

VÍA DE LAS LECTINAS, UNA RUTA DEL COMPLEMENTO EN CONSTRUCCIÓN

Lectin pathway, a complement route under construction

Alexander Ariel Padrón-González¹, Alberto Juan Dorta-Contreras²

RESUMEN

Introducción: El sistema del complemento puede ser activado por tres vías: clásica, alternativa y de las lectinas, esta última en fase de estudio para su completamiento.

Objetivo: Describir hasta donde se ha avanzado en la construcción de la vía de las lectinas, sus iniciadores, activadores, reguladores, cascada enzimática y sus funciones biológicas.

Metodología: Se realizó una revisión sobre el tema en estudio empleando artículos de libre acceso en la base de datos Pubmed y los trabajos publicados por el grupo de trabajo de la Universidad de Goettigen, la Universidad de Aarhus en Dinamarca y el Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL) de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana en los últimos cinco años comprendidos en el período de enero de 2012 a marzo del 2017.

Desarrollo: Los iniciadores de la vía de las lectinas son las moléculas de reconocimiento colectinas y ficolinas circulantes en sangre, que participan en muchos procesos del organismo. Los activadores de esta vía son las MASP 1, 2 presentes como proenzimas; y la MASP 3, MAp 19 y 44 actúan como reguladoras. La cascada enzimática luego del reconocimiento es similar a la ruta clásica.

Conclusiones: Las colectinas y ficolinas inician la vía de las lectinas. Sus activadores son las MASP 1, 2. Los reguladores son la MASP-3, y las MAp 19 y 44. Similar a la clásica en su cascada enzimática. Es la más antigua en la filogenia por eso participa en muchos procesos en el organismo.

Palabras claves: vía de las lectinas, iniciadores, activadores, reguladores, cascada enzimática, funciones biológicas.

ABSTRACT

Introduction. The complement system can be activated in three ways: classical, alternative and lectins, the latter in the study phase for its completion.

Objective. To describe the progress made in the construction of the lectin pathway, its initiators, activators, regulators, enzymatic cascade and its biological functions.

Methods. A review was made on the subject under study using articles of free access in the Pubmed database and the works published by the working group of the University of Goettigen, the University of Aarhus in Denmark and the Central Laboratory of Cefalorraquídeo liquid (LABCEL) of the University of Medical Sciences of Havana in the last five years included in the period from January 2012 to March 2017.

Development. The initiators of the lectin pathway are the collectin recognition molecules and circulating ficolins in blood, which participate in many processes of the organism. The activators of this pathway are MASP 1, 2 present as proenzymes; and MASP 3, MAp 19 and 44 act as regulators. The enzymatic cascade after recognition is similar to the classical route.

Conclusions. Collectins and ficolines initiate the lectin pathway. Its activators are MASP 1, 2. The regulators are MASP-3, and MAp 19 and 44. Similar to the classic in its enzymatic cascade. It is the oldest in phylogeny so it participates in many processes in the body.

Key words: lectins pathway, initiators, activators, regulators, enzymatic cascade, biological functions.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(1):5-12

INTRODUCCIÓN

En el siglo XIX Erlich y Morgenroth identificaron el complemento¹. Está integrado por más de 60 proteínas zimógenas plasmáticas circulantes y de membrana, sus receptores y reguladores, los que interactúan entre sí con una fina regulación. Luego de activadas secuencialmente, desencadenan una cascada enzimática proteolítica que amplifica sus efectos y puede accionar en la superficie o interior celular, plasma y tejidos²⁻⁴.

Puede iniciarse por tres vías: clásica, alternativa, y de las lectinas (**Figura 1**).

Al activarse una de las vías finalmente todas convergen en la activación y amplificación de la convertasa C3, que activa la convertasa C5 y finalmente se forma el complejo de ataque de membrana (MAC). Sus reguladores pueden estar solubles o adheridos a membranas⁸⁻¹¹.

La clásica se inicia por la unión de la molécula de reconocimiento C1q de antígenos patógenos, complejos antígenos-anticuerpos, y polisacáridos bacterianos. Esta requiere

1. Médico. Residente de Inmunología. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas: "Victoria de Girón". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba. paxander@infomed.sld.cu

2. Licenciado en Bioquímica. Máster en Desarrollo Social. Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Titular. Investigador Titular. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). Facultad de Ciencias Médicas "Miguel Enríquez", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba. adorta@infomed.sld.cu

Correspondencia: Dr. Alexander Ariel Padrón-González. Calle 64 final, Pinar del Río. Cuba. Tel: 488 17926. paxander@infomed.sld.cu

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 30/11/2017 | Aceptado: 15/04/2018

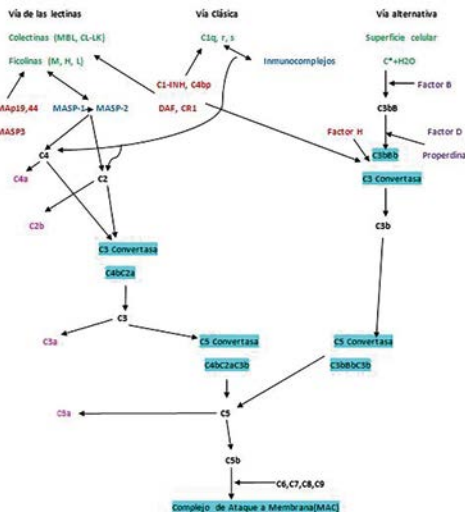


Figura 1. Integración de las 3 vías de activación del complemento. Modificada a partir de Kjaer TR y cols., 2013⁵, Degn SE y cols.⁶ y Sarma JV y Ward PA 2011⁷. Leyenda de colores: iniciadores, color verde; activadores, color azul; inhibidores, color rojo; activadores de vía alternativa, color violeta; inhibidores de las tres vías, color rojo; anafilatoxinas, color rosado. Recuadros azules: elementos comunes de todas las vías.

re de la presencia de inmunoglobulinas por lo que se considera parte de la inmunidad adaptativa¹²⁻¹⁴.

El reconocimiento de antígenos patogénicos de tipo carbohidrato por colectinas y ficolinas asociados a proteínas serinas (MASP-1, MASP-2) activa la vía de las lectinas. La síntesis fundamental de los componentes de esta ruta ocurre en el hígado y actualmente se ha demostrado su síntesis intratecal^{9,11,15}. Actualmente no se conocen totalmente los componentes de esta vía, sus funciones y su ubicación en la cascada enzimática por lo que se dice que se encuentra en construcción y se investiga arduamente en su esclarecimiento.

La vía alternativa al igual que la vía de las lectinas se mantiene activada a bajos niveles y constantemente en las superficies células normales. La alternativa puede empezar con la hidrólisis de C3 (componente plasmático del complemento) y la unión al factor B y D, por la activación de la properdina u otras proteasas como calicreína, por eso se considera que junto a la de las lectinas pertenecen al sistema inmune innato¹⁶.

Las plaquetas activadas, la trombina y algunos factores de la coagulación pueden activar tanto la vía alternativa como la vía de las lectinas a partir de diferentes sitios de la cascada del complemento hasta la convertasa C3 o C5 lo que demuestra el nexo de la cascada de la coagulación y el complemento¹⁷⁻¹⁹.

Inicialmente se creía que su única función del complemento era la lisis celular. Hoy se sabe que elimina estructuras propias alteradas, participa en la inflamación, modula la respuesta inmune innata y adaptativa, mantiene

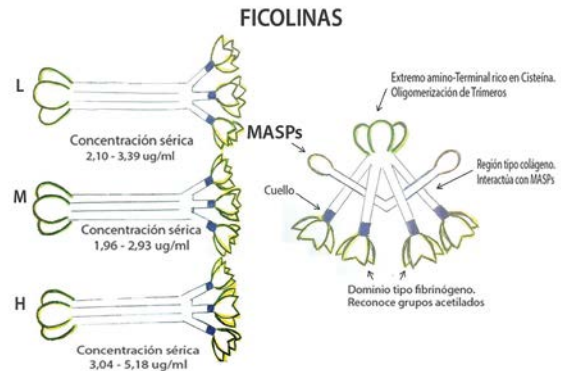


Figura 2. Estructura general de las colectinas. Modificado a partir de Kjaer TR y cols. 2013⁵, Padilla-Docal B y cols. 2009²⁷.

la homeostasis regula procesos durante la organogénesis. Además permite eliminar inmunocomplejos, confiere protección en el sistema nervioso central a partir de su activación intratecal y difusión al líquido cefalorraquídeo, facilita la regeneración y el desarrollo orgánico, acopla las acciones de Linfocitos T y B^{20,21}.

El objetivo de la presente revisión es describir hasta donde se ha avanzado en la construcción de la vía de las lectinas, sus iniciadores, activadores, reguladores, cascada enzimática y sus funciones biológicas.

Para ello se realizó una revisión sobre el tema en estudio empleando artículos de libre acceso en la base de datos PubMed en los últimos cinco años comprendidos en el período de enero de 2012 a marzo del 2017 y de los trabajos publicados en este mismo periodo por el grupo de trabajo de la Universidad de Goettingen, la Universidad de Aarhus en Dinamarca y el Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL) de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Este grupo investiga el papel de la vía de las lectinas en el sistema nervioso central en particular^{15,20,21}.

La activación del complemento por vía de las lectinas es la más recientemente descubierta en relación con la ruta clásica y la alternativa. Todos los elementos que la integran y sus etapas no se han dilucidado completamente. Sus iniciadores son las moléculas de reconocimiento denominadas colectinas (MBL, CL-L1, CL-K1, CL-LK) y ficolinas (M, H y L) circulantes en sangre. En la periferia son producidas en el hígado excepto ficolina-M, que se origina en granulocitos y monocitos, y ficolina-H, que además se forma en células alveolares en los pulmones pero puede sintetizarse de alguna manera en el sistema nervioso central. Esta última afirmación actualmente se encuentra en estudio. Estas forman complejos con dos proteasas séricas aso-

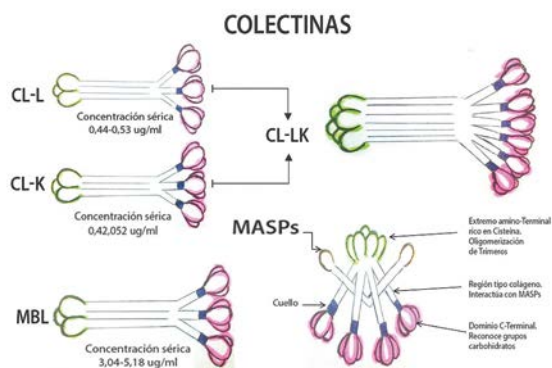


Figura 3. Estructura general de las ficolinas. Realizadas las modificaciones a partir de Beltrame MH 2017³² y Kilpatrick DC, Chalmers JD 2012⁴³.

ciadas a MBL: (MASPs) MASP-1, MASP-2, dos proteínas asociadas a MBL: MAp19(sMAP) y MAp44 (MAP-1) que regulan el proceso junto a MASP-3²²⁻²⁴.

MOLÉCULAS INICIADORAS DE LA VÍA DE LAS LECTINAS

Las colectinas y ficolinas son proteínas similares en la estructura oligomérica en su región amino terminal, y el dominio de tipo colágeno que interactúa con las MASPs. Su diferencia reside en el sitio carboxilo terminal, donde las colectinas tienen un dominio de reconocimiento para diferentes elementos (CRD) de carbohidratos de tipo lectina C (dependiente de calcio) y las ficolinas uno de tipo fibrinógeno^{25,26} (Figura 2).

Entre sus dominios las colectinas tienen un dominio alfa-helicoidal, reconocen grupos de manosa glicosilados, acetil-N-glucosamina y L-fucosa en superficies celulares con una afinidad variable²⁸.

La lectina de unión a manosa (MBL) fue la primera proteína que se descubrió que podía iniciar la vía de las lectinas, gracias a que su concentración en suero en la fase aguda de los procesos infecciosos se eleva considerablemente y pudo ser cuantificada. Está formada por tres cadenas polipeptídicas asociadas por puentes disulfuros. Las estructuras triméricas aisladas no son funcionales a diferencia de los tetrameros circulantes. Sintetizada principalmente en el hígado como otros reactantes de fase aguda, pero hoy se conoce su síntesis intratecal^{22,29,30}.

La MBL es capaz de unirse con alta afinidad a patrones polisacáridos o glicoconjugados presentes en bacterias (*Pseudomonas*, *Mycobacterium leprae* y *M. tuberculosis*) y

virus (HIV, influenza A) entre otros microorganismo y disminuir su infecciosidad. Usualmente no activa el complemento en tejidos normales³¹⁻³⁵.

Su concentración sérica se estima de 0,59 $\mu\text{g/ml}$ a 3,00 $\mu\text{g/ml}$. La región promotora del gen MBL2 se codifica en el cromosoma 10. Entre sus funciones se encuentra la maduración de células dendríticas y producción de citoquinas²². CL-K1 (colectina del riñón, CL-11 o COLEC 11) descubierta en el 2006 posee una cadena polipeptídica de 34 kDa con puentes disulfuros que estabilizan el trímero. Expresada en los riñones, glándulas suprarrenales e hígado en mayor cuantía. Forma complejos heterodiméricos con la CL-L1 llamados CL-LK. Se une con a antígenos carbohidratados de tipo manosa o fucosa de diferentes microorganismos, virus y estructuras propias alteradas y activa la MBL. Está codificada en el cromosoma 2 sitio 2p25.3. Su nivel medio circulante es de 0,42 a 0,52 $\mu\text{g/ml}$ ³⁶⁻³⁹.

CL-L1 (colectina del hígado, COLEC 10 ó CL-10) está codificada en el gen COLEC 10 en el cromosoma 8 sitio q23-24.1. Su nivel medio sérico es de 0,44 a 0,53 $\mu\text{g/ml}$. Se encuentra circulando con CL-K1 y forma un complejo heteromérico CL-LK que se encuentra verdaderamente soluble, además interactúa en el líquido cefalorraquídeo, se asocia a las MASPs y así activa el complemento al reconocer sus ligandos^{40,41}.

Las ficolinas M (ficolina 1), L (ficolina 2, P35) y H (ficolina 3, antígeno Hakata) son trímeros o multímeros con un tallo en triple hélice y tres cabezas globulares. Las ficolinas 1, 2 y 3 están codificadas por los genes *FCN1*, *FCN2* y *FCN3*, respectivamente. Las estructuras de la 1 y la 2 son semejantes en un 80%, y la 3 solo tiene un 48% de homología con las anteriores. Reconocen N-acetil-D-glucosamina y galactosamina siendo el grupo acetil el motivo de enlace del dominio tipo colágeno^{42,43}.

En las ficolina el dominio fibrinógeno determina la especificidad hacia los patrones moleculares asociados a patógenos y los asociados a daño. Actúan como opsoninas la L y H, la M es un receptor fagocítico, estimulan la secreción de interferón gamma, interleucina 6,17, factor de necrosis tumoral y óxido nítrico por los macrófagos^{42,43} (Figura 3).

Ficolina M expresada en monocitos, granulocitos, plasmocitos, bazo y médula ósea, forma un complejo oligomérico de 250 kDa. Puede estar en las membranas celulares o en el plasma con una concentración de 0.5-1,0 $\mu\text{g/ml}$. Es la única ficolina que se une al ácido siálico de la superficie de bacterias y células del sistema inmune. EL gen *FCN1* está localizado en el cromosoma 9 sitio q34⁴².

Ficolina L expresada en el hígado, pulmones y plasma, en una concentración media de 3-4 $\mu\text{g/ml}$. Su estructura es tetramérica con 4 triples hélices. Reconoce compuestos acetilados de peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipopolisacáridos, y β -(1-3)-d-glucanos de patrones moleculares

asociados a patógenos (virus, bacterias y hongos) y de células apoptóticas. Además se une a elastina, ADN y pentraxinas^{43,44}.

Ficolina H, primera descubierta en los humanos, es el iniciador de la vía de las lectinas más abundante en plasma. Su concentración media es de 19,500 µg/ml. Su cadena polipeptídica de 35 kDa forma subunidades triméricas que se oligomerizan. Sintetizada en hígado y pulmones. Reconoce pocos ligandos acetilados microbianos y virales, pero puede mediar como una opsonina la eliminación de células propias alteradas⁴⁴.

Las ficolinas en general pueden ser sintetizadas en el sistema nervioso central como parte de la activación intratecal del complemento¹⁵.

ACTIVADORES DE LA VÍA DE LAS LECTINAS

Los activadores de esta vía son las MASP (proteasas séricas asociadas a MBL) presentes como proenzimas o zimógenos. En su mayoría son sintetizadas en el hígado aunque puede plantearse su síntesis intratecal, son dímeros dependientes de calcio. Para su activación requiere su dimerización que se produce por la región N-Terminal que es la responsable de la dimerización de MASP y la asociación con las colectinas y ficolinas. La composición de los complejos que forman con las colectinas y ficolinas aún no está bien esclarecido. El gen *MASP1* en el cromosoma 1 en el sitio p27 es donde codifican MASP-1, MASP-3, mientras el gen *MASP2* lo hace en el cromosoma 1 en el sitio q36^{20,21,46}.

La estructura de las MASP se parece a C1r y C1s de la ruta clásica, pues poseen seis dominios: 2 dominios CUB, uno proteico tipo factor de crecimiento epidérmico (EGF), dos proteínas de control o repeticiones consenso cortas, un péptido señal y un dominio serina proteasa. Se plantea que circula en forma de homodímeros por lo dominios CUB1-EGF, lo que posibilitan su unión a la MBL. MASP-1 primero se autoactiva y luego escinde el complejo unido de MASP-2 activándolo, separa la unión de C2 a C4b. Puede generar C3 de manera directa evitando el complejo C4b2a, pero en menor grado. No puede escindir C4^{47,48}.

MASP-2 es incapaz de autoactivarse necesita la acción de MASP-1. Su concentración plasmática es de 0,5 µg/ml. Una vez activada es la única que escinde C4 en C4a (se libera en la fase fluida) y C4b que tiene un grupo tioéster que se une a los grupos hidroxilos o amidas de las superficies microbianas. Después se une C2, este es escindido por C1s o MASP-2 entonces se libera C2b a la fase fluida, mientras que C2a se mantiene junto a C4b. El complejo C4bC2a es la C3-convertasa que puede activar C3 liberando C3a y C3b que se une también por

el grupo tioéster a la superficie microbiana. Tanto C4b como C3b son opsoninas que facilitan la fagocitosis de microorganismos^{48,49}.

REGULADORES DE LA VÍA DE LAS LECTINAS

Las proteínas de las vías de las lectinas que actúan como reguladoras hasta el momento son las MAp44, MAp19 y la MASP-3. En su mayoría son sintetizadas en el hígado. MAp44 y MAp19 tienen alta homología estructural con MASP-1 y MASP-2 y pueden considerarse como proteínas truncadas derivadas de estas. Poseen similar afinidad para MBL y ficolinas.

MAp44 se ha aislado en el músculo esquelético y corazón, se codifica en el mismo sitio que MASP-1 y MASP-3. MAp 19 se codifica en el mismo sitio que MASP-2. Tanto la MAp44 como la MAp19 no poseen actividad enzimática como las MASP ni tienen afinidad por C2 ni C4 por lo que inhiben la generación de la convertasa C3. Dicho en otras palabras, ambas MAp44 y MAp19 son fragmentos no enzimáticos de las MASP^{21,26}.

La MASP-3 identificada en el 2001 puede encontrarse en el colon y cerebro, codifica en el mismo sitio que MASP-1. Hasta hace pocos años se desconocía su función pero ahora en los últimos años se ha visto que compite con la MASP-2 por la unión a MBL lo que impide la activación de C4 por MASP-2. Se encuentra circulando asociada a la ficolina 3 (ficolina H) fundamentalmente. Su concentración en microgramos por ml sérica es de 5,56 a 8,30 y en plasma es de 5,61 a 8,60. Posee 5 dominios compartidos con MASP-1 su diferencia radica en el dominio de serinas proteasas (SP) en el extremo carboxilo terminal que en MASP-3 tiene un rol inhibitorio de la actividad proteolítica del complejo MBL-MASP sobre C4^{21,26}.

Otras formas de regulación de la vía de las lectinas pueden estar dada por la interrelación con las otras vías del complemento. Por ejemplo, el inhibidor C1 y C4bp son reguladores negativos solubles. C1 sintetizado en el hígado y monocitos se une de manera covalente a las MASP-1 y MASP-2 activadas lo que inactiva su actividad proteolítica pero no se une a MASP-3. Por otro lado, el C4bp sintetizado en el hígado se une a C4b y causa la disminución de la convertasa C3^{1,4}.

PASOS O CASCADA DE LA VÍA DE LAS LECTINAS

A diferencia de la vía clásica y de la vía alternativa, la vía de las lectinas aún no ha sido totalmente esclarecida su cascada enzimática. De ahí la importancia de conocer lo que se ha podido avanzar en el conocimiento de esta vía que aunque es la única que actualmente se construye su cascada,

TABLA 1. Asociaciones encontradas en diversas enfermedades y componentes de las vías de las lectinas.

| Componentes de la vía de las lectinas | Enfermedades a la que se asocian |
|---------------------------------------|---|
| MASPs y MAp44 | Enfermedades cerebro- y cardiovasculares, inflamación, trombosis, y factores de riesgo de estas como dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial ⁵³ . |
| MASP-1 y MASP-2 | Degeneración macular; lesión en la perfusión de isquemia cerebral ^{54,55} . |
| MBL | Daño agravado de tejidos luego de lesiones isquémicas cardíacas, cerebrovasculares, aumento en aterosclerosis, isquemia durante daño renal, diabetes mellitus tipo 1, enfermedades autoinmunes e inflamatorias (enfermedad de Crohn), tumores de ovarios, aumento del riesgo de enfermar de meningocelitis ⁵⁶⁻⁶¹ . |
| Ficolinas | Importantes para enfrentar enfermedades virales y bacterianas. La ficolina L aumenta la fagocitosis y la lisis del <i>Trypanosoma cruzi</i> y <i>Leishmaniasis</i> spp. Se reporta que ficolina I elimina células propias modificadas. Por su actividad proinflamatoria pueden correlacionarse con enfermedades reumatológicas ⁶²⁻⁶⁶ . |
| CL-K1 y MASP-3 | Síndrome 3MC (Carnevale, Mingarelli, Malpuech y Michels) ⁶⁷ . |

proviene evolutivamente de los invertebrados como parte de la inmunidad innata. Las dificultades encontradas para su total esclarecimiento se deben en primer lugar a las concentraciones en que se encuentran que están en el orden de los nanogramos⁵⁰.

Las colectinas y ficolinas se encuentran circulando unidas a las MASPs en forma de complejos. Luego del reconocimiento de diferentes carbohidratos en las superficies celulares de microorganismos invasores o glicocáliz aberrante de células apoptóticas, necróticas, malignas, o deprivadas de oxígeno por los dominios moleculares de reconocimiento se inicia la actividad enzimática proteolítica de las MASP lo que desencadena la vía de las lectinas que es similar en sus etapas a la clásica aunque se entronca con la vía clásica a nivel de C4^{23,42,43}.

Las vías de activación del complemento convergen en la escisión proteolítica de C3 en C3a (anafilotoxina) y C3b (opsonina), esta última se une de manera covalente a la superficie celular y se asocia con la convertasa C3 (C4b2a o C3bBb) ensamblando la convertasa C5 que escinde C5 en C5a (anafilotoxina) y C5b (opsonina). C5b opsoniza algunas superficies celulares lo que permite la unión no covalente de los componentes terminales del complemento C6,7,8 y 9 en el MAC. El MAC forma canales en la membrana celular que provocan lisis y muerte de microorganismos. Se generan mediadores inflamatorios C3a y C5a, y las opsoninas aumentan la eliminación de células microbianas, apoptóticas y necróticas^{1,2,17}.

IMPORTANCIA PRÁCTICA EN LA MEDICINA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DE LA VÍA DE LAS LECTINAS

La vía de las lectinas es la más antigua en la filogenia por eso deben participar en muchos procesos fisiopatológicos

del organismo. Esta vía tiene un papel importante en la integridad de los organismos vivos incluyendo a los vertebrados y al hombre. A partir del conocimiento de las propiedades y mecanismos básicos se han podido encontrar algunas relaciones con diversas entidades en el adulto y en neonatos⁵¹.

Hasta el momento las posibles aplicaciones médicas se reducen a asociaciones con diversas entidades. También se han descubierto asociaciones cuando se produce de forma natural la deficiencia de alguno de los componentes de la vía. En el caso de la vía de las lectinas en específico la deficiencia de MBL se correlaciona en la clínica con numerosas enfermedades, pero solo cuando se está en presencia de una inmunodeficiencia de otra causa. Por ejemplo esta inmunodeficiencia es muy común y se ha encontrado en pacientes que sufren meningocelitis eosinofílica por *A. cantonensis* y que poseen un perfil muy similar al de otros pacientes pediátricos con una inmunodeficiencia de base y que no se habían podido dilucidar su causa⁵².

De forma general se han encontrado algunas evidencias que asocian a esta vía, alguna de las cuales quedan resumidas en la siguiente **Tabla 1**.

CONCLUSIONES

Las colectinas y ficolinas inician la vía de las lectinas al reconocer patrones moleculares asociados a microorganismos. Sus activadores son la MASP-1 y la MASP-2. Los reguladores son la MASP-3, y las MAp 19 y 44. Esta vía es similar a la clásica en su cascada enzimática y es la más antigua en la filogenia; por eso participa en muchos procesos en el organismo. Actualmente se trabaja en el completamiento de la vía en el descubrimiento del funcionamiento de sus componentes y en las futuras aplicaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Mella A, Messina M, Lavacca A, Biancone L. Complement cascade and kidney transplantation: The rediscovery of an ancient enemy. *World J Transplant* [Internet]. 2014 [citado 2017 Mar 03]; 4(3): 168-175. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4208079/>
- Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol*. [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 6: 257. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443744/>
- Kouser L, Abdul-Aziz M, Nayak A, Stover CM, Sim RB, Kishore U, Properdin and Factor H: Opposing Players on the Alternative Complement Pathway "See-Saw". *Front Immunol* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 2013(4): 93. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00093/full/>
- Cho H. Complement regulation: physiology and disease relevance. *Korean J Pediatr* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 07]; 58(7): 239-244. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/search.php?where=aview&cid=10.3345/kjp.2015.58.7.239&code=0052KJP&vmode=FULL>
- Kjaer TR, Thiel S, Andersen GR. Toward a structure-based comprehension of the lectin pathway of complement. 2013 Elsevier Ltd. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2013.05.007>
- Degn SE, Jensenius JC, Thiel S. Disease-Causing Mutations in Genes of the Complement System. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.05.011.
- Sarma JV, Ward PA. The Complement System. *Cell Tissue Res*. 2011 Jan; 343(1): 227-235. doi: 10.1007/s00441-010-1034-0.
- Alawieh A, Elvington A, Tomlinson S. Complement in the Homeostatic and Ischemic Brain. *Front Immunol* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 6: 417. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2015.00417/full>
- Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 2(2): 103-111. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956958/>
- Pandya PH. Complement System in Lung Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2014 [citado 2017 Ene 03]; 51(4): 467-473. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189484/>
- Degn SE, Jensen L, Olszowski T, Jensenius JC, Thiel S. Co-Complexes of MASP-1 and MASP-2 Associated with the Soluble Pattern-Recognition Molecules Drive Lectin Pathway Activation in a Manner Inhibitable by MASP-4. *J Immunol August* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 07]; 191(3): 1334-1345. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/191/3/1334.full>
- Brennan FH, Anderson AJ, Taylor SM, Woodruff TM, Rutenberg MJ. Complement activation in the injured central nervous system: another dual-edged sword? *J Neuroinflammation* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 2012(9): 137. Disponible en: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-9-137>
- Farrar CA, Asgari E, Schwaebel WJ, Sacks SH. Which pathways trigger the role of complement in ischemia/reperfusion injury? *Front Immunol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 13]; 2012(3): 341. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2012.00341/full>
- Wei J, Labaze G, Hou YJ, Babarsh B, Stutz H, Lee H, Worah S, Zhang M. Role of Complement System in Septic Shock. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 2012: 407324. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/cdi/2012/407324.pdf>
- Dorta Contreras AJ, Padilla Docal B, Jensen AK, Schmitz M, Zerr I, ReiberH, Jensenius JC. "Blood- cerebrospinal fluid diffusion and intrathecal synthesis of lectin complement pathway components." Conference "IMMUNOCOLOMBIA2015 - 11th Congress of the Latin American Association of Immunology - 10o. Congreso de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología". Disponible en: http://www.frontiersin.org/MyFrontiers/Events/AbstractDetails.aspx?ABS_DOI=10.3389/conf.fimmu.2015.05.00022
- Zewde N, Gorham RD, Dorado A, Morikis D. Quantitative Modeling of the Alternative Pathway of the Complement System. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 11(3): e0152337. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0152337>
- Hebecker M, Józsi M. Factor H-related Protein 4 Activates Complement by Serving as a Platform for the Assembly of Alternative Pathway C3 Convertase via Its Interaction with C3b Protein1. *J Biol Chem* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 287(23): 19528-19536. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/287/23/19528.full>
- Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 2015(6): 262. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451739/>
- Dobó J, Szakács D, Oroszlán G, Kortvely E, Kiss B, Boros E et al. MASP-3 is the exclusive pro-factor D activator in resting blood: the lectin and the alternative complement pathways are fundamentally linked. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 2016(6): 31877. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989169/>
- Dorta Contreras AJ, Padilla Docal B, Pérez Martín O, Arias Morales A, HansottoReiber H, Jensenius JC. MASP2 and MBL: Dynamics and Intrathecal synthesis. *Front Immunol* 2013. Conference Abstract: 15th International Congress of Immunology (ICI). doi: 10.3389/conf.fimmu.2013.02.00929 Disponible en: http://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fimmu.2013.02.00929/event_abstract
- Dorta-Contreras AJ, Padilla-Docal B, Iglesias González IM, Martínez-Larrarte JP, Castillo-González W, González-Losada C, González-Argote J, Jensenius JC. MASP4: diffusion from blood to cerebrospinal fluid and intrathecal synthesis. *The FASEB Journal* 2016;30(1) Supplement 970.1 DOI: 10.1096/fj.1530-6860.Disponible en: http://www.fasebj.org/content/30/1_Supplement/970.1.short
- Thiel S, Jensen L, Degn SE, Nielsen HJ, Gál P, Dobó J et al. Mannan-binding lectin (MBL)-associated serine protease-1 (MASP-1), a serine protease associated with humoral pattern-recognition molecules: normal and acute-phase levels in serum and stoichiometry of lectin pathway components. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 169(1): 38-48. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2249.2012.04584.x/full>
- Laursen TL, Sandahl TD, Stoy S, Schiødt FV, Lee WM, Vilstrup H et al. Circulating mannan-binding lectin, M-, L-, H-ficolin, and collectin-liver-1 levels in patients with acute liver failure. *Liver Int* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 35(3): 756-763. doi: 10.1111/liv.12682. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12682/full>
- Ohtani K, Suzuki Y, Wakamiya N. Biological Functions of the Novel Collectins CL-L1, CL-K1, and CL-P1. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 2012: 8. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/biomed/2012/493945.pdf>
- Troegeler A, Lugo-Villarino G, Hansen S, Rasolofa V, Henriksen ML, Mori K, et al. Collectin CL-LK Is a Novel Soluble Pattern Recognition Receptor for Mycobacterium tuberculosis. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 10(7): e0132692. doi:10.1371/journal.pone.0132692. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132692>
- Hansen S, Jorgensen D, Palarasah Y, Thielens NM, Nielsen C, Jensen PH, et al. Heteromeric Complexes of Native Collectin Kidney 1 and Collectin Liver 1 Are Found in the Circulation with MASPs and Activate the Complement System. *J Immunol* [Internet]. 2013 [citado 2017 Mar 07]; 191:6117-6127. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/191/12/6117.full>
- Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Bu-Coifu-Fanego R, Callol-Barroso J. Rol de la lectina de unión a manosa en infecciones parasitarias. *Rev Panam Infectol* 2009; 11 (3):45-48

28. Bayarri-Olmos R, Hansen S, Henriksen ML, Storm L, Thiel S, Garred P et al. Genetic Variation of COLEC10 and COLEC11 and Association with Serum Levels of Collectin Liver 1 (CL-L1) and Collectin Kidney 1 (CL-K1). *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 10(2): e0114883. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0114883>
29. Reiber H, Padilla-Docal B, Jensenius JC, Dorta-Contreras AJ. Mannan-binding lectin in cerebrospinal fluid: a leptomeningeal protein. *Fluids Barriers CNS*. 2012 Aug 13;9(1):17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22889364.
30. Padilla Docal B, Ramírez Agüera PJ, Reiber H, Jensenius JC, Dorta Contreras AJ. Reibergrama para evaluar la síntesis intratecal de Lectina de unión a Manosa. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2014; 33(2). [http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/ vol33_02_14/ibisu214.htm\[24/02/2015\]4:02:49](http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/ vol33_02_14/ibisu214.htm[24/02/2015]4:02:49)
31. Osthoff M, Brown KD, Kong DCM, Daniell M, Eisen DP. Activation of the lectin pathway of complement in experimental human keratitis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Vis* [Internet]. 2014 Jan 6 [citado 2017 Ene 13]; 20(1): 38–45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888499/>
32. Andrade FA, Beltrame MH, Bini VB, Gonçalves LB, Boldt ABW, de Messias-Reason IJ. Association of a new *FCN3* haplotype with high ficolin-3 levels in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017 [citado 2017 Jun 30]; 11(2): e0005409. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005409>
33. Liu C, He T, Rong Y, Du F, Ma D, Wei Y et al. Association of mannose-binding lectin polymorphisms with tuberculosis susceptibility among Chinese. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado 2017 Jun 07]; 6: 36488. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5095599/>
34. Zinyama-Gutsire RB, Chasela C, Madsen HO, Rusakaniko S, Kallestrup P, Christiansen M et al. Role of mannose-binding lectin deficiency in HIV-1 and schistosoma infections in a rural adult population in Zimbabwe. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 2017 Jun 17]; 10(4): e0122659. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122659>
35. Verma A, White M, Vathipadiekal V, Tripathi S, Mbianda J, Jeong M et al. Human H-ficolin inhibits replication of seasonal and pandemic influenza A viruses. *J Immunol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Jun 17]; 189(5): 2478–2487. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/189/5/2478.short>
36. Girija UV, Furze CM, Gingras AR, Yoshizaki T, Ohtani K, Marshall JE et al. Molecular basis of sugar recognition by collectin-K1 and the effects of mutations associated with 3MC síndrome. *BMC Biol* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 13]; 13: 27. Disponible en: <https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-015-0136-2>
37. Antony JS, Ojuronbe O, Kremsner PG, Velavan TP. Lectin Complement Protein Collectin 11 (CL-K1) and Susceptibility to Urinary Schistosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 9(3): e0003647. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003647>
38. Ma YJ, Skjold MO, Garred P. Collectin-11/MASP Complex Formation Triggers Activation of the Lectin Complement Pathway - The Fifth Lectin Pathway Initiation Complex. *J Innate Immun* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 5(3): 242–250. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/345356>
39. Selman L, Henriksen ML, Hansen S. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for quantification of human collectin 11 (CL-11, CL-K1). *J Immunol Methods* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 375(1-2): 182–188. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3657160/>
40. Axelgaard E, Jensen L, Dyrland TF, Nielsen HJ, Enghild JJ, Thiel S et al. Investigations on Collectin Liver 1. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 288(32): 23407–23420. doi: 10.1074/jbc.M113.492603. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743509/>
41. González-Losada C, Castillo-González W, Rodríguez-Pérez JA, Jensenius JC, Zerr I, Schmitz-Dorta-Contreras AJ. CL-K1, a Novel Lectin Pathway Component is a Leptomeningeal Protein. *FASEB J* 2017;321: 882.3 Disponible en: http://www.fasebj.org/content/31/1_Supplement/882.3.abstract?sid=bf1491af-e5d3-4336-900f-5037ec95f49f
42. Ma YJ, Doni A, Romani L, Jürgensen HJ, Behrendt N, Mantovani A et al. Ficolin-1–PTX3 Complex Formation Promotes Clearance of Altered Self-Cells and Modulates IL-8 Production. *J Immunol* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 13]; 191(3): 1324–1333. Disponible en: www.jimmunol.org/content/191/3/1324.long
43. Kilpatrick DC, Chalmers JD. Human L-Ficolin (Ficolin-2) and Its Clinical Significance. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 2012: 138797. Disponible en <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/138797/>
44. Geno KA, Kennedy RE, Sawyer P, Brown CJ, Nah MH. Ficolin-2 inhibitors are present in sera after prolonged storage at –80 °C. *PeerJ* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 2016(4): e2705. Disponible en: <https://peerj.com/articles/2705/>
45. Castillo-González W, González-Losada C, Rodríguez-Pérez JA, Jensenius JC, Zerr I, Schmitz M, Dorta-Contreras AJ. H Ficolin: Polymerization and Aggregation from Blood to Cerebrospinal Fluid. *FASEB J* 2017; 31: 882.4 Disponible en http://www.fasebj.org/content/31/1_Supplement/882.4.abstract?sid=622e9756-4b1a-429e-85d9-f1fd037d9d0
46. Megyeri M, Harmat V, Major B, Végh A, Balczér J, Héja D et al. Quantitative Characterization of the Activation Steps of Mannan-binding Lectin (MBL)-associated Serine Proteases (MASPs) Points to the Central Role of MASP-1 in the Initiation of the Complement Lectin Pathway. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 288(13): 8922–8934. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/288/13/8922.full/>
47. Dobó J, Pál G, Cervenak L, Gál P. The emerging roles of mannose-binding lectin-associated serine proteases (MASPs) in the lectin pathway of complement and beyond. *Immunol Rev* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 274(1):98–111. Disponible en: <http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/immr.12460/full>
48. Frauenknecht V, Thiel S, Storm L, Meier N, Arnold M, Schmid J-P et al. Plasma levels of mannan-binding lectin (MBL)-associated serine proteases (MASPs) and MBL-associated protein in cardio- and cerebrovascular diseases. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 173(1): 112–120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694541/>
49. Matsushita M, Endo Y, Fujita T. Structural and Functional Overview of the Lectin Complement Pathway: Its Molecular Basis and Physiological Implication. *Arch. Immunol* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 61(4): 273–283. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2F00005-013-0229-y>
50. Ali YM, Lynch NJ, Haleem KS, Fujita T, Endo Y, Hansen S et al. The Lectin Pathway of Complement Activation Is a Critical Component of the Innate Immune Response to Pneumococcal Infection. *PLoS Pathog* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 8(7): e1002793. Disponible en: <http://www.journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1002793>
51. Cedzynski M, Swierczko AS, Kilpatrick DC. Factors of the Lectin Pathway of Complement Activation and Their Clinical Associations in Neonates. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 2012: 8. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/biomed/2012/363246.pdf>
52. Martini Robles L, Dorta-Contreras AJ. *Angiostrongylus cantonensis*. Emergencia en América. Edit. Academia. La Habana. Cuba. 2016:8–10.
53. Orsini F, Chrysanthou E, Dudler T, Cummings WJ, Teizo Fujita MT, Demopoulos G et al. Mannan binding lectin-associated serine protease-2 (MASP-2) critically contributes to post-ischemic brain injury independent of MASP-1. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 13(1): 213. Disponible en: <http://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-016-0684-6>
54. Dobó J, Pál G, Cervenak L, Gál P. The emerging roles of mannose-binding lectin-associated serine proteases (MASPs) in the lectin pathway of complement and beyond. *Immunol Rev* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 274(1):98–111. Disponible en: <http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/immr.12460/full>
55. Frauenknecht V, Thiel S, Storm L, Meier N, Arnold M, Schmid J-P et al. Plasma levels of mannan-binding lectin (MBL)-associated serine proteases (MASPs) and MBL-associated protein in cardio- and cerebrovascular diseases. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 173(1): 112–120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694541/>

56. Eisen DP, Osthoff M. If there is an evolutionary selection pressure for the high frequency of MBL2 polymorphisms, what is it. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014 [citado 2017 Ene 03]; 176(2): 165–171. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992028/>
57. Shushimita S, Pol P, Bruin RWF, Ijzermans JNM, Kooten CV, Dor FJM. Mannan-Binding Lectin Is Involved in the Protection against Renal Ischemia/Reperfusion Injury by Dietary Restriction. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 10(9): e0137795. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0137795>
58. Østergaard JA, Ruseva MM, Malik TH, Hoffmann-Petersen IT, Pickering MC, Thiel S et al. Increased Autoreactivity of the Complement-Activating Molecule Mannan-Binding Lectin in a Type 1 Diabetes Model. *J Diabetes Res* [Internet]. 2016 Feb 10 [citado 2017 Ene 03]; 2016: 1825738. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/1825738/>
59. Col-Araz N, Oguzkan-Balci S, Baspinar O, Sever T, Balat A, Pehlivan S. Mannose Binding Lectin and Macrophage Migration Inhibitory Factor Gene Polymorphisms in Turkish Children with Cardiomyopathy: No Association with MBL2 Codon 54 A/B Genotype, but an Association between MIF -173 CC Genotype. *Int J Med Sci* [Internet]. 2012 [citado 2017 Ene 03]; 9(6): 506–512. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427956/>
60. Choteau L, Vasseur F, Lepretre F, Figeac M, Gower-Rousseau C, Dubuquoy L. Polymorphisms in the Mannose-Binding Lectin Gene are Associated with Defective Mannose-Binding Lectin Functional Activity in Crohn's Disease Patients. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 13]; 2016(6): 29636. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep29636/>
61. Swierzko AS, Szala A, Sawicki S, Szemraj J, Sniadecki M, Sokolowska A et al. Mannose-Binding Lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) in women with malignant and benign ovarian tumours. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2014 [citado 2017 Ene 13]; 63(11): 1129–1140. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209098/>
62. Luz PR, Boldt AB, Grisbach C, Kun JF, Velavan TP, Messias-Reason IJ. Association of L-ficolin levels and FCN2 genotypes with chronic Chagas disease. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 03]; 8(4): e60237. c. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0060237/>
63. Mishra A, Antony JS, Sundaravadivel P, Tong HV, Meyer CG, Reshma D. Association of Ficolin-2 Serum Levels and FCN2 Genetic Variants with Indian Visceral Leishmaniasis. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 03]; 10(5): e0125940. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0125940/>
64. Ma YJ, Doni A, Romani L, Jürgensen HJ, Behrendt N, Mantovani A, Garred P. Ficolin-1-PTX3 complex formation promotes clearance of altered self-cells and modulates IL-8 production. *J Immunol* [Internet]. 2013 Aug 1 [citado 2017 Ene 17]; 191(3): 1324–1333. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/191/3/1324>
65. Padrón González AA, Dorta Contreras AJ. Activación del complemento por la vía de las lectinas: rol en las enfermedades reumáticas. *Revista Cubana de Reumatología* [Internet]. 2017. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/585>
66. Bjarnadottir H, Arnardottir M, Ludviksson BR. Frequency and distribution of FCN2 and FCN3 functional variants among MBL2 genotypes. *Immunogenetics* [Internet]. 2016 [citado 2017 Ene 03]; 68: 315–325. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00251-016-0903-4>
67. Girija UV, Furze CM, Gingras AR, Yoshizaki T, Ohtani K, Marshall JE et al. Molecular basis of sugar recognition by collectin-K1 and the effects of mutations associated with 3MC syndrome. *BMC Biology* [Internet]. 2015 [citado 2017 Jun 11]; 13:27. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/109/26/10498.full>