

LECTINE LIANT LE MANNOSE DANS LES MALADIES RÉNALES

par

A. ROOS***, M. R. DAHA**, J. VAN PELT* et S. P. BERGER**

La lectine liant le mannose (*mannose binding lectin*, MBL) est une molécule de reconnaissance de la voie lectine du complément qui joue un rôle dans l'immunité innée. Le déficit fonctionnel en MBL est fréquent au sein de la population et il est essentiellement déterminé génétiquement. Cette hétérogénéité génétique de la MBL laisse à penser que celle-ci peut jouer un rôle double. En effet, en plus de ses fonctions bénéfiques de protection contre les agents pathogènes invasifs, il a été reconnu que la MBL était une molécule pouvant jouer un rôle défavorable dans le cadre de maladies inflammatoires. Cette revue est consacrée au rôle de la MBL dans le cadre de maladies rénales inflammatoires, telles que la néphropathie à IgA, la néphropathie diabétique, la néphrite lupique, la lésion d'ischémie/reperfusion et le rejet de greffe. Analysées conjointement, les données suggèrent fortement que la MBL contribue à divers processus inflammatoires du rein, ayant pour conséquence une lésion aussi bien au niveau des reins natifs que des reins transplantés. Le système du complément est une composante clé de l'immunité innée qui joue un rôle prépondérant dans la défense de l'hôte contre les agents pathogènes invasifs. Cette défense consiste en l'attaque directe des agents pathogènes, la médiation de l'inflammation et la phagocytose dépendante de l'opsonine, ainsi que l'induction et l'amplification de l'immunité adaptative. Au cours des dernières années, il est devenu de plus en plus évident que le système du complément joue également un rôle important dans l'homéostasie immune chez un sujet en bonne santé. À cet égard, il s'est avéré que les déficits génétiques en complément étaient non seulement associés aux maladies infectieuses, mais également aux maladies auto-immunes et inflammatoires. Parmi les déficits en complément décrits chez l'homme, le déficit du facteur du complément en lectine liant le mannose (MBL) est le plus courant. De par son importante hétérogénéité génétique, la MBL est un objet

* Départements de Chimie clinique et de ** Néphrologie, Centre médical de l'Université de Leiden, Leiden, Pays-Bas.

FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES — ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES 2007
(www.medecine.flammarion.com)

d'étude très intéressant et attractif, et de nombreuses études ont mis à jour l'association entre un grand nombre de maladies chez l'homme et l'état de la MBL, qu'il soit déficitaire ou normal. Ces études montrent que la MBL peut jouer à la fois un rôle bénéfique et un rôle défavorable en fonction du contexte. Dans la synthèse qui suit, nous allons présenter le rôle de la MBL dans le cadre de maladies rénales.

LECTINE LIANT LE MANNOSE (MBL) ET VOIE LECTINE DU COMPLÉMENT

L'activation du système du complément implique trois voies d'activation connues : la voie classique, la voie alterne et la voie lectine (fig. 1) [1, 2]. Récemment une quatrième voie a été décrite comme la voie court-circuitant le C2 [3, 4]. Chacune de ces voies possède son propre mécanisme de reconnaissance de la cible, de clivage du composant clé, le C3 du complément et d'activation de la voie terminale commune du complément, aboutissant en la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9.

La voie classique du complément implique la liaison de son facteur de reconnaissance C1q, notamment à des complexes immuns, entraînant l'activation de C4 et C2 par clivage enzymatique par la protéase sérine C1s, et la production du complexe C3 convertase : C4b2a. La voie lectine du complément découverte plus récemment est activée après interaction entre les lectines plasmatiques liant le

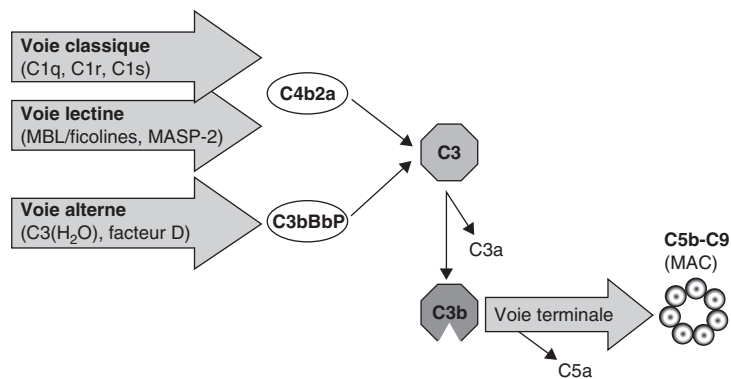


FIG. 1. — Les trois voies du système de complément. Le complément peut être activé par la voie classique, impliquant C1q en tant que molécule de reconnaissance ; par la voie lectine, impliquant la MBL, la L-ficoline, la H-ficoline ou la M-ficoline en tant que molécules de reconnaissance ; ou par la voie alterne, impliquant la liaison du facteur B au C3 hydrolysé de façon spontanée et la stabilisation de la C3 convertase de la voie alterne par la properdine et une surface protectrice. La voie classique et la voie lectine entraînent toutes les deux le clivage de C4 et C2 et la formation de C3 convertase C4b2a. Le clivage de C3 par la C3 convertase amorce la voie terminale du complément, qui conduit pour finir à la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9. Les autres produits fonctionnels de l'activation du complément comprennent C3b comme opsonine majeure et les facteurs chimiotactiques C3a et C5a, médiateurs pro-inflammatoires importants.

mannose (MBL), la L-ficoline, la H-ficoline et la M-ficoline et leurs ligands glucidiques [5-9]. Ceci entraîne l'activation des MASP (protéases à sérine associées à la MBL) présentes dans un complexe enzymatique contenant ces lectines. La MASP-2 activée produit C4b2a, suivi du clivage de C3. Par opposition à la voie classique et à la voie lectine, la voie alterne entraîne l'activation de C3 par une voie indépendante du C4, et impliquant le facteur B, le facteur D et la properdine.

La MBL est une lectine de type C multimérique présente dans le sérum humain [10]. Elle se compose de faisceaux de collagène semblables à ceux de C1q, et de domaines lectine de type C capables de se lier, d'une façon dépendante du calcium, à certaines glucides, dont la mannose et la N-acétyl-glucosamine. Trois polymorphismes portant sur des mononucléotides (SNP) du gène de la MBL (*mbl2*) ont été identifiés comme étant associés à un déficit fonctionnel en MBL. Ces SNP se situent sur le codon 54 (génotype B), sur le codon 57 (génotype C) et sur le codon 52 (génotype D) du premier exon, codant la région collagène de la molécule MBL [11-13]. Les SNP de la MBL situés sur l'exon 1, qu'ils soient présents sur un ou deux allèles, entravent la polymérisation de la molécule MBL et modifie sa structure et sa fonction [14, 15]. De plus, il s'avère que trois SNP au sein du promoteur et de la région non traduite du gène *mbl2* modifient le taux de sérum basal de la MBL [16, 17]. Les six SNP de l'exon 1 et de la région du promoteur se trouvent en déséquilibre de liaison et définissent sept haplotypes MBL communs [17].

Au laboratoire, le déficit en MBL peut être décelé grâce à différentes approches. Tout d'abord, on peut procéder à la détermination du génotype de la MBL, qui fournit des informations claires et essentielles sur le statut génétique. L'inconvénient d'une telle approche est que l'activité fonctionnelle de la MBL peut varier beaucoup pour un haplotype donné parmi les sept définis par les SNP les plus fréquents [14]. Deuxièmement, les concentrations sériques de MBL peuvent être mesurées par la méthode ELISA. La plupart des mesures ELISA dosent préférentiellement la MBL de poids moléculaire élevé (phénotype sauvage), et par conséquent fournissent un excellent reflet de la fonction de la MBL (fig. 2). Les taux sériques de MBL étant stables et très peu modifiés par le stockage du sérum par exemple, et étant donné qu'une étude récente montre que ces taux sériques sont extrêmement constants dans le temps chez un même individu [18], la mesure de la concentration sérique de MBL est très utile dans les études cliniques. Avec la méthode ELISA, les concentrations de MBL fonctionnelle peuvent varier jusqu'à 1 000 fois au sein de la population. Enfin, la MBL peut être mesurée fonctionnellement, par le dosage de l'activité du complexe MBL-MASP, ou par dosage de la voie MBL après activation de cette voie du complément amorcée par les ligands de la MBL [19, 20]. Ces dosages sont les meilleurs pour le diagnostic clinique, mais dans le cadre de recherches, leur utilisation peut se trouver entravée étant donné qu'ils nécessitent un matériel de grande qualité, correctement conservé.

Il a été montré que le déficit en MBL entraîne un défaut d'opsonisation des mannes de la levure [11], associé à une réduction de la résistance des agents pathogènes [21, 22], en particulier pendant la petite enfance [23]. La fréquence cumulée des allèles B, C et D dans l'exon 1 du gène MBL peut être supérieure à 40 p. 100 selon l'ethnie [17]. Ces polymorphismes n'étant apparemment pas sujets à une forte pression de sélection négative, il a été suggéré qu'ils étaient associés à la protection de l'hôte dans certaines situations [24]. De plus, les conséquences cliniques du déficit en MBL dépendent fortement de l'état immunitaire et de la pression des agents pathogènes des sujets testés. La plupart des individus souffrant de déficit en MBL semblent en bonne

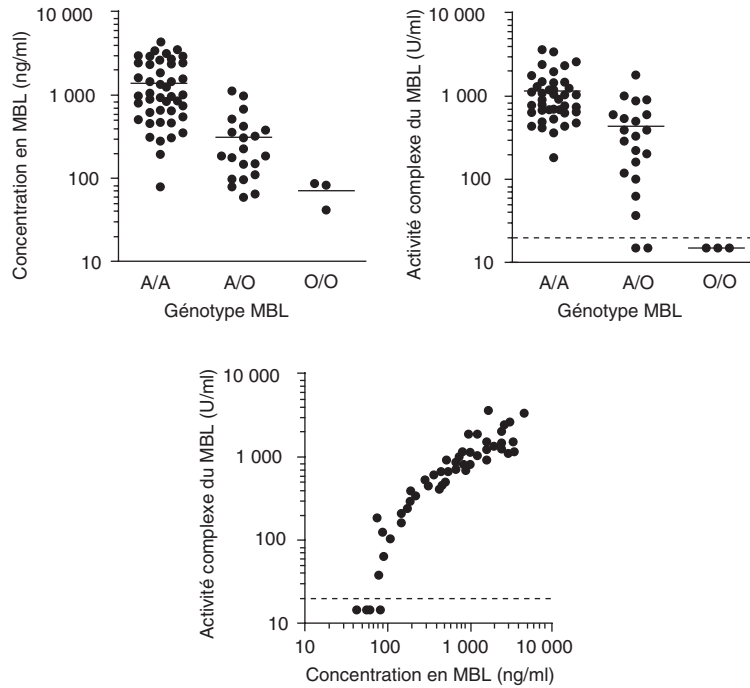


FIG. 2. — Concentration en MBL et fonction selon le génotype. Le sérum et les échantillons d'ADN de 70 donneurs sains non sélectionnés ont été étudiés [14]. La détermination du génotype de la MBL a révélé 46 sujets ayant des allèles sauvages (A/A) sur l'exon 1 de la MBL, 21 avec un SNP sur l'exon 1 (A/O) et 3 avec deux SNP sur l'exon 1 (O/O). La concentration sérique de MBL [79] et l'activité sérique du complexe MBL [14] ont été évaluées comme décrit. L'activité du complexe MBL a été mesurée selon la méthode décrite à l'origine par Petersen et al. [19], fondée sur la propriété du complexe MBL-MASP-2 de se lier au mannane et d'activer le C4 ajouté de manière exogène.

santé. Par conséquent, même si les polymorphismes génétiques de la MBL ont des conséquences fonctionnelles importantes sur l'activation de la voie lectine du complément, la plupart des personnes ayant un déficit possèdent des mécanismes de la reconnaissance de la cible redondants qui permettent une protection anti-microbienne suffisante [14]. Toutefois, le déficit en MBL peut conférer un risque particulièrement accru de maladie infectieuse chez les individus immuno-compromis [25, 26].

MBL ET NÉPHROPATHIE À IgA

La maladie de Berger ou néphropathie à IgA (IgAN) est une maladie rénale courante qui se caractérise par un dépôt mésangial d'IgA et de complément. Des données *in vivo* et *in vitro* ont montré l'implication de la voie alterne, alors que la

voie classique n'intervient probablement pas. Toutefois, plusieurs études ont mis en évidence des dépôts glomérulaires de C4, ainsi que des produits circulants de l'activation du C4 dans une sous-population de patients souffrant d'IgAN [27, 28], ce qui suggérerait une contribution de la voie lectine du complément. En effet, des dépôts de MBL associés aux IgA dans les glomérules ont été observés par plusieurs auteurs dans des sous-populations de patients souffrant d'IgAN [29-31]. Alors que Matsuda et al. [29] ont constaté que les dépôts de MBL étaient associés à des dépôts de C2 et de C4, à une protéinurie, à une clairance de la créatinine inférieure à la normale et à une prolifération mésangiale, ces données n'ont pu être reproduites ni par Lhotta et al. [30] ni par Endo et al. [31].

Chose intéressante, des dépôts de MBL ont également été observés dans les glomérules de patients souffrant de purpura rhumatoïde [32, 33]. Bien que dans la première publication [32] un lien avec l'activation du complément ou les caractéristiques cliniques de la maladie n'ait pu être observé, Hisano et al. [33] ont mis en évidence, chez des enfants atteints de purpura rhumatoïde, un lien entre dépôts de MBL et paramètres cliniques et histologiques de la maladie, dont une hématurie, une protéinurie, une expansion de la matrice mésangiale et une sclérose glomérulaire.

Sur la base d'essais *in vitro* avec des molécules purifiées, notre groupe a observé une interaction dépendante du calcium entre le domaine lectine de la MBL et les IgA humaines polymériques mais pas avec les IgA monomériques, suggérant que la MBL se lie effectivement aux hydrates de carbone associés aux IgA [34]. Plus récemment, cette interaction a également été mise en évidence avec les IgA des patients souffrant de néphropathie à IgA [35]. Ces études suggèrent fortement que l'IgA humaine contient des hydrates de carbone qui lient la MBL. Nous avons émis l'hypothèse qu'une telle interaction est présente dans les glomérules de patients souffrant d'IgAN.

En accord avec cette hypothèse, dans le cadre d'une collaboration italo-néerlandaise, nous avons récemment confirmé la présence d'IgA dans le mésangium glomérulaire de patients souffrant d'IgAN [36]. Nous avons divisé notre population en deux groupes selon leur type de dépôts de complément. Environ 75 p. 100 des patients souffrant d'IgAN avaient une fixation glomérulaire négative pour la MBL, la L-ficoline, la MASP, le C4d et la *C4-binding protein*, indiquant que l'activation de C3 et de C5b-9 chez ces patients survient vraisemblablement via la voie alterne. Par opposition, chez 25 p. 100 des patients souffrant d'IgAN on pouvait observer des dépôts glomérulaire de MBL, de L-ficoline, de MASP et de C4d, mais pas de C1q, ce qui constitue un élément fortement en faveur de l'activation du complément via la voie lectine du complément. Chose importante, les données cliniques et histologiques indiquent clairement que l'activation de la voie lectine du complément est associée à des lésions rénales plus graves, comme le montre la protéinurie, l'apparition d'une insuffisance rénale et les données histologiques de prolifération mésangiale, de prolifération extra-capillaire, de sclérose glomérulaire et de fibrose interstitielle [36].

Dans leur ensemble, les données disponibles suggèrent que l'activation de la voie lectine du complément dans les glomérules de patients souffrant d'IgAN, implique non seulement la MBL mais également la L-ficoline [36] et joue un rôle défavorable dans cette maladie. La progression accélérée de la maladie quand existe une activation glomérulaire de la voie lectine peut être attribuée à la production de peptides pro-inflammatoires produits lors de l'activation du système du complément, mais aussi probablement à un effet direct de la MBL. À cet égard,

nous avons également montré que la MBL est capable de se lier aux cellules mésangiales (Westerhuis et Roos, *observations non publiées*). Si la MBL joue un rôle défavorable dans l'IgAN, on pourrait émettre l'hypothèse que le déficit génétique en MBL est associé à une évolution plus modérée de l'IgAN. Jusqu'à présent, les études effectuées dans ce sens n'ont pas montré de tels résultats [37, 38], mais il manque à ce jour une analyse de toutes les variantes alléliques connues ayant un impact majeur sur l'activation de la voie lectine [14].

MBL ET NÉPHRITE LUPIQUE

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie systémique auto-immune qui se caractérise par des auto-anticorps contre un éventail d'antigènes, y compris des composants nucléaires. La maladie peut se manifester dans presque tous les organes, le rein étant une cible fréquente. La néphrite lupique est une grave complication du LED. Le marqueur pathologique de cette maladie est l'immuno-fluorescence dite « *full house* », c'est-à-dire, des dépôts glomérulaires contenant des IgG, IgA, IgM, C1q, C4 et C3.

Les déficits génétiques des premiers composants de la voie classique du complément (C1q, C1r, C1s, C4 et C2 par ordre décroissant) prédisposent fortement à l'apparition du LED [39]. Cette association a été expliquée par le rôle de la voie classique du complément dans la clairance des débris apoptotiques et des complexes immuns et dans le maintien de la tolérance. Plus récemment, il a été mis en évidence que la MBL est également impliquée dans la clairance des débris cellulaires [40-42]. Un grand nombre d'études ont été menées portant sur l'association possible entre déficit en MBL et LED, et deux méta-analyses ont montré que les SNP de la MBL prédisposent au LED [43, 44]. À cet égard, le gène MBL peut agir comme un modificateur de la maladie au lieu d'être un locus de susceptibilité véritable. En effet le déficit en MBL se trouvait principalement associé à la progression de la maladie allant d'une forme incomplète à un LED patent [43]. En accord avec le rôle du déficit en MBL dans la progression du LED, nous avons mentionné le fait que certains auto-anticorps, notamment les anticorps anti-C1q et les anticorps anti-cardiolipine, sont plus fréquents chez les patients LED ayant un déficit en MBL [45], mais ceci n'a pu être reproduit par d'autres investigateurs [46, 47]. Chez les patients souffrant de LED, le déficit en MBL est fortement associé aux thromboses artérielles [48], ce qui pourrait être dû en partie à l'association déficit MBL et syndrome anti-phospholipide [46]. Toutefois, le lien entre néphrite lupique et MBL n'est pas univoque. En effet, des effets d'un déficit en MBL à la fois bénéfiques et défavorables ont été signalés [46, 47, 49] et l'analyse de l'état de la MBL par rapport aux différentes classes de néphrite lupique de l'OMS n'a pas été décrite.

La présence de MBL dans les glomérules de patients souffrant de néphrite lupique a été signalée par Lhotta et al. [30], et cette découverte a été récemment confirmée dans une autre population (M.P. Rastaldi et al., *communication personnelle*). Ces données laissent à penser que, dans le cadre d'une néphrite lupique établie, la MBL peut contribuer à l'évolution de la maladie. L'implication de la voie lectine dans le cadre d'une inflammation rénale a également été suggérée par les études d'immuno-fluorescence chez la souris atteinte de maladie rénale de type lupus [50].

MBL ET NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Bien que la pathogénie des diabètes de type I et II soit différente, les deux maladies peuvent avoir des complications similaires, liées à l'élévation de la glycémie, à mesure que la maladie progresse. Les complications vasculaires des diabètes de type I et II sont fréquentes et constituent la principale cause d'insuffisance rénale, entraînant souvent une dialyse et une greffe. Un grand nombre d'études à ce jour ont analysé le rôle potentiel de la MBL dans le cadre du diabète. Les patients souffrant de diabète de type I ont une augmentation des taux plasmatiques de MBL [51, 52]. Cette caractéristique se retrouve également au moment de l'apparition de la maladie [53]. Dans le diabète de type I, l'augmentation des taux de MBL circulante (comparée aux groupes contrôle appariés sains et de même âge) est plus fréquente chez les porteurs d'allèles qui favorisent une production élevée de MBL [53]. Toutefois, la différence observée ne s'explique pas entièrement par les différences de génotype, ce qui indique que l'augmentation des taux de MBL n'est probablement pas en soi un facteur de risque de la maladie.

On a émis l'hypothèse selon laquelle la production élevée de MBL dans le diabète de type I était liée au défaut de synthèse d'insuline et à la diminution de sa concentration dans la veine porte [52]. Ce fait devrait également apparaître au cours de l'insulinothérapie substitutive administrée par voie systémique. Conformément à cette hypothèse, chez les patients de réanimation, l'insulinothérapie entraîne une diminution de la production de MBL et une suppression de la phase aiguë de la réaction inflammatoire évaluée par le dosage de la protéine C réactive [54]. Inversement, la production de MBL pourrait être augmentée par l'hyperglycémie, comme le suggère la corrélation observée entre taux de MBL et HbA1c [55]. Chose intéressante, les taux de MBL circulante des patients souffrant de diabète de type II étaient normaux [56], ce qui conforte l'hypothèse du rôle de l'insuline dans la régulation du taux de MBL.

Dans une population de patients souffrant de diabète de type I au stade de la micro-albuminurie, les taux sériques de MBL étaient corrélés à l'excrétion urinaire d'albumine [51]. Dans le cadre d'une étude de suivi, ces auteurs ont mis en évidence que les patients souffrant de diabète de type I et atteints de néphropathie diabétique avaient des taux de MBL circulantes plus élevés que ceux des groupes de contrôle de patients diabétiques sans protéinurie [52]. De plus, l'association pouvait être confirmée par la détermination du génotype de la MBL : la néphropathie diabétique était à l'évidence associée à la présence d'allèles de la MBL favorisant une production élevée de MBL [52]. Il a été observé que les taux de MBL mesurés tôt dans la maladie constituaient un facteur de risque indépendant du développement ultérieur d'une micro- ou d'une macro-albuminurie persistante [57].

Dans le cadre d'une étude récente de patients souffrant de diabète de type II, les taux plasmatiques élevés de MBL permettaient de prévoir l'albuminurie seulement dans les cas où l'élévation de la MBL était associée à des taux de protéine C réactive élevés [56]. Chose importante, chez les patients atteints de diabète de type II, un taux élevé de MBL constitue un facteur de risque important et indépendant de décès, qui s'explique certainement principalement par une maladie cardiovasculaire [56].

Dans l'ensemble, ces études indiquent que la MBL joue un rôle défavorable chez les patients diabétiques, très probablement en raison du rôle pro-inflamma-

toire de la MBL et de l'activation du complément au niveau vasculaire. À l'heure actuelle, à notre connaissance, aucune donnée n'existe en ce qui concerne la liaison de la MBL avec des protéines modifiées par une glycémie élevée. Des travaux fondamentaux contribueraient de façon importante à notre compréhension du rôle de la MBL dans le cadre des lésions vasculaires chez le sujet diabétique.

MBL ET LÉSIONS D'ISCHÉMIE/REPERFUSION (I/R)

Les lésions rénales d'ischémie/reperfusion (I/R) constituent un problème d'importance majeure en néphrologie, à la fois dans les situations de greffe de rein et dans les autres maladies caractérisées par une insuffisance rénale aiguë. Un grand nombre d'études expérimentales ont mis en évidence l'implication du complément dans le cadre de lésions d'I/R (études passées en revue dans les articles [58, 59]). La voie d'activation du complément impliquée pourrait être la voie classique, la voie alterne et/ou la voie lectine, en fonction des modèles étudiés. Dans le cadre de lésions rénales d'I/R expérimentale, l'implication de la voie terminale du complément et du complexe d'attaque de la membrane ont été mises en évidence [60-63]. Les produits de la voie terminale du complément sont impliqués dans l'induction de lésions épithéliales, d'une inflammation et d'une apoptose [62-64]. Une étude sur les lésions rénales d'I/R chez la souris a montré que C5b-9, mais étrangement pas C4, était nécessaire dans l'apparition de la lésion rénale [60], ce qui est en opposition avec les études concernant les lésions intestinales d'I/R, dans lesquelles les souris souffrant d'un déficit en C3 et celles souffrant d'un déficit en C4 étaient protégées de la même manière [65].

Un grand nombre d'études montrent que l'activation de la voie lectine peut être responsable de l'activation du complément et de l'inflammation associée dans le cadre de lésions d'I/R [66]. Les cellules endothéliales en culture qui ont été soumises à un stress oxydatif se lient à la MBL et font apparaître des dépôts de C3 lorsqu'elles sont exposées au sérum humain [67]. Dans un modèle *in vivo* d'infarctus du myocarde [68], le traitement de rats par un anticorps bloquant dirigé contre la MBL du rat a fait apparaître une réduction significative de la lésion du myocarde au moment de l'occlusion d'une artère coronaire. L'inhibition de la MBL a également entraîné une réduction de l'inflammation et de l'expression des gènes pro-inflammatoires [68].

Alors que l'homme possède un seul gène fonctionnel de MBL, les souris et les rats produisent deux espèces de MBL, baptisées MBL-A et MBL-C. Récemment, les résultats d'études expérimentales portant sur des souris souffrant d'un déficit génétique à la fois en MBL-A et en MBL-C ont été rendus disponibles, indiquant que ces souris étaient protégées contre les lésions intestinales et myocardiques d'I/R [69, 70]. Dans le cadre de lésions rénales d'I/R chez la souris, des dépôts significatifs de MBL ont été mis en évidence dans des cellules tubulaires et endothéliales [71, 72]. De plus, les souris souffrant d'un déficit en MBL-A et en MBL-C étaient partiellement protégées contre des lésions rénales d'I/R [72].

Analysées conjointement, ces études confirment que la MBL et la voie lectine du complément sont impliquées dans les lésions d'I/R. En ce qui concerne les lésions rénales d'I/R, plusieurs voies sont probablement impliquées, dont l'activation du complément à médiation MBL. Une étude récente émet l'hypothèse selon

laquelle la MBL pourrait se lier aux anticorps IgM naturels qui reconnaissent les auto-antigènes dans les tissus ischémiques, activant de cette façon la voie lectine [73]. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de procéder à la définition des mécanismes impliqués.

MBL ET TRANSPLANTATION RÉNALE

La transplantation rénale implique des processus précoces immunologiques et non immunologiques comprenant l'ischémie et la reperfusion, et entraînant une lésion tissulaire. Les leçons tirées des patients et des modèles expérimentaux ont indiqué qu'une lésion précoce de la greffe détermine l'évolution à long terme d'une greffe. Par conséquent, nous émettons l'hypothèse que le complément contribue à la lésion précoce et tardive du greffon dans la transplantation rénale.

Plusieurs études indiquent un rôle du complément dans la transplantation rénale. L'inhibition du complément par le récepteur du complément soluble de type 1 a permis de prolonger la survie de la greffe et de réduire l'activation du complément ainsi que la lésion tissulaire dans un modèle d'allogreffe rénale chez le rat [74, 75]. Une étude plus récente d'un modèle animal d'allogreffe a mis en avant le rôle crucial de la production locale de complément dans la greffe. Les reins de souris souffrant de déficit en C3 permettaient une survie à long terme une fois transplantés chez des receveurs C3^{+/-} incompatibles CMH sans suppression immune, alors que les reins C3^{+/-} de la même souche étaient sujets à un rejet rapide et aiguë de l'allogreffe [76]. De plus, dans une étude récente portant sur des patients ayant subi une transplantation rénale, l'allotype C3 du donneur s'est avéré être un facteur de risque de perte de la transplantation rénale [77]. Ces études montrent que le C3 produit localement contribue au rejet de l'allogreffe rénale, mais elles ne fournissent aucune compréhension sur le mécanisme d'activation de C3.

Une étude récente portant sur un modèle murin de transplantation rénale indique que, par opposition aux études précédentes sur les souris souffrant d'un déficit en C3 [76], le déficit en C4, un facteur du complément clé à la fois de la voie classique et de la voie lectine du complément, ne modifie pas la survie des allogreffes rénales chez la souris [78]. Ces études suggèrent que C3, mais pas C4, est impliqué dans le rejet aigu de l'allogreffe dans un modèle murin, et pourrait laisser à penser que la voie alterne a un rôle dans l'activation de C3. À notre connaissance, il n'existe pas d'étude portant directement sur le rôle des composants de la voie lectine dans le cadre de transplantations expérimentales.

En se basant sur le rôle défavorable de la MBL dans le cadre de maladies inflammatoires, et sur la contribution de la MBL aux lésions d'I/R, nous avons émis l'hypothèse que la MBL pourrait jouer un rôle défavorable dans le cadre d'une transplantation rénale chez l'homme par le biais de sa contribution à l'activation du complément. Afin de tester cette hypothèse, nous avons procédé à l'analyse de l'état de la MBL avant transplantation de 266 receveurs d'allogreffes rénales [79]. Les patients étaient divisés en deux groupes en fonction de leur concentration sérique de MBL, soit concentration élevée de MBL (> 400 ng/ml), et concentration faible de MBL (< 400 ng/ml). Les patients candidats à la transplantation dont les taux de MBL étaient élevés ont eu une survie du greffon après

censure des décès bien plus mauvaise que celle des patients avec un faible taux de MBL. Nous avons pu établir le fait que la perte excessive de greffons dans le groupe à taux élevé de MBL était principalement due à un rejet du greffon par résistance au traitement (fig. 3).

À la suite de ces études, nous avons effectué une analyse similaire chez des patients diabétiques traités, ayant subi une greffe simultanée rein/pancréas. Dans cette étude, nous avons pu confirmer l'effet protecteur des faibles taux de MBL, non seulement en ce qui concerne la survie de la transplantation rénale, mais de la même manière dans le cadre de la survie de la greffe du pancréas. De plus, la MBL s'est avérée être un déterminant majeur dans la survie globale de ces patients, et les taux élevés de MBL (supérieurs à 400 ng/ml) se trouvaient associés à un risque de décès multiplié par six. L'action défavorable de la MBL était due en grande partie aux décès d'origine cardiovasculaire dans cette population de patients à haut risque [80].

Afin d'approfondir notre compréhension des mécanismes et des interactions dans l'environnement local d'une allogreffe rénale, l'analyse précoce des dépôts de complément dans les biopsies d'allogreffes humaines est nécessaire, à la fois à la suite de lésions précoces d'I/R, ainsi qu'au cours des processus de rejet. Dans une étude préliminaire, les dépôts de MBL étaient visibles dans les biopsies précoces de reins de donneurs à cœur arrêté [71]. Les dépôts rénaux de C4d, marqueurs du rejet humoral aigu et chronique, n'étaient pas associés à des dépôts de MBL, [81, 82], mais récemment, il a été montré que ces dépôts de C4d étaient associés avec des dépôts de H-ficoline, une autre molécule de reconnaissance de la voie lectine [82].

Dans leur ensemble, ces études signalent le rôle du complément et de la voie lectine dans les lésions de l'allogreffe rénale chez l'homme. Les mécanismes

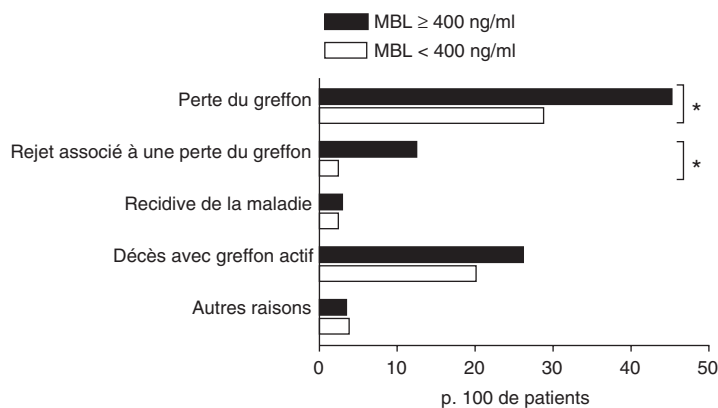
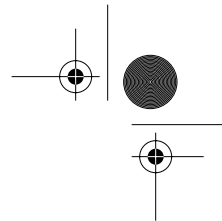


FIG. 3. — Raisons de la perte de l'allogreffe rénale en relation avec l'état de la MBL. Chez 266 receveurs d'allogreffe rénale provenant de donneurs cadavériques, la perte du greffon au-delà de 3 mois après la transplantation a été évaluée après 10 années de suivi. Les patients ont été divisés en 2 groupes en fonction de leur taux sérique de MBL avant transplantation : MBL < 400 ng/ml (N = 82) et MBL ≥ 400 ng/ml (N = 153). Le pourcentage de perte du greffon était significativement plus élevé dans le groupe à taux élevé de MBL (* P = 0,02), ce qui pourrait être attribué à une perte du greffon associée à un rejet (* P = 0,01). Données provenant de l'article [79].



d'activation du complément et la contribution du complément aux processus de rejet demeurent en grande partie inexplorés, et des études expérimentales *in vivo* et *in vitro* sont nécessaires. Toutefois, il est probable qu'une lésion précoce de la greffe, qu'elle soit provoquée par la technique de transplantation (y compris les lésions d'I/R) ou par des processus de rejet précoce, puisse déclencher la liaison de la MBL et d'autres molécules immunes innées aux cellules atteintes, et puisse entraîner par la suite l'activation du complément et la production de médiateurs inflammatoires. Ces processus pourraient provoquer une augmentation de l'inflammation et de la présentation des antigènes, ainsi qu'une amplification de la reconnaissance de la greffe par le système immunitaire adaptatif. De plus, la production locale de molécules de complément, dont la molécule C3, contribue à l'inflammation, à la présentation des antigènes et aux lésions précoces [83].

CONCLUSION

Le rein est un organe sujet aux lésions immunologiques, et le complément joue un rôle reconnu dans de nombreux processus de maladies rénales [79, 84]. Cette revue émet l'hypothèse selon laquelle la MBL, une molécule de reconnaissance appartenant à une voie d'activation du complément récemment découverte, jouerait un rôle défavorable dans un grand nombre de maladies rénales inflammatoires (néphropathie à IgA, néphropathie diabétique, lésion rénale I/R, transplantation rénale, et peut-être glomérulonéphrite post-streptococcique [85]). Ce rôle défavorable de la MBL apparaît en opposition avec le rôle bénéfique de la MBL dans la protection contre les agents pathogènes et les maladies infectieuses. Dans ce contexte, nous avons récemment montré que des taux élevés de MBL constituent une forte protection contre les infections graves chez les receveurs d'une transplantation du foie [26].

Nous émettons l'hypothèse selon laquelle la contribution de la MBL dans les lésions rénales est principalement due aux dépôts de MBL circulante dans le rein atteint, suivis par l'activation en cascade du complément et par la production de molécules pro-inflammatoires. Des données récentes mettent en évidence le fait que la MBL circulante est produite par le foie, en revanche, la production extra-hépatique de MBL circulante n'a pas pu être établie [26]. Au repos, le rein n'exprime pas d'ARN messager de la MBL [86]. Cependant, nous n'excluons pas que la MBL puisse être produite dans le rein dans des conditions inflammatoires, et cette MBL locale, comme cela est suggéré à présent pour la production locale de C3, pourrait contribuer au processus inflammatoire. Des études approfondies sont nécessaires pour identifier les différents mécanismes pathogènes impliqués dans les lésions rénales liées à la MBL. Nous nous attendons à ce que des connaissances approfondies sur le rôle de la voie lectine du complément dans le cadre de maladies rénales inflammatoires entraînent le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques bien ciblées.

Remerciements

Nous tenons à remercier la *Dutch Kidney Foundation* pour son soutien constant dans notre travail (NSN C03-6014).

BIBLIOGRAPHIE

1. WALPORT MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1140-1144.
2. WALPORT MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1058-1066.
3. 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*, 2006, **116**, 1425-1434.
4. DAHA MR, VAN KOOTEN C, ROOS A. Compliments from complement : a fourth pathway of complement activation ? *Nephrol Dial Transplant*, 2006, **21**, 3374-3376.
5. PETERSEN SV, THIEL S, JENSENIUS JC. The mannan-binding lectin pathway of complement activation : biology and disease association. *Mol Immunol*, 2001, **38**, 133-149.
6. HOLMSKOV U, THIEL S, JENSENIUS JC. Collectins and ficolins : humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol*, 2003, **21**, 547-578.
7. MATSUSHITA M, ENDO Y, FUJITA T. Complement-activating complex of ficolin and mannose-binding lectin-associated serine protease. *J Immunol*, 2000, **164**, 2281-2284.
8. MATSUSHITA M, KURAYA M, HAMASAKI N et al. Activation of the lectin complement pathway by H-ficolin (Hakata antigen). *J Immunol*, 2002, **168**, 3502-3506.
9. LIU Y, ENDO Y, IWAKI D et al. Human M-ficolin is a secretory protein that activates the lectin complement pathway. *J Immunol*, 2005, **175**, 3150-3156.
10. DOMMETT RM, KLEIN N, TURNER MW. Mannose-binding lectin in innate immunity : past, present and future. *Tissue Antigens*, 2006, **68**, 193-209.
11. SUMIYA M, SUPER M, TABONA P et al. Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet*, 1991, **337**, 1569-1570.
12. LIPSCOMBE RJ, SUMIYA M, HILL AV et al. High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum Mol Genet*, 1992, **1**, 709-715.
13. MADSEN HO, GARRED P, KURTZHALS JAL et al. A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannan-binding protein. *Immunogenetics*, 1994, **40**, 37-44.
14. ROOS A, GARRED P, WILDENBERG ME et al. Antibody-mediated activation of the classical pathway of complement may compensate for mannose-binding lectin deficiency. *Eur J Immunol*, 2004, **34**, 2589-2598.
15. LARSEN F, MADSEN HO, SIM RB et al. Disease-associated mutations in human mannose-binding lectin compromise oligomerisation and activity of the final protein. *J Biol Chem*, 2004, **279**, 21302-21311.
16. MADSEN HO, GARRED P, THIEL S et al. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol*, 1995, **155**, 3013-3020.
17. MADSEN HO, SATZ ML, HOGH B et al. Different molecular events result in low protein levels of mannan-binding lectin in populations from southeast Africa and South America. *J Immunol*, 1998, **161**, 3169-3175.
18. SAEVARSDOTTIR S, OSKARSSON OO, ASPELUND T et al. Mannan binding lectin as an adjunct to risk assessment for myocardial infarction in individuals with enhanced risk. *J Exp Med*, 2005, **201**, 117-125.
19. PETERSEN SV, THIEL S, JENSEN L et al. An assay for the mannan-binding lectin pathway of complement activation. *J Immunol Methods*, 2001, **257**, 107-116.
20. ROOS A, BOUWMAN LH, MUNOZ J et al. Functional characterization of the lectin pathway of complement in human serum. *Mol Immunol*, 2003, **39**, 655-668.
21. SUMMERFIELD JA, RYDER S, SUMIYA M et al. Mannose binding protein gene mutations associated with unusual and severe infections in adults. *Lancet*, 1995, **345**, 886-889.
22. GARRED P, MADSEN HO, HOFMANN B, SVEJGAARD A. Increased frequency of homozygosity of abnormal mannan-binding-protein alleles in patients with suspected immunodeficiency. *Lancet*, 1995, **346**, 941-943.
23. KOCH A, MELBYE M, SORENSEN P et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA*, 2001, **285**, 1316-1321.
24. GARRED P, HARBOE M, OETTINGER T et al. Dual role of mannan-binding protein in infections : another case of heterosis ? *Eur J Immunogenet*, 1994, **21**, 125-131.

25. PETERSLUND NA, KOCH C, JENSENIUS JC, THIEL S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy. *Lancet*, 2001, **358**, 637-638.
26. BOUWMAN LH, ROOS A, TERPSTRA OT et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms confer a major risk for severe infections after liver transplantation. *Gastroenterology*, 2005, **129**, 408-414.
27. WYATT RJ, KANAYAMA Y, JULIAN BA et al. Complement activation in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 1987, **31**, 1019-1023.
28. MIYAZAKI R, KURODA M, AKIYAMA T et al. Glomerular deposition and serum levels of complement control proteins in patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 1984, **21**, 335-340.
29. MATSUDA M, SHIKATA K, WADA J et al. Deposition of mannan binding protein and mannan binding protein-mediated complement activation in the glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron*, 1998, **80**, 408-413.
30. LHOTTA K, WÜRZNER R, KÖNIG P. Glomerular deposition of mannose-binding lectin in human glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 881-886.
31. ENDO M, OHI H, OHSAWA I et al. Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 1984-1990.
32. ENDO M, OHI H, OHSAWA I et al. Complement activation through the lectin pathway in patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am J Kidney Dis*, 2000, **35**, 401-407.
33. HISANO S, MATSUSHITA M, FUJITA T, Iwasaki H. Activation of the lectin complement pathway in Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Am J Kidney Dis*, 2005, **45**, 295-302.
34. ROOS A, BOUWMAN LH, VAN GILSWIJK-JANSSEN DJ et al. Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway. *J Immunol*, 2001, **167**, 2861-2868.
35. OORTWIJN BD, ROOS A, ROYLE L et al. Differential Glycosylation of Polymeric and Monomeric IgA : A Possible Role in Glomerular Inflammation in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2006, **17**, 3529-3539.
36. ROOS A, RASTALDI MP, CALVARESI N. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2006, **17**, 1724-1734.
37. GONG R, LIU Z, LI L. Mannose-binding lectin gene polymorphism associated with the patterns of glomerular immune deposition in IgA nephropathy. *Scand J Urol Nephrol*, 2001, **35**, 228-232.
38. PIRULLI D, BONIOTTO M, VATTA L et al. Polymorphisms in the promoter region and at codon 54 of the MBL2 gene are not associated with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, **16**, 759-764.
39. NAUTA AJ, DAHA MR, KOOTEN C, ROOS A. Recognition and clearance of apoptotic cells : a role for complement and pentraxins. *Trends Immunol*, 2003, **24**, 148-154.
40. OGDEN CA, deCATHÉLINEAU A, HOFFMANN PR et al. C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. *J Exp Med*, 2001, **194**, 781-795.
41. NAUTA AJ, RAASCHOU-JENSEN N, ROOS A et al. Mannose-binding lectin engagement with late apoptotic and necrotic cells. *Eur J Immunol*, 2003, **33**, 2853-2863.
42. NAUTA AJ, CASTELLANO G, XU W et al. Opsonization with C1q and MBL targets apoptotic cells to dendritic cells. *J Immunol*, 2004, **173**, 3044-3050.
43. GARRED P, VOSS A, MADSEN HO, Junker P. Association of mannose-binding lectin gene variation with disease severity and infections in a population-based cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Genes Immun*, 2001, **2**, 442-450.
44. LEE YH, KAUFMAN KM, HARLEY JB, SESTAK AL. The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus : A meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*, 2004, **50**, S204-S205.
45. SEELEN MA, VAN DER BIJL EA, TROUW LA. A role for mannose-binding lectin dysfunction in generation of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology, (Oxford)* 2005, **44**, 111-119.
46. FONT J, RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERON P et al. Association of mannose-binding lectin gene polymorphisms with antiphospholipid syndrome, cardiovascular disease and chronic damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology, (Oxford)* 2007, **46**, 76-80.

47. BERTOLI AM, FERNANDEZ M, MCGWIN G Jr. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort : XXXVI. Influence of mannose-binding lectin exon 1 polymorphisms in disease manifestations, course, and outcome. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 1703-1704.
48. OHLENSCHLAEGER T, GARRED P, MADSEN HO, JACOBSEN S. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 260-267.
49. GARRED P, MADSEN HO, HALBERG P et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and susceptibility to infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1999, **42**, 2145-2152.
50. TROUW LA, SEELEN MA, DUIJS JM et al. Activation of the lectin pathway in murine lupus nephritis. *Mol Immunol* 2005, **42**, 731-740.
51. HANSEN TK, THIEL S, KNUDSEN ST et al. Elevated levels of mannan-binding lectin in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 4857-4861.
52. HANSEN TK, TARNOW L, THIEL S et al. Association between mannose-binding lectin and vascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004, **53**, 1570-1576.
53. BOUWMAN LH, EERLIGH P, TERPSTRA OT et al. Elevated levels of mannose-binding lectin at clinical manifestation of type 1 diabetes in juveniles. *Diabetes*, 2005, **54**, 3002-3006.
54. HANSEN TK, THIEL S, WOUTERS PJ et al. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 1082-1088.
55. SARAHEIMO M, FORSBLOM C, HANSEN TK et al. Increased levels of mannan-binding lectin in type 1 diabetic patients with incipient and overt nephropathy. *Diabetologia*, 2005, **48**, 198-202.
56. HANSEN TK, GALL MA, TARNOW L et al. Mannose-binding lectin and mortality in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*, 2006, **166**, 2007-2013.
57. HOVIND P, HANSEN TK, TARNOW L et al. Mannose-binding lectin as a predictor of microalbuminuria in type 1 diabetes : an inception cohort study. *Diabetes*, 2005, **54**, 1523-1527.
58. HART ML, WALSH MC, STAHL GL. Initiation of complement activation following oxidative stress. In vitro and in vivo observations. *Mol Immunol*, 2004, **41**, 165-171.
59. RIEDEMANN NC, WARD PA. Complement in ischemia reperfusion injury. *Am J Pathol*, 2003, **162**, 363-367.
60. ZHOU W, FARRAR CA, ABE K et al. Predominant role for C5b-9 in renal ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest*, 2000, **105**, 1363-1371.
61. BONVENTRE JV. Complement and renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Kidney Dis*, 2001, **38**, 430-436.
62. DE VRIES B, KÖHL J, LECLERCQ WKG et al. Complement factor C5a mediates renal ischemia-reperfusion injury independent from neutrophils. *J Immunol*, 2003, **170**, 3883-3889.
63. DE VRIES B, MATTHIJSEN RA, WOLFS TGAM et al. Inhibition of complement factor C5 protects against renal ischemia-reperfusion injury : inhibition of late apoptosis and inflammation. *Transplantation*, 2003, **75**, 375-382.
64. DAEMEN MARC, VAN 'T VEER C, DENECKER G et al. Inhibition of apoptosis induced by ischemia-reperfusion prevents inflammation. *J Clin Invest*, 1999, **104**, 541-549.
65. WILLIAMS JP, PECHET TT, WEISER MR et al. Intestinal reperfusion injury is mediated by IgM and complement. *J Appl Physiol*, 1999, **86**, 938-942.
66. COLLARD CD, LEKOWSKI R, JORDAN JE et al. Complement activation following oxidative stress. *Mol Immunol*, 2002, **36**, 941-948.
67. COLLARD CD, VÁKEVÁ A, MORRISSEY MA et al. Complement activation after oxidative stress : role of the lectin complement pathway. *Am J Pathol*, 2000, **156**, 1549-1556.
68. JORDAN JE, MONTALTO MC, STAHL GL. Inhibition of mannose-binding lectin reduces postischemic myocardial reperfusion injury. *Circulation*, 2001, **104**, 1413-1418.
69. WALSH MC, BOURCIER T, TAKAHASHI K et al. Mannose-binding lectin is a regulator of inflammation that accompanies myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Immunol*, 2005, **175**, 541-546.
70. HART ML, CEONZO KA, SHAFFER LA et al. Gastrointestinal ischemia-reperfusion injury is lectin complement pathway dependent without involving C1q. *J Immunol*, 2005, **174**, 6373-6380.
71. DE VRIES B, WALTER SJ, PEUTZ-KOOTSTRA CJ et al. The mannose-binding lectin-pathway is involved in complement activation in the course of renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol*, 2004, **165**, 1677-1688.

72. MOLLER-KRISTENSEN M, WANG W, RUSEVA M et al. Mannan-binding lectin recognizes structures on ischaemic reperfused mouse kidneys and is implicated in tissue injury. *Scand J Immunol*, 2005, **61**, 426-434.
73. ZHANG M, TAKAHASHI K, ALICOT EM et al. Activation of the lectin pathway by natural IgM in a model of ischemia/reperfusion injury. *J Immunol*, 2006, **177**, 4727-4734.
74. PRATT JR, HIBBS MJ, LAVER AJ et al. Allograft immune response with sCR1 intervention. *Transpl Immunol*, 1996, **4**, 72-75.
75. PRATT JR, HIBBS MJ, LAVER AJ et al. Effects of complement inhibition with soluble complement receptor-1 on vascular injury and inflammation during renal allograft rejection in the rat. *Am J Pathol*, 1996, **149**, 2055-2066.
76. PRATT JR, BASHEER SA, SACKS SH. Local synthesis of complement component C3 regulates acute renal transplant rejection. *Nat Med*, 2002, **8**, 582-587.
77. BROWN KM, KONDEATIS E, VAUGHAN RW et al. Influence of donor C3 allotype on late renal-transplantation outcome. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 2014-2023.
78. LIN T, ZHOU W, FARRAR CA et al. Deficiency of C4 from donor or recipient mouse fails to prevent renal allograft rejection. *Am J Pathol*, 2006, **168**, 1241-1248.
79. BERGER SP, ROOS A, MALLAT MJ et al. Association between mannose-binding lectin levels and graft survival in kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2005, **5**, 1361-1366.
80. BERGER, SP, ROOS, A, MALLAT, MJ et al. Pre-Transplantation MBL Levels Predict Patient and Graft Survival after Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. Presentation at the Renal Week 2006, San Diego, USA (Annual meeting of the American Society of Nephrology), 2006.
81. SUND S, HOVIG T, REISAETER AV et al. Complement activation in early protocol kidney graft biopsies after living-donor transplantation. *Transplantation*, 2003, **75**, 1204-1213.
82. IMAI N, NISHI S, ALCHI B et al. Immunohistochemical evidence of activated lectin pathway in kidney allografts with peritubular capillary C4d deposition. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, **21**, 2589-2595.
83. FARRAR CA, ZHOU W, LIN T, SACKS SH. Local extravascular pool of C3 is a determinant of post-ischemic acute renal failure. *FASEB J*, 2006, **20**, 217-226.
84. QUIGG RJ. Complement and the kidney. *Journal of Immunology*, 2003, **171**, 3319-3324.
85. OHSAWA I, OHI H, ENDO M et al. Evidence of lectin complement pathway activation in poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1999, **56**, 1158-1159.
86. SEYFARTH J, GARRED P, MADSEN HO. Extra-hepatic transcription of the human mannose-binding lectin gene (*mb12*) and the MBL-associated serine protease 1-3 genes. *Mol Immunol*, 2006, **43**, 962-971.

