

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

4. Kaneko F. Behcet's disease, 2005. *Jpn J Dermatol* 2005;115:125-33.
5. Zouboulis ChC, Kötter I, Djawart D et al. Epidermoligical features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;8: 411-22.
6. Sakane T, Takeno M, Suzuki N et al. Behçet's Disease. *New Eng J Med* 1999;341:1285-91.
7. Suzuki Kurosawa M, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004;4:10-20.
8. Kaneko F. Pathogenesis of Behçet's disease. *Fukushima Med J* 2006; 56:133-40.
9. Mok CC, Cheung TC, Ho CTK et al. Behçet's disease in southern Chinese patients. *J Rheumatol* 2002;29:1689-93.
10. Hirohata T, Kuratsunne M, Nikomura A et al. Prevalence of Behçet's syndrome in Hawaii. *Hawaii Med J* 1975;34:244-6.
11. Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Pathogenic gene responsible for the predisposition to Behçet's disease. *Intern Rev Immunol* 1997;14:33-48.
12. Özkan S, Toklu T, Ilknur T et al. Is there any association between hepatitis G virus (HGV), other hepatitis viruses (HBV, HCV) and Behçet's disease? *J Dermatol* 2005;32:361-4.
13. Tojo M, Zheng X, Yanagihori H et al. Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behçet's disease and other related inflammatory diseases. *Acta Derm Venerol* 2003;83:1-4.
14. Kaneko. Recent research trends in Behçet's disease. *Jpn J Dermatol* 2002; 112:1799-800.
15. Isogai E, Isogai H, Kotake S et al. Role of *Streptococcus sanguis* and therapeutic factors in Behçet's disease. *J Appl Res* 2003;3:64-74.
16. Isogai E, Isogai H, Kotake S et al. Antibody cross reactivity from sera of patients with Behçet's disease with synthetic peptides that have homologies with protein from *Streptococcus sanguis*. *J Appl Res* 2002;2:185-91.
17. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K et al. Induction of Behçet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988;15:1029-30.
18. Tojo M, Yanagihori H, Zheng X et al. Bes-1 DNA fragment encoding streptococcal antigen in skin lesions from patients with Behçet's disease. *J Appl Res* 2003;3:232-8.
19. Saynalp N, Özcebe OI, Özdemir O et al. Cytokines in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996;23:321-2.
20. Sobel JD, Haim S, Shaffrir A et al. Cutaneous hyperreactivity in Behçet's disease. *Dermatologica* 1973;146:350-6.
21. Jorizzo JL, Solomon AS, Zanolli MD et al. Neutrophilic vascular reactions. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:983-1005.
22. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:968-76.
23. Jorizzo JL, Hudson RD, Schmalstieg FC et al. Behçet's syndrome: Immune regulation, circulating immune complex, neutrophil migration and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:205-14.
24. Yücel A, Marakh SM, Aksungur VL et al. Clinical evaluation of Behçet's disease: a five year follow up study. *Jpn J Dermatol* 2005;32:365-70.
25. Jorizzo JL, Taylor RS, Schmalstieg FC et al. Complex aphthosis: a forme fruste of Behçet's syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1985;13:80-4.
26. Mansur AT, Kocaayan N, Serdar ZA, et al. Giant oral ulcers of Behçet's disease mimicking squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venerol* 2005;85: 532-4.
27. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P et al. Seven year follow-up of neurologic involvement in Behçet syndrome. *Arch Neurol* 1996;53:691-4.
28. Sharquie KS. Suppression of Behçet's disease with dapsone. *Brit J Dermatol* 1984;110:493-4.
29. Azizlerli G, Sarica R, Kose A, Ovul C et al. Interferon α 2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology* 1996;192:239-41.
30. Stanford M, Whittall T, Bergmeister LA et al. Oral toraerization with peptide 336-351 linked to cholera toxin B subunit in preventing relapse of uveitis in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2004;137:201-8.

Mannanbindende lectin (MBL) og mannanbindende lectin-associeret serinprotease-2

Klinisk assistent Julie Jørgensen, læge Henriette Ytting, laborant Rudi M. Steffensen & overlæge Hans Jørgen Nielsen

Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion 435, Køge Sygehus, Medicinsk Afdeling, Aalborg Sygehus Nord, Klinisk Immunologisk Afdeling, og Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion 435

Resume

Kolorektal cancer (KRC) er en hyppigt forekommende sygdom. Trods intenderet radikal operation er recidivraten høj og prognosen dårlig. Implementering af nye biologiske markører vil måske kunne optimere behandlingen af patienter med KRC. Serumproteinerne mannanbindende lectin (MBL) og MBL-associeret serinprotease-2 (MASP-2) er biologiske markører under validering ved KRC. MBL-deficiens prædisponerer til postoperativ infektion, som er forbundet med dårlig prognose, mens høj præoperativ MASP-2-koncentration er associeret med tidligt recidiv og dårlig prognose.

Kolorektal cancer (KRC) er den tredjehyppigste cancersygdom i Danmark. Hvert år diagnosticeres der ca. 3.600 nye tilfælde.

Trods behandling er prognosen dårlig. Mere end 40% af de patienter, som har gennemgået intenderet radikal operation, får recidiv inden for fem år, og den samlede gennemsnitlige femårsoverlevelse er kun på omkring 50% [1, 2]. Dette tyder på, at de metoder, vi anvender til at evaluere sygdomsstadium og prognose, ikke er tilstrækkelig sensitive. Der er således behov for bedre metoder til tidlig diagnostik, stadienddeling, behandlingsstratificering og prognoseevaluering. Biologiske markører efterforskes med henblik herpå, herunder er proteiner i mannanbindende lectin (MBL)-komplementaktiverings-*pathway* under validering.

I øjeblikket er carcinoembryonalt antigen (CEA) den eneste anvendte tumormarkør ved KRC, men mange andre markører (såsom CA 19-9, CA 242 og TIMP-1) er under evaluering. Ingen af disse, alene eller i kombination, har endnu vist sig at være tilstrækkelig specifikke eller sensitive til akkurat

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sygdomsdetektion, stadiestemmelse, behandlingsmonitorering og opfølgning [3].

Immunapparatet består af to dele; det adaptive og det innate system. Det innate immunsystem udgør kroppens tidligste forsvar mod indtrængende mikroorganismer. En nøglekomponent er komplementaktivering via MBL-*pathway* (Figur 1). MBL cirkulerer bl.a. i kompleks med MBL-associeret serinprotease-2 (MASP-2). Komplekset binder til kulhydratstrukturer på mikroorganismer [5], apoptotiske celler [6] og cancerceller [7]. Herved aktiveres MASP-2, som initierer komplementkaskaden.

Ultimativt fører dette til destruktion af den pågældende mikroorganisme eller celle [8]. Mangel på eller nedsat koncentration af MBL kan derfor øge individets infektionsrisiko. Infektiose komplikationer forekommer hyppigt efter operation for KRC trods præoperativ profylaktisk antibiotika [9]. Det er tidligere påvist, at postoperativ bakteriel infektion og/eller perioperativ blodtransfusion er associeret med øget recidivrate og forringet prognose hos patienter med KRC [10-13]. Ændringer i det innate immunrespons kan formentlig medvirke til udvikling, vækst og spredning af malign sygdom, hvorfor denne del af immunsystemet kan tænkes at være medvirkende årsag [14]. MBL og MASP-2 er nye biologiske markører, der er under validering. Formålet med denne oversigt er at beskrive den nuværende viden om sammenhængen mellem MBL, MASP-2 og kolorektal cancer.

Metode

Den anvendte litteratur er fundet ved søgning i PubMed og Embase med søgeordene: *cancer, infection, innate immunity, mannan-binding lectin, mannose-binding lectin, MBL, mannan-binding lectin associated serine protease* og *MASP*. Der er alene medtaget engelsksprogede publikationer.

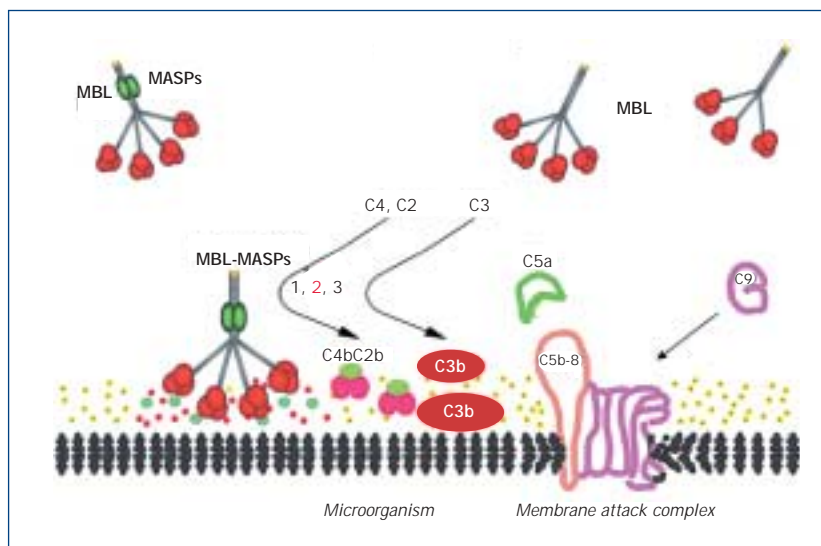
Kolorektal cancer

Patienter med tidlige stadier af coloncancer (KC) (stadium I og stadium II) kan opereres med kurativt sigte. Risikoen for recidiv inden for fem år er 25-30%. Idet der ikke foreligger evidens for en effekt på overlevelsen ved adjuverende behandling, tilbydes denne ikke som standard [15]. Ved KC med spredning til lymfeknuderne (stadium III) er recidivrisikoen efter intenderet radikal operation 60-65%, hvorfor disse patienter rutinemæssigt tilbydes postoperativ, adjuverende kemoterapi. Op mod 35% bliver imidlertid helbredt alene ved kirurgisk intervention, og en del patienter gennemgår således unødigt adjuverende behandling. Ved metastaserende KC er behandlingen palliativ med kemoterapi, evt. suppleret med kirurgi. Behandlingen forlænger overlevelsen hos stadig flere patienter, men det er ikke muligt på forhånd at afgøre, hvilke patienter der vil få gavn af behandlingen.

Ved rectumcancer (RC) stratificeres patienterne ved hjælp af præoperativ billeddiagnostik til enten primær operation, præoperativ strålebehandling eller kombineret kemo- og strålebehandling fulgt af operation. Den præoperative behandling reducerer risikoen for lokalrecidiv med ca. 50%, mens langtidsoverlevelsen kun forbedres med ca. 4% [16]. På lang sigt er effekten af behandlingen således begrænset til visse patienter, men der findes ingen metoder til at identificere disse på forhånd. Ved metastaserende RC gives der palliativ kemoterapi, men kun en begrænset del af patienterne responderer tilfredsstillende på behandlingen, og det er ikke muligt at identificere disse patienter på forhånd.

Der er således en del patienter, som diagnosticeres sent, eller som tilsyneladende enten over- eller underbehandles. Dermed er der et stort behov for nye og bedre metoder til sygdomsdetektion, stadiestemmelse, behandlingsmonitorering og opfølgning ved kolorektal cancer.

Mannanbindende lectin (MBL) cirkulerer i kompleks med MBL-associeret serinprotease-2 (MASP-2). Når komplekset bindes til kulhydratligander på mikroorganismer (o.a. celler) aktiveres MASP-2, som kløver C4 og C2. Herved dannes C3-konvertase (betegnet C4b2a), som kløver C3. Kløvningsfragmentet af C3 (C3b) bindes til overfladen af den pågældende celle, hvorefter opsonisering og fagocytering kan finde sted (Illustration efter Garred et al., *Genes Immun*. 2006).



VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Det innate immunsystem

MBL er et serumprotein, som primært produceres i leveren. Koncentrationen af MBL er primært genetisk bestemt. I MBL-genet er der flere polymorfier, som er associeret med nedsat MBL-koncentration [17]. Disse forekommer med forskellig frekvens afhængig af etnicitet [5]. Ved koncentrationsbestemmelse defineres MBL-deficiens som umålelig eller som så lav koncentration af MBL, at patientens serum ikke kan aktivere komplement via MBL-*pathway*.

Denne tilstand findes hos omkring 10% af kaukasiderne [18]. MBL-deficiente personer er disponerede for recidiverende infektion, men hovedparten er dog fuldstændig raske [19-21]. I flere studier har man i overensstemmelse hermed påvist, at reduceret MBL-koncentration primært har klinisk betydning, hvis det adaptive immunsystem kompromiteres, som det f.eks. ses i forbindelse med malign sygdom eller iatrogen immunsuppression. I disse situationer øges patientens infektionsrisiko markant [19, 22-24].

Det er velkendt, at det kirurgiske traume kompromiterer immunkompetencen, bl.a. ved frisætning af immunaktive proteiner og akut fase-reaktanter såsom interleukin-6 (IL-6) og C-reaktivt protein (CRP). Både ved accelereret åben og laparoskopisk assisteret operation for KRC stiger IL-6- og CRP-koncentrationerne 10-13 fold inden for timer til dage, mens koncentrationerne af MBL og MASP-2 stort set ikke ændres [25].

Således er hverken MBL eller MASP-2 akut fase-reaktanter i klassisk forstand [25, 26]. Det er desuden påvist, at niveauerne af MBL og MASP-2 er de samme før som en måned efter radikal intenderet operation for KRC [26]. I et nyligt opfølgingsstudium af denne patientgruppe er det påvist, at MASP-2-niveauet fortsat er højt syv måneder efter operation for primær KRC. Dette er usædvanligt sammenlignet med andre kendte markører for kolorektal cancer, som f.eks. TIMP-1 og CEA, hvor niveauet falder efter fjernelse af tumoren [27].

Mannanbindende lectin og mannanbindende lectin-associeret serin protease-2 ved cancer

Det er påvist, at de mediane MBL- og MASP-2-koncentrationer samt MBL/MASP-2-aktiviteten er højere hos patienter med KRC end hos raske personer [28]. Høje præ- eller postoperative MASP-2-koncentrationer er associeret med recidiv og dårlig prognose, uafhængigt af alder, køn, tumorlokalisering og stadium [29]. KRC-patienter, der har lave eller deficiente koncentrationer af MBL, får oftere postoperativ pneumoni end patienter, der har normalt eller højt MBL-niveau, får, og forekomst af postoperativ pneumoni er efterfølgende associeret med øget risiko for recidiv og dårlig prognose, hvorimod niveauet af MBL ikke er direkte korreleret til prognosen [11, 30]. Frekvensen af MBL-deficiens er den samme blandt KRC-patienter som i baggrundsbefolkningen og skønnes derfor ikke at være af betydning for udvikling af cancer [28].

Faktaboks

I Danmark diagnosticeres der årligt ca. 3.600 tilfælde af kolorektal cancer

Trods intenderet radikal behandling får omkring 50% af patienterne recidiv inden for fem år

Mannanbindende lectin (MBL) og MBL-associeret serinprotease-2 (MASP-2) er nøglekomponenter i det innate immunsystem

Patienter med KRC har opregulering af MBL/MASP-2-systemet. Årsagen hertil er ukendt

Høj MASP-2-koncentration er associeret med recidiv og dårlig prognose. MBL-deficiens er associeret med øget risiko for infektion efter operation for kolorektal cancer, hvilket efterfølgende er associeret med dårlig prognose

Rekombinant MBL er under afprøvning og vil måske i fremtiden kunne anvendes til behandling af patienter med høj infektions- og/eller recidivrisiko

I fremtidige studier vil det kunne afklares, hvorvidt MASP-2 kan anvendes prognostisk ved andre cancerformer eller prædiktere behandlingsrespons ved kemoterapi

Diskussion

Det innate immunsystem er aktiveret hos patienter med KRC. Årsagen hertil kendes ikke. Det vides endnu ikke, om de forhøjede niveauer, man finder ved KRC, er betinget af canceren eller er et led i udviklingen af denne. Niveauerne af MBL og MASP-2 hos raske er yderst stabile hos den enkelte, mens den interindividuelle variation er stor. Det er muligt, at et konstitutionelt højt MASP-2-niveau er prædisponerende for cancerudvikling, -vækst og -spredning. I et nyligt publiceret studie er det påvist, at niveauet af MASP-2 forbliver forhøjet flere måneder efter radikal operation for KRC, hvilket taler imod en cancerbetinget øget produktion. Immunsystemet er en del af kroppens naturlige forsvar mod cancer [31]. Aktivering af den innate del af immunsystemet kan dog under visse omstændigheder fremme tumorvækst og -spredning [14]. MASP-2 er en stadiuafhængig prognostisk markør ved KRC, og de ovenfor beskrevne mekanismer kan måske forklare den fundne sammenhæng mellem forhøjet MASP-2-koncentration og dårlig prognose ved KRC [29]. Yderligere studier er dog nødvendige for endegyldigt at klarlægge anvendelsesmulighederne for MASP-2.

Der er fundet sammenhæng mellem lav præoperativ MBL-koncentration, postoperativ infektion og efterfølgende dårlig prognose. Patienter, der har MBL-deficiens og får systemisk kemoterapi for malign sygdom, har højere risiko for udvikling af infektiøse komplikationer end patienter med normal MBL-koncentration [19, 32]. Da udvikling af infektion er associeret

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

med øget risiko for udvikling af cancerrecidiv og dårligere prognose, vil en reduktion af infektionshyppigheden formentlig kunne forbedre den samlede overlevelse. MBL kan bindes til colonadenokarcinomceller og det er muligt, at MBL kan begrænse fornyet cancervækst efter operation for KRC. Rekombinant MBL (r-MBL) er for tiden under afprøvning og vil i fremtiden måske kunne tilbydes cancerpatienter med høj infektionsrisiko med henblik på at reducere frekvensen af infektiose komplikationer i forbindelse med kirurgisk og medicinsk behandling for KRC. Desuden er muligheden for en direkte antineoplastisk effekt af r-MBL til stede [18, 33].

Perspektivering

Det er velkendt, at patienter med cancer ofte får recidiv trods formodet radikal operation. De konventionelle stadiende-
lingsprincipper synes ikke at prædikere recidiv og prognose tilfredsstillende og er derfor ikke tilstrækkelige til at basere valg af behandling på. MASP-2 er en mulig ny prognostisk markør ved KRC. I nyligt publicerede studier har man påvist øget ekspresion i øsofagus- og ovariekarcinomvæv, hvorfor markøren måske tillige kan anvendes ved andre cancerformer [34, 35]. Det er også tænkeligt, at markøren kan anvendes til andre kliniske formål, f.eks. til at prædikere behandlingsrespons med. MBL synes ikke i sig selv at kunne anvendes prognostisk ved KRC, men kan muligvis anvendes til screening for risiko for postoperativ infektios komplikation. Resultaterne af fremtidige studier vil vise, om r-MBL kan anvendes profylaktisk til patienter med forhøjet infektions- og/eller recidivrisiko, og derved indirekte medvirke til en forbedring af overlevelsen ved KRC.

Korrespondance: Julie Jørgensen, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion 435, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: frk@doktor.dk

Antaget: 23. juli 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Iversen LH, Pedersen L, Riis A et al. Population-based study of short- and long-term survival from colorectal cancer in Denmark, 1977-1999. *Br J Surg* 2005;92:873-80.
- Anthony T, Fleming JB, Bieligk SC et al. Postoperative colorectal cancer surveillance. *J Am Coll Surg* 2000;190:737-49.
- Duffy MJ, van DA, Haglund C et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007;43:1348-60.
- Jack DL, Klein NJ and Turner MW. Mannose-binding lectin: targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis. *Immunol Rev* 2001;180:86-99.
- Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol* 2003;40:423-9.
- Nauta AJ, Raaschou-Jensen N, Roos A et al. Mannose-binding lectin engagement with late apoptotic and necrotic cells. *Eur J Immunol* 2003;33:2853-63.
- Ma Y, Uemura K, Oka S et al. Antitumor activity of mannan-binding protein in vivo as revealed by a virus expression system: mannan-binding protein-independent cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:371-5.
- Roitt M and Delves PJ. *Roitt's Essential immunology*. Oxford: Blackwell, 2006.
- Ascanelli S, Navarra G, Tonini G et al. Early and late outcome after surgery for colorectal cancer: elective versus emergency surgery. *Tumori* 2003;89:36-41.
- Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F et al. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Br J Surg* 2000;87:1553-62.
- Ytting H, Christensen IJ, Jensenius JC et al. Preoperative mannan-binding lectin pathway and prognosis in colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2005;54:265-72.
- Nespoli A, Gianotti L, Totis M et al. Correlation between postoperative infections and long-term survival after colorectal resection for cancer. *Tumori* 2004;90:485-90.
- Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg* 1995;82:582-7.
- De Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006;6:24-37.
- www.asco.org / jan 2007.
- Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-304.
- 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;155:3013-20.
- Thiel S, Frederiksen PD, Jensenius JC. Clinical manifestations of mannan-binding lectin deficiency. *Mol Immunol* 2006;43:86-96.
- Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC et al. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy. *Lancet* 2001;358:637-8.
- Neth O, Hann I, Turner MW et al. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001;358:614-8.
- Mullighan CG, Heatley S, Doherty K et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with major infection following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:3524-9.
- Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunol Today* 1996;17:532-40.
- Mullighan CG, Bardy PG. Mannose-binding lectin and infection following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2004;45:247-56.
- Neth O, Hann I, Turner MW et al. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001;358:614-8.
- Perez-Castellano M, Penaranda M, Payeras A et al. Mannose-binding lectin does not act as an acute-phase reactant in adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Clin Exp Immunol* 2006;145:228-34.
- Ytting H, Christensen IJ, Basse L et al. Influence of major surgery on the mannan-binding lectin pathway of innate immunity. *Clin Exp Immunol* 2006;144:239-46.
- Holten-Andersen MN, Nielsen HJ, Sorensen S et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in the postoperative monitoring of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2006;42:1889-96.
- Ytting H, Jensenius JC, Christensen IJ et al. Increased activity of the mannan-binding lectin complement activation pathway in patients with colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:674-9.
- Ytting H, Christensen IJ, Thiel S et al. Serum mannan-binding lectin-associated serine protease 2 levels in colorectal cancer: relation to recurrence and mortality. *Clin Cancer Res* 2005;11:1441-6.
- Siassi M, Hohenberger W, Riese J. Mannan-binding lectin (MBL) serum levels and post-operative infections. *Biochem Soc Trans* 2003;31:774-5.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-7.
- Mullighan CG, Heatley S, Doherty K et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with major infection following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:3524-9.
- Nakagawa T, Kawasaki N, Ma Y et al. Antitumor activity of mannan-binding protein. *Methods Enzymol* 2003;363:26-33.
- Verma A, Matta A, Shukla NK et al. Clinical significance of mannose-binding lectin-associated serine protease-2 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2006;118:2930-5.
- Scudiero O, Nardone G, Omodei D et al. A mannose-binding lectin-defective haplotype is a risk factor for gastric cancer. *Clin Chem* 2006;52:1625-7.