- THIEL, S.; PETERSEN, S. V.; VORUP-JENSEN, T. *et al.* Interaction of C1q and mannan-binding lectin (MBL) with C1r, C1s, MBL-associated serine proteases 1 and 2, and the MBL-associated protein MAP19. **J. Immunol**, v. 165, n. 2, p. 878-887, 2000.
- THIO, C. L.; MOSBRUGER, T.; ASTEMBORSKI, J. Mannose-binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection. **Journal of Virology**, v. 79, p. 9192-9196, 2005.
- TURNER, M. W. Deficiency of mannan-binding protein – a new complement deficiency syndrome. **Clin Exp Immunol**, v. 86, p. 53-56, 1991.
- TURNER, M. W. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. **Immunol Today**, v. 17, p. 532-540, 1996.
- TURNER, M. W.; HAMVAS, R. M. Mannose-binding lectin: structure, function, genetics and disease associations. **Rev Immunogenet**, v. 2, p. 305-322, 2000.
- TURNER, M. W. The role of mannose-binding lectin in health and disease. **Mol Immunol**, v. 40, p. 423-429, 2003.
- TSUTSUMI, A.; TAKAHASHI, R.; SUMIDA, T. Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease. **Autoimmun Rev**, v. 4, p. 364-72, 2005.
- VASCONCELOS, L. R. S.; FONSECA, J. P. L.; DO CARMO, R. F. *et al.* Mannose-binding lectin serum

levels in patients with leprosy are influenced by age and MBL2 genotypes. **International Journal of Infectious Diseases**, v.15, p. 551-557, 2011.

VENGEN, I. T.; MADSEN, H. O.; GARRED, P. *et al.* Mannose-binding lectin deficiency is associated with myocardial infarction: the HUNT2 study in Norway. **PLoS One**, v. 7, n. 7, p. 1-7, 2012.

WALLIS, R.; SHAW, J. M.; UITDEHAAG, J. *et al.* Localization of the serine protease-binding sites in the collagen-like domain of mannose-binding protein: indirect effects of naturally occurring mutations on protease binding and activation, **J. Biol. Chem.** v. 279, n. 14, p. 14065-14073, 2004.

WANG, M.; ZHANG, Y.; CHEN, Y. *et al.* Mannan-binding lectin regulates dendritic cell maturation and cytokine production induced by lipopolysaccharide. **BMC Immunology**, v. 12, n. 1, 1-10, 2011.

WEIS, W. I.; DRICKAMER, K. Trimeric structure of a C-type mannose-binding protein. **Structure**, v. 2, p. 1227-1240, 1994.



## **SOBRE OS ORGANIZADORES**

**LAIS DAIENE COSMOSKI** Professora adjunta do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais (CESCAGE), nos cursos de Tecnologia em Radiologia e Bacharelado em Farmácia. Analista clínica no Laboratório do Hospital Geral da Unimed (HGU). Bacharel em Biomedicina pelas Universidades Integradas do Brasil (UniBrasil). Especialista em Circulação Extracorpórea pelo Centro Brasileiro de Ensinos Médicos (Cebramed) Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da UEPG. Possui experiência com o desenvolvimento de pesquisas na área de avaliação clínico/laboratorial de processos fisiopatológicos.

**FABRÍCIO LORENI DA SILVA CERUTTI** Coordenador de Curso do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais (CESCAGE). Professor adjunto do Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico (ILAPEO). Tecnólogo em Radiologia pela Universidade Tecnologia Federal do Paraná (UTFPR). Mestre e doutorando em Engenharia Biomédica pelo programa de Pós Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial (CPGEI) da UTFPR. Possui experiência com o desenvolvimento de pesquisas na área de diagnóstico por imagem, física nuclear, controle de qualidade e simulação computacional.

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-85107-67-3

