

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – *CAMPUS* DE
CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**LECTINAS VEGETAIS: DE MOLÉCULAS DE DEFESA DE PLANTAS ÀS SUAS
DIVERSAS APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS**

JAQUELINE FRANCIELE CAETANO DE OLIVEIRA

**CASCAVEL- PR
2018**

JAQUELINE FRANCIELE CAETANO DE OLIVEIRA

**LECTINAS VEGETAIS: DE MOLÉCULAS DE DEFESA DE PLANTAS ÀS SUAS
DIVERSAS APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas. Linha de pesquisa: Prospecção de Microrganismos e Substâncias Bioativas com Aplicações em Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Rosemeire Aparecida da Silva de Lucca

**CASCADEL - PR
2018**

JAQUELINE FRANCIELE CAETANO DE OLIVEIRA

BIOGRAFIA RESUMIDA

Jaqueline Franciele Caetano de Oliveira, natural de Toledo, Paraná, Brasil, nascida no dia 09 de outubro de 1992, formou-se em Farmácia na Universidade Paranaense – UNIPAR, campus de Toledo, em dezembro de 2014. Trabalha na Prati Donaduzzi desde 27/01/2011, onde já desempenhou as funções no controle em processos da manufatura, laboratório físico-químico, garantia da qualidade e documental de pesquisa e desenvolvimento em metodologias analíticas. Ingressou no Programa de Pós-graduação *stricto sensu*, em nível de mestrado, em Ciências Farmacêuticas no ano de 2016. Desenvolve projeto experimental de dissertação junto à linha de pesquisa “Prospecção de Microrganismos e Substâncias Bioativas com Aplicações em Saúde” orientada pela Profa. Dra. Rosemeire Aparecida da Silva de Lucca.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades.

Agradeço aos meus pais, que sempre me motivaram, entenderam as minhas faltas, meus momentos de afastamento, de reclusão e me mostraram o quanto era importante estudar, sempre me apoiando e dando todo o suporte necessário.

Agradeço à minha orientadora Profa. Rose pela confiança, infinita disponibilidade, conhecimentos compartilhados, pela oportunidade de trabalhar ao seu lado e por ser a maior incentivadora na superação de meus limites. Foi uma maravilhosa experiência me possibilitando um extraordinário crescimento pessoal e profissional, serei eternamente grata.

À Profa. Maria Luiza pelos conhecimentos, as discussões e sugestões que dividiu comigo como banca e paralelamente no decorrer da trajetória do mestrado, compartilhando conosco momentos tão importantes e esperados.

À toda equipe de docentes e discentes do Laboratório de Bioquímica da Unioeste –Cascavel, em particular às mestres Juliana, Indianara, Débora e à Profa. Marina, pelas contribuições com sugestões e discussões agregadas à conclusão do trabalho.

À toda equipe do Laboratório de Bioquímica do INFar – UNIFESP, em especial aos pós-doutorandos Bruno e Rodrigo, à doutoranda Camila, à técnica Magda, os quais recordo com muito carinho e nostalgia. Agradeço os lindos momentos vividos, a energia contagiante e o alto astral, como também as discussões, que enriqueceram a minha experiência acadêmica. Grandes profissionais, os quais me lembrarei para toda a vida.

Agradeço à minha amiga Ana Júlia pela amizade, incentivo, tornando mais leve meu trabalho. Muito obrigada por dividir comigo as angústias e alegrias, foi bom poder contar com você.

A todos os professores que participaram da minha jornada, agradeço pelos ensinamentos, os quais foram, são e serão muito importantes para mim e para a minha vida profissional, assim como agradeço a todos os funcionários técnicos e administrativos que facilitam o nosso dia a dia.

Por último, tendo consciência que sozinha nada disto teria sido possível, dirijo meus agradecimentos a todos, que de alguma forma contribuíram para a conclusão deste trabalho.

LECTINAS VEGETAIS: DE MOLÉCULAS DE DEFESA DE PLANTAS ÀS SUAS DIVERSAS APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS

RESUMO

As lectinas são proteínas pertencentes a uma diversificada superfamília, que possui como principal característica a capacidade de reconhecer carboidratos de modo específico e seletivo. Estão presentes nos mais variados organismos, tais como, vírus, bactérias, fungos, vegetais e animais. Devido à sua habilidade de reconhecer uma grande quantidade de glicanos, são mediadoras em diversos processos biológicos, como migração celular, defesa imunológica, infecção por bactérias, vírus e protozoários. As lectinas de plantas são as mais estudadas e revelam-se com heterogeneidades estruturais principalmente na constituição de seus sítios de ligação ao carboidrato, o que lhes confere múltiplas atividades biológicas, dentre elas, a ação antimicrobiana, a ação inseticida, a ação mitogênica, a ação antitumoral e a anti-inflamatória. Nas últimas décadas, um grande número de publicações tem demonstrado a aplicação das lectinas como ferramenta biotecnológica potencial em diferentes áreas, como na agricultura, para melhoria genética de cultura de grãos; na bioquímica, utilizadas na pré-purificação de glicoproteínas e na histoquímica, para distinguir células tumorais das normais. Uma das aplicações amplamente pesquisadas na atualidade é o potencial das lectinas como agentes carcinogênicos, como também a sua utilização na descoberta de biomarcadores. Neste trabalho, apresentamos uma visão geral sobre as lectinas, incluindo um breve histórico das lectinas vegetais, suas características funcionais e estruturais básicas, suas atividades com potenciais aplicações biotecnológicas dentre elas a inseticida, a antimicrobiana e a antitumoral, bem como o emprego dessas proteínas na descoberta de biomarcadores tumorais. Algumas técnicas utilizadas para essa finalidade como a cromatografia de afinidade com lectina imobilizada (LAC - *Lectin Affinity Chromatography*) e os microarranjos de lectinas e lectinas/anticorpo no formato sanduíche (ALSA - *Antibody-Lectin Sandwich Array*) são apresentadas.

PALAVRAS CHAVES:

Biomarcadores de câncer, Glicosilação, Atividade antimicrobiana, Atividade Inseticida.

VEGETABLE LECTINS: FROM PLANT DEFENSE MOLECULES TO THE VARIOUS BIOTECHNOLOGICAL APPLICATIONS

ABSTRACT

Lectins are proteins belonging to a diverse superfamily, which has as its main characteristic, the capacity to specifically and selectively recognize carbohydrates. They are present in a great variety of microorganisms, such as viruses, bacteria, fungi, plants, and animals. Due to its ability to recognize a large number of glycans, they behave as mediators in many biological processes, as in cell migration, immunologic defense and in bacterial, protozoan and viral infections. Among all, plant lectins are the most studied, showing structural heterogeneities, mainly on its carbohydrates binding sites, what grants several biological activities to these proteins, among them, the antimicrobial, insecticide, mitogenic, anti-tumoral and anti-inflammatory activities. On the last decades, a large number of studies have demonstrated the application of lectins as a potential biotechnological tool on diverse fields like on agriculture, being used at the genetic improvement of grains; on biochemistry, where it's used at pre-purification of glycoproteins, and on the histochemistry, applied at the distinction between normal and tumoral cells. Nowadays, one of the researched applications is the potential of lectins as a carcinogenic agent, so as its uses on the discovery of biomarkers. The present study shows a brief history of the plant lectins, their functional characteristics, and structural, their biotechnological applications, such as in the biomarkers discovery, covering too, some of the techniques employed to this function, like the Lectin Affinity Chromatography (LAC), Lectin Microarrays and the Antibody-Lectin Sandwich Array.

KEYWORDS:

Cancer Biomarkers, Glycosylation, Antimicrobial Activity, Insecticide Activity.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	IX
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	XI
1. INTRODUÇÃO	1
2. DETECÇÃO, ESPECIFICIDADE E PURIFICAÇÃO	3
3. CLASSIFICAÇÃO ESTRUTURAL DAS LECTINAS	9
4. APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS.....	11
4.1 ATIVIDADE INSETICIDA.....	14
4.2 BIOPROSPECÇÃO DE LECTINAS PARA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	18
4.3 BIOTECNOLOGIA DE LECTINAS NO CÂNCER.....	23
4.3.1 Lectinas com propriedades antitumorais.....	23
4.3.2 Lectinas na descoberta de biomarcadores tumorais	28
5. TÉCNICAS BASEADAS EM LECTINAS EMPREGADAS NA DESCOBERTA DE BIOMARCADORES	31
5.1 CROMATOGRAFIA DE AFINIDADE DE LECTINA IMOBILIZADA (LAC).....	31
5.2 MICROARRANJOS DE PROTEÍNAS.....	33
5.2.1 Microarranjo de lectinas	34
5.2.2 Microarranjo sanduiche anticorpo/lectina (ALSA).....	36
6. CONCLUSÃO	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de lectinas segundo seu domínio de ligação ao carboidrato.	6
Tabela 2 - Lectinas vegetais com atividades anti-inflamatória e antiviral.	13
Tabela 3 - Lectinas potenciais para o desenvolvimento de drogas de amplo espectro.....	22
Tabela 4 - Lectinas vegetais com atividades antiproliferativa e indutora de apoptose sobre linhagens celulares de câncer humano.....	24
Tabela 5 - Tipos de glicosilação no câncer.	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Carboidratos da superfície das células, na forma de glicoconjugados, servem como pontes de união para outras células (bactérias infecciosas, vírus, toxinas, hormônios e muitas outras moléculas), a partir de suas lectinas. (Adaptado de SHARON; LIS, 2004).	3
Figura 2 - Ensaio de hemaglutinação. (Adaptado de Santos et al., 2014).....	4
Figura 3 - Seletividade de ligação das lectinas vegetais (Adaptado de BERG et al., 2002).	5
Figura 4 - Classificação das lectinas segundo a sua estrutura global: merolectinas, hololectinas, quimerolectinas e superlectinas (Adaptado de LIU et al., 2010).	9
Figura 5 - Mecanismo de ação inseticida para as lectinas (Adaptado de Lagarda-Diáz; Guzman-Partida; Vazquez-Moreno, 2017).....	15
Figura 6 - Etapas do processo da cromatografia de afinidade de lectina imobilizada (LAC). (Adaptado de Hashim; Jayapalan; Lee, 2017).	32
Figura 7 - Esquema representativo da técnica de microarranjo de lectinas. (Adaptado de Zhang et al., 2016).....	35
Figura 8 - Esquematização da técnica de microarranjo sanduiche anticorpo/lectina (ALSA). (Adaptado de Haab, 2012).....	36

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

A2780	Linhagens celulares de câncer de ovário
A549	Linhagens celulares de câncer de pulmão
ABA	Aglutinina de <i>Agaricus bisporus</i>
AFP-L3	Alfa-fetoproteína
ALSA	Antibody Lectin Sanduic Assay
BanLec	Lectinas das espécies <i>Musa acuminata</i> e <i>Musa balbisiana</i>
BFL	Lectina de <i>Bauhinia forficata</i>
BmoLL	<i>Bauhinia monandra leaf lectin</i>
BPH	Hiperplasia prostática benigna
CAL	Lectina <i>Cicer arietinum L.</i>
CasuL	Lectina de <i>Calliandra surinamensis</i>
CEA	Antígeno carcino embriogênico
CHC	Carcinoma hepatocelular
CNE-1/CNE-2	Linhagens celulares de câncer de nasofaríngeas
ConA	Lectina <i>Concanavalina A</i>
ConBr	Lectina <i>Canavalia brasiliensis</i>
CRA	Aglutinina relacionada com quitinase
DBA	Lectina <i>Dolichos biflorus</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRL	Lectina <i>Dioclea rostrata</i>
Dviol	Lectina <i>Dioclea violácea</i>
ELLA	Ensaio de lectina conjugada à Enzima
EUL	Aglutinina <i>Euonymus europaeus</i>
GNA	Aglutinina <i>Galanthus nivalis</i>
GS-I	Lectina <i>Griffonia simplicifolia</i>
HA	Hemaglutinação
HCT-15	Linhagens celulares de câncer de cólon
HeLa	Linhagens celulares de câncer de cervical
HepG2/PLC/PRF/5	Linhagens celulares de câncer de fígado
HIV	Vírus de imunodeficiência humana
JRL	Jacalinas
LAC	Cromatografia de afinidade de lectina imobilizada
LCA	Aglutinina de <i>Lens culinaris</i>
LysM	Lisina
MALDI-TOF	<i>Time-of-flight mass spectrometer with matrix-assisted laser desorption/ionization</i>
MCF-7/MDA-MB-231	Linhagens celulares de câncer de mama
MLL	Lectina <i>Morus Alba</i>
MUL	Lectina <i>Myracrodruon urundeuva</i>
Nictaba	<i>Nicotiana tabacum</i>
PC3/PCH3	Linhagens celulares de câncer de prostate
POL	Lectina <i>Polygonatum odoratum lectin</i>
PPyLL	Lectina <i>Phthirusa pyrifolia leaf lectin</i>
PSA	Antígeno prostático humano
PTA	Lectina <i>Pinnelia ternata</i>
SFL	Lectina <i>Sophora flascences</i>

SLL	Lectina <i>Swartzia laevicarpa</i>
SNA-I	Lectina <i>Sambucus nigra I</i>
SteLL	Lectinas das folhas de <i>Terebinthifolius schinus</i>
UEA-I	Lectina <i>Ulex europaeus</i>
VAC1 e VAC2	Lectinas isoladas de <i>Viscum álbum</i>
VmL	Lectina de <i>Vatairea macrocarpa</i>
WBPH	Gafanhoto <i>Sogota furcifera horvath</i>
WGA	Aglutinina de germe de trigo
WSMoL	Lectina de <i>Moringa oleifera</i>

1. INTRODUÇÃO

A palavra lectina tem origem no latim, *lectus*, e significa selecionar. Inicialmente, as lectinas eram definidas como proteínas ou glicoproteínas, de origem não imune, que aglutinam células e/ou precipitam glicoconjugados, ligando-se rápida, seletiva e reversivelmente a carboidratos e a substâncias que contêm açúcares, sem alterar a estrutura de qualquer ligação glicosídica. Esta definição indicaria que as lectinas necessitariam de, pelo menos, dois sítios de ligação de açúcar. Porém, atualmente, o termo lectina é aplicado para denotar todas as proteínas ou glicoproteínas que possuem, pelo menos, um domínio não catalítico e são capazes de se ligarem, reversivelmente, a monossacarídeos ou oligossacarídeos específicos, sem alterar as propriedades desses (LAM; NG, 2011). Deste modo, as lectinas são definidas e classificadas pela sua ligação específica a carboidratos e não pela habilidade de aglutinar células, tais como as hemácias.

Essas proteínas podem ser encontradas amplamente em animais, plantas e microrganismos. O teor de lectinas varia em diferentes organismos, sendo que em sementes de leguminosas são encontradas em abundância, e nas plantas estão distribuídas em raízes, folhas, flores, frutos, sementes, rizomas, tubérculos, bulbos, vagens e entrecascas. Entretanto, em animais, o conteúdo de lectinas é, geralmente, extremamente baixo, necessitando-se de grandes quantidades de matérias-primas, tornando-as de difícil obtenção (LAM; NG, 2011).

Conforme mencionado, as lectinas se apresentam em quantidades significativas em leguminosas, pois anteriormente a família *Fabaceae* era chamada de "*Leguminosae*". Esta denominação teve origem no conhecimento e no uso dos alimentos pela população como, por exemplo, o legume. A família *Fabaceae* representa uma quantidade de 19.327 espécies e 727 gêneros arranjados em 36 tribos, sendo considerada uma das três maiores famílias das angiospermas. No Brasil, essa família possui 200 gêneros e 1.500 espécies, destacando a grande diversidade da flora (LIMA, 2010; SOUZA et al., 2016).

As lectinas vegetais são as mais investigadas e suas funções nas plantas estão associadas com suas propriedades gerais e sua localização:

proteínas de reserva, mecanismos de defesa contra doenças e simbioses microrganismos-planta (ZHOU; SUN, 2015). Por exemplo, quando presentes em bulbos, cascas e rizomas possuem a função de reserva, proporcionando aminoácidos para o desenvolvimento da planta (VAN DAMME; LANNO; PEUMANS, 2008).

As plantas respondem a variáveis estímulos da natureza, sejam estes físicos, químicos ou biológicos. Possuem mecanismos de defesa que lhes conferem proteção ao serem atacadas por herbívoros e/ou patógenos. Esta ação é promovida devido à presença de seus componentes moleculares constitutivos ou, até mesmo, novas moléculas podem aparecer ou aumentar na composição de organismos vegetais sob ataque (PINTO; RIBEIRO; OLIVEIRA, 2011; LANNO; VAN DAMME, 2014).

As lectinas estão entre as biomoléculas que participam da ação de defesa contra microrganismos e na sinalização de danos que podem ser causados na superfície celular e/ou intracelular das plantas. O mecanismo de defesa destas biomoléculas ocorre por meio da interação proteína-carboidrato. Estas proteínas apresentam pelo menos um domínio não catalítico que lhes permite reconhecer e ligar seletivamente de forma reversível a carboidratos específicos que podem estar presentes na superfície celular do patógeno invasor ou são originários da própria planta, quando liberados, promovem a transdução de sinal dentro da célula vegetal (LANNO; VAN DAMME, 2014).

As propriedades que as lectinas apresentam sugerem um grande potencial que desperta interesse científico quando utilizadas de forma purificada, pois devido à sua especificidade e seletividade para ligar carboidratos, atuam como mediadoras nos mecanismos de interação e de reconhecimento celular, pois esses são dependentes dos açúcares da superfície (DUARTE et al., 2016; SILVA; SILVA, 2000). Deste modo, são utilizadas como ferramentas na compreensão de mecanismos moleculares de muitos fenômenos biológicos, tais como: fertilização, migração celular, defesa imunológica, infecção por bactérias, vírus e protozoários (Figura 1).

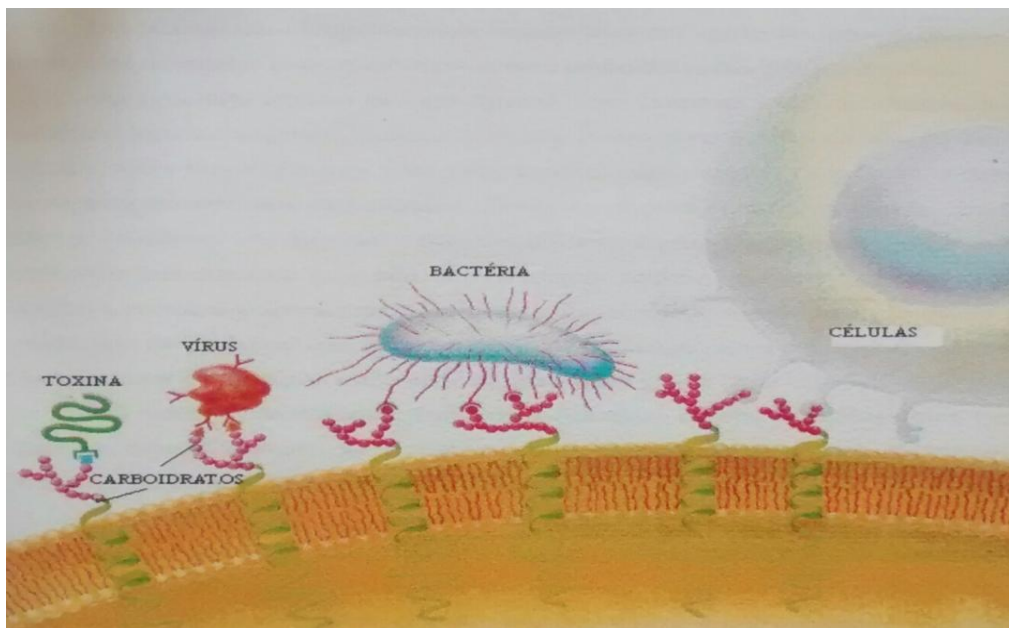


Figura 1 - Carboidratos da superfície das células, na forma de glicoconjugados, servem como pontes de união para outras células (bactérias infecciosas, vírus, toxinas, hormônios e muitas outras moléculas), a partir de suas lectinas. Com isso, carboidratos e lectinas mediam a migração de células durante o desenvolvimento embrionário, de infecção e outros fenômenos (Adaptado de SHARON; LIS, 2004).

2. DETECÇÃO, ESPECIFICIDADE E PURIFICAÇÃO

A capacidade que certas lectinas apresentam em distinguir diferentes tipos celulares (bactérias, vírus, toxinas, hormônios, entre outras) tem estimulado as pesquisas como base para a detecção, a caracterização da especificidade e a purificação destas biomoléculas.

Uma lectina aglutina eritrócitos por reconhecer carboidratos em sua superfície celular, formando uma rede reticulada (Figura 2). Desse modo, o ensaio de hemaglutinação é um método simples e rápido para detectá-las em amostras (SANO; OGAWA, 2014). Este ensaio é semiquantitativo, geralmente realizado em microplacas, onde a amostra é serialmente diluída, e a concentração mínima para promover a hemaglutinação (HA) é determinada.

A especificidade da lectina para um determinado carboidrato é definida pelo ensaio de inibição da atividade hemaglutinante na presença do carboidrato ou glicoproteína em concentração determinada na solução do ensaio (CORREIA, M. T. S., COELHO, 2008).

As hemácias utilizadas nos ensaios podem ser humanas (tipos A, B, AB e O) ou de animais, tais como, coelhos, camundongos, ratos e galinhas. Na

busca por novas lectinas em extratos vegetais é importante realizar os ensaios de hemaglutinação em eritrócitos tanto de animais como de humanos, pois algumas lectinas não aglutinam hemácias humanas.

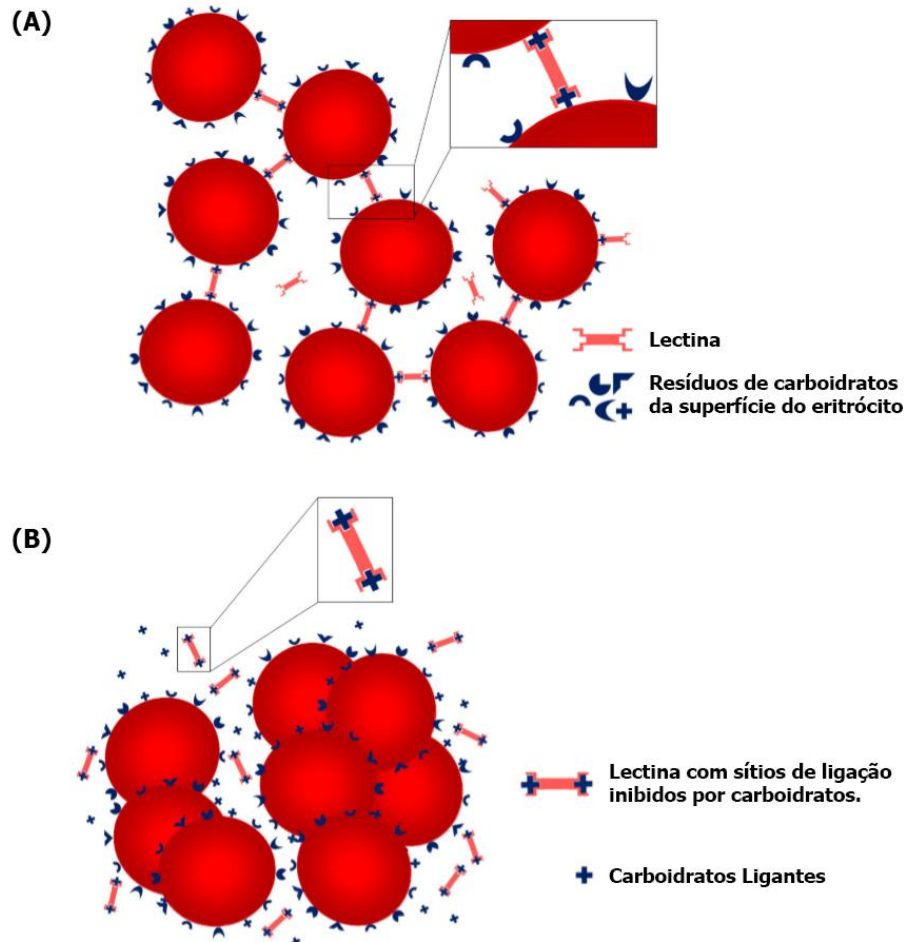


Figura 2 - Ensaios de hemaglutinação. (A) detecção de lectinas. (B) inibição da atividade hemaglutinante para confirmar a presença da lectina e a especificidade com o carboidrato. (Adaptado de Santos et al., 2014).

A lectina extraída da leguminosa *Swartzia laevis* (SLL) (FERNANDES et al., 2012) aglutina eritrócitos de coelhos, porém, não aglutina hemácias humanas e nem de ratos, enquanto a lectina extraída dos bulbos da *Pinnellia ternata* (PTA), uma erva chinesa, aglutina preferencialmente eritrócitos de camundongos (ZUO et al., 2012). Por outro lado, a lectina PPyLL (*Phthirusa pyrifolia leaf lectin*), apesar de aglutinar as hemácias de coelho, não é específica para um determinado tipo sanguíneo humano, pois aglutina as hemácias dos tipos A, B e O, porém não apresenta atividade para as do tipo

AB (COSTA et al., 2010).

Um modo de tornar o ensaio mais sensível é tratá-las quimicamente, por exemplo, com glutaraldeído, para uma maior exposição dos carboidratos das glicoproteínas da superfície dos eritrócitos (SANO; OGAWA, 2014).

Adamová e colaboradores (2014) propuseram a microscopia de fluorescência como um novo método para detectar a hemaglutinação induzida por lectinas. Os pesquisadores testaram o método com lectinas bacterianas recombinantes purificadas (RSL e PA-1L, ambas da *Pseudomonas aeruginosa*) bem como diretamente nas células lisadas de *Escherichia coli*, antes da purificação. A hemaglutinação foi ensaiada diretamente sobre lâminas e visualizadas no microscópio. Os resultados foram compatíveis com o método tradicional em microplaca, porém, de maneira mais rápida, com menor quantidade de amostras, de reagentes e com a vantagem de visualizar hemaglutinação no citosol bacteriano.

As lectinas podem ser classificadas em cinco grupos segundo a sua especificidade aos carboidratos: galactose/N-acetilgalactosamina, manose/glicose, fucose, ácido siálico e N-acetilglicosamina (HU; WONG, 2009; HASHIM; JAYAPALAN; LEE, 2017). Por exemplo, a lectinas extraídas do gérmen de trigo (WGA – *wheat germe agglutinin*), do amendoim (PNA – *peanut agglutinin*) e a do feijão de porco (PHA – *phaseolus agglutinin*) reconhecem diferentes glicanos, conforme mostra a Figura 3.

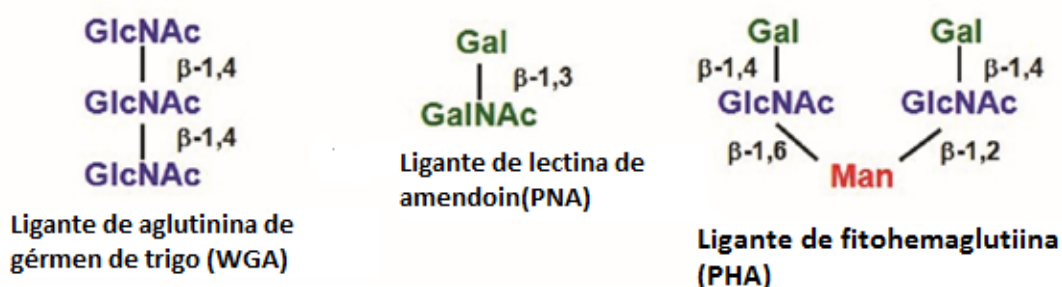


Figura 3 - Seletividade de ligação das lectinas vegetais (Adaptado de BERG et al., 2002).

Outro modo de classificação alternativo leva em consideração as características evolucionárias comuns entre as lectinas, separando-as em doze famílias segundo o domínio de ligação ao carboidrato, conforme apresentado na Tabela 1 (VAN DAMME; LANNO; PEUMANS, 2008; HOLLE et al., 2017).

Tabela 1 - Classificação de lectinas segundo seu domínio de ligação ao carboidrato.

Família	Especificidade	Exemplos	Características
Lectinas de leguminosas	Man/Glc, Gal/GalNAc, (GlcNAc) _n , Fuc e Siaα2-3Gal/GalNAc	<i>Canavalia ensiformis</i> , <i>Phaseolus vulgaris</i> , <i>Glycine Max</i> , <i>Arachis hypogaea</i> , <i>Phaseolus limensis</i> , <i>Psium sativum</i> , <i>Dolichos binflours</i> e <i>Ulex europaeus</i> , <i>Conacavalina A</i> .	São lectinas muito semelhantes no que se refere às propriedades físico-químicas, mas diferem na especificidade ao carboidrato e em suas propriedades fisiológicas.
Aglutininas relacionadas com a quitinase (CRA - Chitinase-related agglutinin)	Complexo N-glicanas/alto conteúdo de Man	<i>Triticum spp.</i>	Apresentam capacidade de se ligar à quitina.
Ricina – B	Gal/GalNAc ou Siaα2-6Gal/GalNAc	<i>Ricinus communis</i> e <i>Abrus precatorius</i> , ML I ML II.	Uma das mais potentes toxinas de origem vegetal. Grupo de lectinas de plantas previamente referidas como proteínas inativadoras de ribossomos.
Jacalinas (JRL)	Gal, Galβ(1,3)/GalNAc, Man	<i>Artocarpus integrifolia</i> .	Proteínas com um ou mais domínios que são estruturalmente similares ao domínio da jacalina, uma lectina com especificidade à galactose extraída da semente da jaca.
Amarantina	Galβ(1,3)/GalNAc e GalNAc	<i>Amaranthus caudatus</i> , <i>Amaranthus leucocarpus</i> e <i>Amaranthus cruentus</i> .	Grupo pequeno de lectinas encontradas em espécies de <i>Amaranthus</i> .
Aglutinina Agaricus bisporus	GlcNAc/GalNAc e Gal	<i>Marchantia polymorpha</i> (MarpoABA) e <i>o musgo Tortula ruralis</i>	Aglutinina originalmente reportada no fungo <i>A. bisporus</i> (ABA).
Cianovirinas	Man	<i>Nostoc ellipsosporum</i>	Cianovirina-N (CVN) é uma lectina extraída da cianobactéria <i>Nostoc ellipsosporum</i> com um alto potencial antiviral. Atualmente, lectinas homólogas à CVN (CVNH) têm sido relatadas em algumas espécies de plantas e fungos.
Aglutininas Euonymus europaeus (EUL)	Gal e complexo N-glicanas/alto conteúdo de Man	<i>Euonymus europaeus</i> (EUA)	Aglutininas similares a de <i>Euonymus europaeus</i> (EUA) com especificidade variável.

Família	Especificidade	Exemplos	Características
Lisinas (LysM)	Quitina, peptidoglicanas	<i>Lotus japonicus</i> e <i>Medicago truncatula</i>	O domínio LysM foi primeiramente descoberto na lisozima de um fago, a qual degrada a parede celular de algumas bactérias. Está presente em todos os eucariotos, incluindo plantas e humanos.
Aglutininas <i>Galanthus nivalis</i> (GNA)	Man e N-glicanas	<i>Polygonatum odoratum lectin (POL)</i>	Remete à lectina extraída do bulbo de <i>Galanthus nivalis</i> com especificidade à manose. Inicialmente foram agrupadas na família de lectinas ligantes de manose de monocotiledôneas. Atualmente, inclui lectinas similares, extraídas de briófitas, bactérias e animais..
Heveínas	(GlcNAc) _n	<i>Hevea brasiliensis</i> (Látex da seringueira)	Lectinas com um ou mais domínios heveína. O domínio heveína foi primeiramente identificado em um peptídeo extraído do látex de <i>Hevea brasiliensis</i> , nomeado heveína, com especificidade à quitina.
Aglutininas <i>Nicotiana tabacum</i> (Nictaba)	(GlcNAc) _n , alto conteúdo de Man e N-glicanas complexas	<i>Nicotiana tabacum</i> (Nictaba)	Grupo de lectinas similares à aglutinina extraída da folha de <i>Nicotiana tabacum</i> (Nictaba). A expressão dessa aglutinina é induzida por alguns hormônios ou insetos herbívoros não sendo detectada em condições normais nas espécies de <i>Nicotiana</i> .

As características especiais desta classe de proteínas quanto aos seus domínios de ligação a carboidratos, afinidade aos monossacarídeos e a sua capacidade de hemaglutinação é de extrema importância no desenvolvimento e na escolha das metodologias dos processos de purificação, facilitando, assim, esta etapa e aumentando a eficiência da análise (NASCIMENTO et al., 2012).

Geralmente, o isolamento das lectinas vegetais inicia-se pela extração destas proteínas contidas nas sementes, ou em outras partes da planta, utilizando-se solventes aquosos (XU et al., 2015), como no caso do isolamento da lectina de sementes de *Canavalia villosa* (Cvill) (LOSSIO et al., 2017), *B. purpurea Agglutinin* (BPA), *B. folha de monandra lectina* (BmolL), duas isoformas de lectina *B. variegata* (BVLI e BVLI), lectina da raiz de *B. monandra* (Bmorol), lectina de *B. bauhinoides* (BBL), lectina de *B. forficata* (BFL), lectina de *B. unguiculata* (BUL), e *B. variegata var. lectina Variegata* (Bvvl) que

passaram inicialmente por um processo de extração com a solução tamponada com pH variando de 6,5 a 7,6 contendo a solução de cloreto de sódio 0,15 M (CAGLIARI; KREMER; PINTO, 2018). Na sequência, estas proteínas normalmente são submetidas à etapa de precipitação, sendo uma quantidade variável de sulfato de amônio adicionada ao sobrenadante (*salting-out*) ou até mesmo por meio de solventes orgânicos e, para a retirada de sais, é aplicada posteriormente a técnica de diálise em membranas semipermeáveis (POHLEVEN et al., 2012).

Após a extração e precipitação, as lectinas podem ser isoladas pela combinação de métodos cromatográficos comumente empregados na purificação de proteínas, tais como, as cromatografias de afinidade, de troca iônica e cromatografia de filtração em gel (NASCIMENTO et al., 2012).

Nas estratégias de purificação de lectinas, a possibilidade de utilização da cromatografia de afinidade explora a sua capacidade de ligação específica aos carboidratos, simplificando o processo, ao passo que a gel filtração e a troca iônica são frequentemente usadas mais tardiamente (NASCIMENTO et al., 2012; POHLEVEN et al., 2012).

A capacidade de ligação da lectina aos carboidratos, de acordo com sua especificidade é de extrema importância, destacando-se estudos que demonstram esse fato temos, como exemplo, o isolamento da lectina específica para glicose/manose por meio da cromatografia de afinidade, obtida a partir de sementes de *Canavalia villosa* (CvILL). Esta biomolécula demonstrou-se eficaz contra um processo de inflamação, sendo analisado o efeito pró-inflamatório de CvILL em camundongos (LOSSIO et al., 2017). Outra lectina com ação anti-inflamatória previamente purificada por meio da cromatografia de afinidade é a lectina de *Vatairea guianensis* (VGL), com especificidade aos carboidratos N-acetil-galactosamina (GalNAc)/Galactose (Gal) (MARQUES et al., 2017).

A purificação das lectinas tem sido amplamente incentivada pelo seu potencial de utilização em diversas áreas, como as aplicações na área da saúde, possibilitando uma melhor qualidade de vida dos pacientes por meio do desenvolvimento de técnicas de diagnóstico/prognóstico e tratamentos das patologias e, na agricultura, no melhoramento genético das plantas, bem como

herbicidas naturais, resultando em alimentos mais saudáveis à população. Esses fatores, por sua vez, estimulam a busca de novas moléculas.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTRUTURAL DAS LECTINAS

Como citado anteriormente, estas biomoléculas podem ser classificadas segundo a sua diversidade e especificidade de ligação com determinados carboidratos ou, ainda, por apresentar características relacionadas à alguma família. Um terceiro modo de classificação das lectinas é baseado em suas estruturas globais. Estas biomoléculas são classificadas em específicas e não específicas, a partir da sua diversidade de estruturas e habilidade de formar ligações reversíveis com carboidratos (monossacarídeos ou polissacarídeos) ou glicoproteínas (LAM; NG, 2011).

As lectinas de plantas foram subdivididas em quatro classes distintas, com base em sua estrutura global: as merolectinas, as hololectinas, as quimerolectinas e as superlectinas (Figura 4).

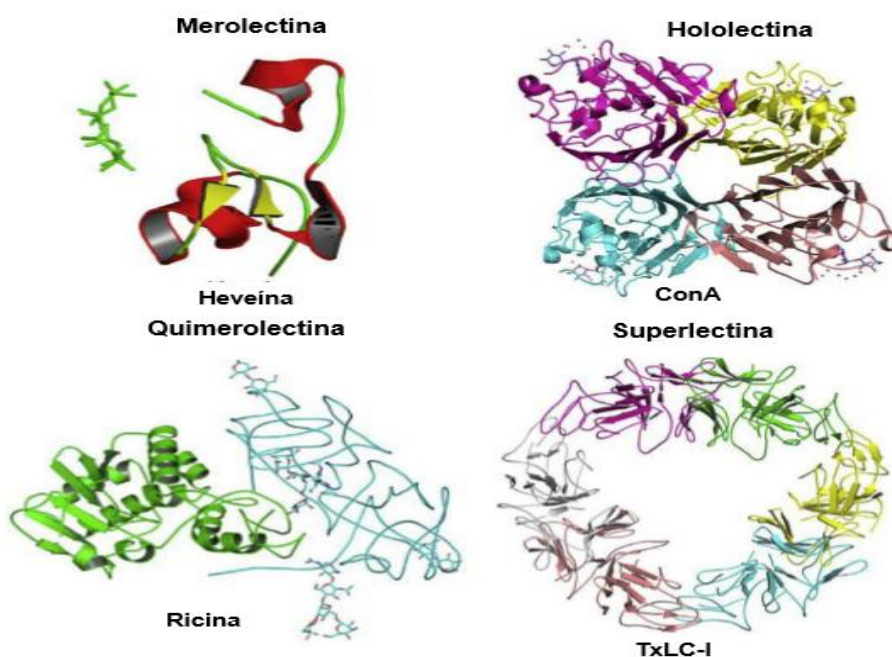


Figura 4 - Classificação das lectinas segundo a sua estrutura global: merolectinas, hololectinas, quimerolectinas e superlectinas (Adaptado de LIU et al., 2010).

As Merolectinas são proteínas que possuem apenas um domínio de

ligação ao carboidrato (CRD – *carbohydrate recognition domain*) e, devido a esta propriedade monovalente, não são capazes de aglutinar células ou precipitar glicoconjugados. Enquanto as hololectinas apresentam dois ou mais domínios de ligação a carboidratos, que podem ser idênticos ou muito homólogos, tendo a capacidade de aglutinar células e/ou precipitar glicoconjugados relacionadas (POVINELI, K. L.; FINARDI FILHO, 2002; LIU; BIAN; BAO, 2010; VANDENBORRE; SMAGGHE; DAMME, 2011; HAMID et al., 2013).

As quimerolectinas são proteínas compostas de um ou mais domínios de ligação a carboidratos e um domínio que exerce atividade catalítica ou outra atividade biológica. Por outro lado, as superlectinas são constituídas de, pelo menos, dois domínios de interação a carboidrato, além de reconhecerem estruturas de carboidratos não relacionadas (POVINELI, K. L.; FINARDI FILHO, 2002; LIU; BIAN; BAO, 2010; VANDENBORRE; SMAGGHE; DAMME, 2011; HAMID et al., 2013).

Pela classificação acima, nota-se que as lectinas podem ser monoméricas, diméricas ou tetraméricas. As estruturas mais comuns nas lectinas vegetais são a homodimérica ou a homotetramérica (BRINDA et al., 2004).

Os monômeros das lectinas vegetais geralmente apresentam alta similaridade na sequência primária e nas estruturas secundária e terciária. A estrutura secundária mais comum é a constituída por folhas beta antiparalelas, organizadas em motivos beta-sanduíche ou beta-barril, comuns em proteínas que participam em mecanismos de defesa, conferindo a estas alta resistência às alterações de pH, temperatura e proteólise enzimática por microrganismos e insetos (DELATORRE et al., 2007; HOPPER et al., 2017). Algumas lectinas são metaloproteínas, dependentes de cátions divalentes, como Ca^{2+} e Mn^{2+} , sendo que os sítios de ligação dos metais são próximos ao domínio de reconhecimento ao carboidrato (SHARON; LIS, 2002).

Apesar das similaridades estruturais nos níveis primário, secundário e terciário (motivo beta barril), as lectinas vegetais possuem marcadas diferenças em sua estrutura quaternária. As interações monômero-monômero interferem no modo dessas proteínas se complexarem às superfícies celulares e às matrizes de glicoconjugados, proporcionando as suas variadas especificidades

e, conseqüentemente, suas diversificadas atividades biológicas (SHARON; LIS, 2002, 2004).

4. APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS

As capacidades das lectinas vegetais ligaram-se a carboidratos exógenos específicos e induzir processos particulares em células animais são amplamente exploradas em pesquisas biológicas e biomédicas.

As interações carboidrato-lectina permitem o reconhecimento seletivo em vários processos biológicos, os quais estão envolvidos em muitas patologias humanas, como metástase de câncer (YAU et al., 2015; GONDIM et al., 2017), invasão viral (HOPPER et al., 2017), inflamações (MUSZYNSKA et al., 2018) e distúrbios patológicos relacionados à flora intestinal (JUAN et al., 2017; ZÁRATE; SÁEZ; CHAIA, 2017; CASALS-PASCUAL; VERGARA; VILA, 2018; WANG; HE, 2018).

A identificação efetiva da seletividade das lectinas aos carboidratos é significativa não apenas para decifrar as glicoproteínas envolvidas nos processos, mas também possibilita o desenvolvimento de testes úteis para o diagnóstico e a terapia das doenças (WANG; HE, 2018).

As diversificadas atividades biológicas descritas para as lectinas, tais como, atividades inseticida (VANDENBORRE; SMAGGHE; DAMME, 2011; MACEDO; OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2015), antitumoral (YAU et al., 2015; COULIBALY; YOUAN, 2017), antimicrobiana (DIAS et al., 2015; POMPEU et al., 2015), anti-HIV (HOPPER et al., 2017), mitogênica para linfócitos (ASHRAF; KHAN, 2003; MOVAFAGH et al., 2016) e anti-inflamatória (MUSZYNSKA et al., 2018), as tornam instrumentos potenciais na biotecnologia.

Inicialmente, suas aplicações incluíram: (a) o isolamento, a purificação e os estudos estruturais de polímeros contendo carboidratos (FAIS et al., 2009), (b) a tipagem sanguínea (GORAKSHAKAR; GHOSH, 2016), (c) a identificação de cepas de micro-organismos (ATHAMNA et al., 2006), (d) marcadores tumorais de câncer (PIHÍKOVÁ; KASÁK; TKAC, 2015; HOPPER et al., 2017) (e) produção de plantas transgênicas com resistência ao ataque de pragas (ZUO et al., 2012) e (f) uso de lectinas como carreadores de drogas (BIES;

LEHR; WOODLEY, 2004; DANHIER; FERON; PRÉAT, 2015). Porém, nos últimos anos, tem se destacado sua utilidade na agricultura, na biomedicina e na medicina (JUAN et al., 2017).

A identificação da tipagem sanguínea foi uma das primeiras aplicações biotecnológicas das lectinas, devido à atividade hemaglutinante que ocorre com a ligação da proteína aos vários componentes da membrana eritrocitária, promovendo a hemaglutinação seletiva devido ao reconhecimento dos antígenos específicos dos grupos sanguíneos ABO. Em razão da simplicidade e do baixo custo das lectinas, muitas destas são úteis como reagentes para a tipagem sanguínea (GORAKSHAKAR; GHOSH, 2016). Dentre as várias lectinas disponibilizadas comercialmente para a identificação dos antígenos dos grupos sanguíneos, têm-se as lectinas vegetais: *Dolichos biflorus* (DBA, anti-A1), *Griffonia simplicifolia* (GS-I, anti – B) e *Ulex europaeus* (UEA-I, anti - O) (KHAN et al., 2002).

Outras propriedades bem conhecidas das lectinas são: a ação anti-inflamatória com a migração de neutrófilos *in vivo*, devido à ação das selectinas no recrutamento de leucócitos na inflamação do corpo humano (GOLIAS et al., 2011) e o potencial antiviral investigados desde a década de 80, principalmente contra o vírus HIV (FRANCOIS; BALZARINI, 2012), que apresenta especificidade, na grande maioria, pelo carboidrato manose (BALZARINI et al., 2004). Na tabela 2 são destacadas as lectinas que demonstraram, nos estudos realizados, resultados com ações anti-inflamatória e antiviral.

Tabela 2 - Lectinas vegetais com atividades anti-inflamatória e antiviral.

Atividade/Ação	Lectina	Referência
Anti-inflamatória	<i>Canavalia villosa</i>	LOSSIO et al., 2017
	<i>Bauhinia monandra</i>	CAMPOS et al., 2016
	Lectinas extraídas de espécies do subgrupo <i>Dioclenaie</i>	BEZERRA et al., 2014
	<i>Canavalia boliviana</i>	BEZERRA et al., 2014
	<i>Canavalia grandiflora</i>	NUNES et al., 2009
Antiviral	<i>Cianovirina-N (CV-N)</i>	
	<i>Aglutinina Oscillatoria agardhii (OAA)</i>	KOHARUDIN; GRONENBORN, 2014;
	<i>Microcystis viridis lectin (MVL)</i>	MITCHELL; RAMESSAR; KEEFE, 2018
	<i>Actinohivina (AH)</i>	
	<i>Clematis Montana (CML)</i>	PENG et al., 2009
	<i>BanLec</i>	HOPPER et al., 2017
	<i>Griffithsin (GRFT)</i>	LUSVARGHI; BEWLEY, 2016
	<i>Scytovirin (SVN)</i>	MOULAEI et al., 2007; KOHARUDIN; GRONENBORN, 2014
	<i>Galanthus nivali</i>	
	<i>Hippeastrum hybrid</i>	BALZARINI et al., 2004
<i>Narcissus pseudonarcissus</i>		

As aplicações biotecnológicas das lectinas na saúde e na agricultura vêm sendo amplamente estudadas e, nesta revisão, destacamos suas atividades inseticida, antimicrobiana e principalmente sua atividade carcinogênica, bem como o emprego dessas proteínas na descoberta de biomarcadores tumorais e algumas técnicas utilizadas para essa finalidade.

4.1 Atividade inseticida

Métodos alternativos para o controle de pragas de insetos estão expandindo o interesse na busca de substâncias que apresentem menor risco à saúde humana e ao ambiente, além da exigência crescente por produtos alimentícios saudáveis e isentos de resíduos de agrotóxicos. Com este enfoque existe uma retomada do uso de inseticidas naturais, os quais haviam sido gradativamente substituídos pelos sintéticos (CAMAROTI et al., 2018; CORRÊA; SALGADO, 2011).

Os inseticidas naturais, ainda que não se utilizem de produtos químicos, contribuem no combate ao controle de pragas, além de contribuir para o baixo custo, são nocivos aos insetos, mas não tóxicos às plantas e aos seres humanos. Desse modo, apresentam-se como uma forma alternativa e mais sustentável de realizar o controle de pragas (BRAIBANTE; ZAPPE, 2012).

Existem diversos estudos que apresentam a eficiência e a seletividade observadas nos compostos isolados de inúmeras plantas possuidoras de atividade inseticida. Graças às riquezas das substâncias bioativas existentes nas plantas é possível o desenvolvimento de diversos produtos com amplas aplicações na agricultura, um desses exemplos são as lectinas (FILHO; NETO, 2014).

Na agricultura, as lectinas têm sido utilizadas por apresentarem atividades antimicrobianas e inseticidas no controle de patógenos. Ensaios utilizando lectinas vegetais na dieta artificial de insetos constataram suas propriedades tóxicas às pragas pertencentes às diversas ordens, economicamente importantes, tais como, *Coleoptera*, *Diptera*, *Hemiptera* e *Lepdoptera* (VANDENBORRE; SMAGGHE; DAMME, 2011). Desse modo, as ações inseticidas das lectinas tendem a reduzir os danos causados por insetos nas lavouras, na armazenagem de grãos e, concomitantemente, na transmissão de doenças, pois podem aumentar a mortalidade ou retardar o desenvolvimento destes insetos (LAM; NG, 2011).

A ação inseticida pode ocorrer por diversos mecanismos envolvendo a desestabilização do metabolismo do patógeno/predador, a partir da formação de complexos com carboidratos na matriz peritrófica ou nas células epiteliais do intestino médio, desencadeando a inibição do desenvolvimento larval ou da

sobrevivência de formas adultas (Figura 5). Essas ligações permitem que a lectina alcance diversos tecidos, por exemplo, atravesse a barreira epitelial do intestino médio e atinja o sistema circulatório, interferindo no mecanismo de defesa do inseto (MACEDO; OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2015; HUANG et al., 2016).

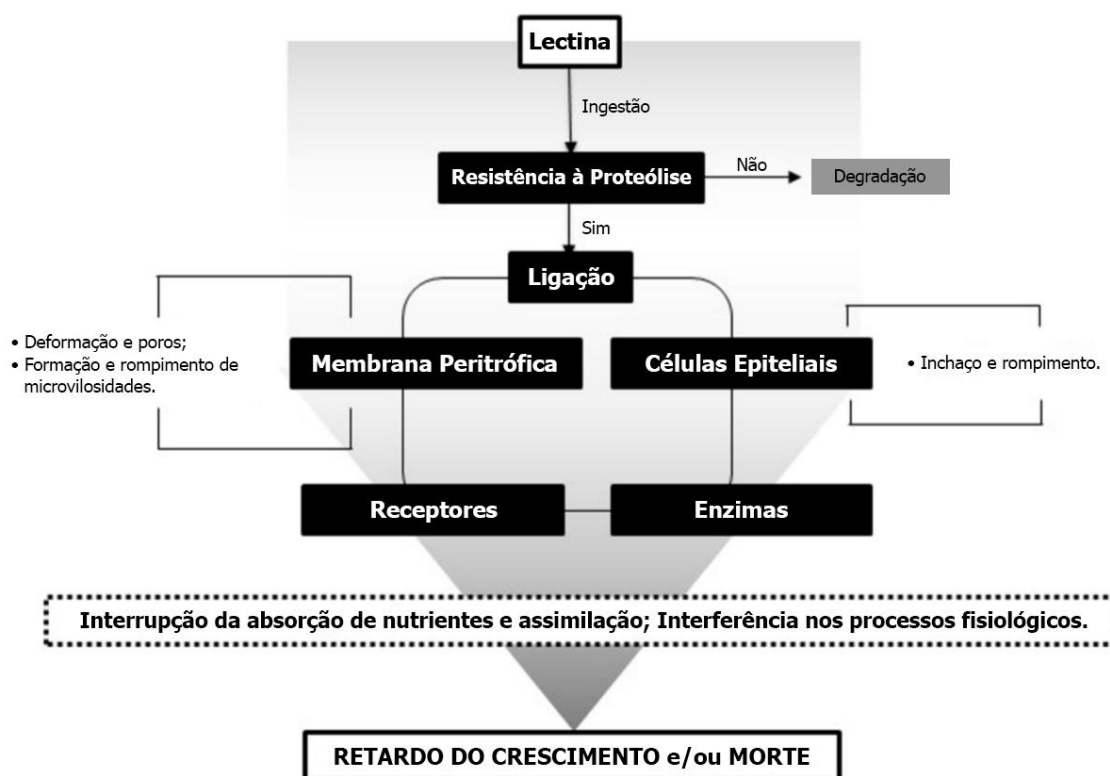


Figura 5 - Mecanismo de ação inseticida para as lectinas (Adaptado de Lagarda-Díaz; Guzman-Partida; Vazquez-Moreno, 2017).

Uma das principais características de uma proteína inseticida é a resistência à degradação proteolítica no intestino do inseto e, na grande maioria, as lectinas vegetais também apresentam uma alta resistência às enzimas digestivas de insetos (CORREIA; COELHO, 2008; DE FREITAS et al., 2011; VANDENBORRE; SMAGGHE; DAMME, 2011; MACEDO; OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2015).

Alguns estudos estabeleceram a relação entre a atividade inseticida das lectinas com a especificidade para o carboidrato N-acetilglicosamina e ligantes de quitina. Esta classe de lectinas liga-se às glicoproteínas da matriz peritrófica, a membrana localizada no intestino médio que separa o conteúdo

do lúmen do intestino das células epiteliais digestivas, interferindo na digestão e na absorção dos nutrientes (MACEDO et al., 2007; PAIVA et al., 2015).

Devido às lectinas serem um dos agentes promissores contra pragas de insetos em uma variedade de culturas como o trigo, arroz, tabaco e batatas, busca-se estratégias integradas para utilizá-las a fim de se reduzir o uso de herbicidas em grande escala e inseticidas químicos, que denotam efeitos negativos ao meio ambiente (LAM; NG, 2011). Estas estratégias podem incluir a pesquisa por novas lectinas inseticidas, pela elucidação dos mecanismos da atividade, bem como a incorporação de genes das lectinas em plantas, obtendo-se, assim, o melhoramento gênico destas, dando origem às plantas transgênicas com maior resistência (VANDENBORRE; SMAGGHE; DAMME, 2011; MACEDO; OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2015).

A expressão de lectinas com propriedades inseticidas em plantas transgênicas é investigada há muitas décadas. Estudos demonstraram que a lectina extraída da *Galanthus nivalis* (GNA) incorporada à batata (MI et al., 2016), ao trigo (STOGER et al., 1999) e ao arroz (RAO et al., 1998) conferiu maior resistência à infestação do pulgão (*Myzus persicae* e *Sitobion avenae*) e à cigarra marrom do arroz (*Nilaparvata lugens*), respectivamente. Outra lectina empregada neste tipo de estudos é a aglutinina extraída das folhas de *Allium sativum* (ASAL), que foi expressa com sucesso em grão-de-bico, *Cicer arietinum* L (CHAKRABORTI et al., 2009) e em grãos de arroz (SAHA; ROY; DAS, 2006), bem como em grãos de mostarda (*Brassica juncea*) (DUTTA et al., 2005).

Por meio de um estudo, foi realizada a expressão de uma lectina *Pinellia ternata* (PTA) utilizando bactérias endofíticas no controle de pragas de gafanhoto *Sogota furcifera horvath* (WBPH). A cepa SJ-10 de uma bactéria endofítica, caracterizada como *Enterobacter cloacae* foi isolada de mudas de arroz e o gene da aglutinina *Pinellia ternata* (PTA) foi clonado em SJ-10 para expressão. Após a inoculação rSJ-10 pode colonizar-se as plantas de arroz para que expressassem a lectina PTA e foi possível, com o isolamento de novos genes, promover a resistência contra a praga WBPH, que assolava as culturas desses grãos, proporcionando novas perspectivas na obtenção de plantas resistentes (ZUO et al., 2012).

Na literatura existem diversos relatos da atividade inseticida das lectinas, geralmente, os estudos têm como finalidade a descoberta de novos agentes contra pragas específicas para determinada cultura (PAIVA; NAPOLEÃO, 2012). Como exemplo, pode ser citada a incorporação em dieta artificial da lectina purificada de folhas da *Arisaema jacquemontii* e da *Arisaema helleborifolium* (Araceae) que ocasionaram a mortalidade em insetos *Bactrocera cucurbitae*, pois afetam as plantações do melão. Estas lectinas atingem significativamente o desenvolvimento destas larvas, promovendo uma diminuição considerável na atividade da fosfatase ácida e da fosfatase alcalina, ao passo que a atividade da esterase aumentou de forma relevante em comparação com larvas alimentadas com a dieta sem lectina (KAUR, MANPREET, SINGH et al., 2006; LAM; NG, 2011).

Um estudo revelou uma lectina com propriedade inseticida nas sementes do feijão-caupi, isolada da casca de *Crataeva tapia*. A lectina conhecida como CrataBL demonstrou resultados que diminuiram em 39% a atividade das cisteína proteinases do intestino larval sobre a espécie *Callosobruchus maculatus*, a sua capacidade de ligação a glicoproteínas foi observada pela conjugação CrataBL-FITC (Isotiocianato de fluoresceína) a qual foi detectada durante o estudo no corpo gorduroso, nos túbulos de Malpighi e nas fezes das larvas, o que ressalta o potencial desta proteína no controle da lavoura (NUNES et al., 2015).

As lectinas VAC1 e VAC2, também conhecidas por ML1 e ML2, ambas isoladas de *Viscum album*, uma planta angiosperma da família *Viscaceae*, também possuem atividade inseticida contra o desenvolvimento larval, bem como contra a sobrevivência para larvas lepidópteras como as dos *Apamea sordens* e *Pyraustaos nubilalis*, (KEBURIA; KHURTSIDZE; GAIDAMASHVILI, 2010). Enquanto a lectina de folhas de *Bauhinia monandra* (BmoLL) mostrou-se efetiva contra larvas de coleopteros *Calosobrochus maculatus* e *Zabrotes subfasciatus*, e do lepidóptero *Anagasta kuehniella* que afetam os grãos de leguminosas (MACEDO et al., 2007).

Os estudos acima relatados mostram que o potencial inseticida das lectinas ainda desperta muito interesse nas pesquisas agrícolas para o controle de pragas. O aumento da população mundial e a necessidade da maior produção de grãos trazem os incentivos biotecnológicos e industriais para o

controle de pragas de forma sustentável com menores prejuízos ao meio ambiente. Dessa forma, a utilização de genes de lectinas inseticidas incorporados às plantas transgênicas é uma alternativa para diminuir o impacto de patógenos em lavouras economicamente importantes. Paralelamente, a incorporação estratégica de genes de outras proteínas inibidoras da digestão, tais como inibidores de proteinases, traria maior resistência aos transgênicos.

4.2 Bioprospecção de lectinas para atividade antimicrobiana

A resistência bacteriana a antibióticos atualmente tem sido uma problemática preocupante do ponto de vista clínico e da saúde pública, pois o desenvolvimento da resistência de determinadas bactérias patogênicas está ocorrendo num fluxo mais rápido, comparando-se com a possibilidade da indústria em produzir novas drogas, tornando-se, assim, escassa a terapêutica antimicrobiana convencionalmente aplicada nos dias de hoje (BILAL et al., 2017; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Vários fatores têm contribuído para este fenômeno, como a utilização irracional de diversos agentes antimicrobianos na agricultura, na medicina humana e na veterinária, favorecendo assim, o surgimento de bactérias multirresistentes (LIMA et al., 2016).

Com estes agravantes fazem-se necessários programas de descoberta de antibióticos de novas fontes naturais, os quais têm sido retomados em algumas indústrias farmacêuticas. Sendo que a grande maioria dos antibióticos utilizados nos tratamentos clínicos é de origem natural, e seus derivados semissintéticos são capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias (LIMA et al., 2016; VOLKART; SPAGIARI; BIZANI, 2017).

As propriedades antimicrobianas das lectinas estão relacionadas com a capacidade que estas têm de reconhecer carboidratos presentes na superfície das células bacterianas ou fúngicas, esta interação pode alterar a estrutura da bactéria ou fungo e a permeabilidade de sua membrana, levando à inibição do crescimento do micro-organismo ou até mesmo à sua morte (GAIDAMASH; STADEN, 2002). Com este papel de mecanismo de defesa, crescem as perspectivas do uso destas como agentes antimicrobianos para evitar a contaminação dos grãos, para contribuir com o desenvolvimento de

ferramentas úteis para o diagnóstico de diversas patologias causadas por cepas microbianas ou até mesmo como finalidade terapêutica para patógenos humanos (CORREIA; COELHO, 2008).

A adesão e a infecção promovida por patógenos, como vírus e bactérias, iniciam-se pela ligação destes aos glicanos da superfície celular, utilizados como receptores (SHARON; LIS, 2004). Cada patógeno liga-se preferencialmente a um determinado carboidrato, por exemplo, a bactéria *Escherichia coli* liga-se a resíduos de manose, a *Neisseria gonorrhoea* tem especificidade para as N-acetil-lactosaminas (Gal- β -1,4-GlcNAc, LacNAc) e a *Pseudomonas aeruginosa* especificamente liga-se à fucose. Os patógenos podem ser muito específicos, distinguindo entre carboidratos similares, com a diferença de uma única hidroxila. Tal especificidade será útil na busca estratégica de prevenção à adesão bacteriana (IORDACHE et al., 2015).

Gomes e colaboradores (2013) mostraram que a lectina purificada SteLL, ligante de quitina, obtida a partir das folhas de *Terebinthifolius Schinus*, promoveu ação antimicrobiana contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Salmonella enteritidis* e *S. aureus*, com valores da concentração inibitória mínima entre 0,450 $\mu\text{g/mL}$ e 115 $\mu\text{g/mL}$. Os efeitos bacteriostáticos e bactericidas foram mais evidentes na cepa da *Salmonella enteritidis*.

A lectina ApuSL encontrada na árvore *Apuleia leiocarpa* presente na Caatinga dependente de Mn^{2+} e inibida por N-acetilglucosamina, D(-)-arabinose e azocaseína demonstrou efeitos bacteriostáticos e bactericidas em espécies gram-positivas e gram-negativas, sendo eficaz contra três variedades de *Xanthomonas campestris* com um MIC variando de 11,2 a 22,5 $\mu\text{g/mL}$ e MBC de 22,5 $\mu\text{g/mL}$ (CARVALHO et al., 2015).

As lectinas interagem com diversos componentes da parede celular bacteriana, dentre eles, os ácidos teicóicos, os peptídeoglicanos e os lipopolissacarídeos. A possível interação de lectinas com os ácidos N-acetilmurâmico e murâmico, os carboidratos mais comuns existentes na parede celular bacteriana, desempenha um papel importante no bloqueio da ligação entre o hospedeiro e o patógeno. Como exemplo, tem-se a atividade da lectina de sementes de *Indigofera heterantha*, ligante de ácido murâmico com ação bacteriana em uma concentração de 500 $\mu\text{g/mL}$ frente a quatro cepas *K.*

pneumoniae, *S. aureus*, *E. coli* e *Bacillus subtilis*, porém, não inibiu o crescimento dos fungos fitopatogênicos *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae* e *Fusarium oxysporum* (QADIR et al., 2013).

Em alguns casos, a atividade antibacteriana das lectinas relaciona-se à formação de poros, à permeabilização e à desestabilização da parede celular levando à destruição das bactérias (TALAS-OGRAS et al., 2005). Uma lectina vegetal com atividade formadora de poros é a extraída da *Artocarpus angustifolia* (SANTI-GADELHA et al., 2006).

Outro modo da ação antimicrobiana das lectinas é promover a aglutinação das cepas microbianas via glicoconjugados, bloqueando os sítios de ligação das bactérias e impedindo a ligação com o hospedeiro.

Ensaio *in vitro* da lectina (PpyL), ligante de fosfato de frutose, frutose-1-6-bifosfato, obtida por meio da purificação de folhas de *Phthirusa pyrifolia*, conhecida no Brasil como erva-de-passarinho, demonstrou propriedades antimicrobianas contra as bactérias patogênicas *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *B. subtilis* e *K. pneumoniae* visualizadas em ensaios de disco-difusão. Esta biomolécula também tem a capacidade de formar agregados das bactérias, visualizados a olho nu. A atividade aglutinante foi observada mesmo nas cepas nas quais não surtiu o efeito antibacteriano (COSTA et al., 2010).

Estudos com a lectina WSmol, extraída da *Moringa oleifera*, mostraram resultados de inibição do crescimento bacteriano, em poucas horas, contra as bactérias *Bacillus pumillus*, *Bacillus megaterium*, *Micrococcus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas fluorescens* e *Serratia marcescens*. A lectina também apresenta efeito aglutinante, causa danos à parede celular das cepas de *S. marcescens*, bem como uma atividade antibiofilme contra os agregados celulares dessa bactéria (MOURA et al., 2015).

A inibição de fungos pelas lectinas vegetais ocorre geralmente naqueles que possuem quitina em suas paredes celulares, o que permite uma ação inibitória sobre o crescimento e desenvolvimento desses microrganismos. A quitina é um polímero do açúcar N-acetilglicososamina, abundantemente encontrado em estruturas de uma ampla variedade de organismos, desde a parede celular de uma levedura até ao exoesqueleto e cascas de artrópodes,

além de outras formas de vida de invertebrados (DIAS et al., 2015; ZIATABAR et al., 2018).

A lectina (CasuL) obtida da pinula foliar de *Calliandra surinamensis* demonstrou atividades antibacterianas, reduzindo a formação de biofilme por *Staphylococcus saprophyticus* e *Staphylococcus aureus*, além disso, apresentou atividade antifúngica contra *Candida krusei* causando alterações na morfologia celular e danos à parede celular (PROCÓPIO et al., 2017; NIZET; VARKI; AEBI, 2018).

A lectina obtida a partir do extrato bruto do cerne de *Myracrodruon urundeuva* (MUL), *ligante de N-acetilglicosamina*, inibiu o crescimento das bactérias *B. subtilis*, *Corynebacterium calluna*, *S. aureus*, *Streptococcus faecalis*, *K. pneumoniae*, *E. coli* e de diversas cepas do fungo *Fusarium* sp. A aglutinação das bactérias na presença da lectina, em particular da *S.aureus*, foi observada a olho nu. Os efeitos antimicrobianos da lectina extraída da madeira da *Myracrodruon urundeuva*, uma árvore do sertão brasileiro, sugerem que a proteína seja um dos componentes bioativos relacionados à sua durabilidade (SÁ et al., 2009).

A partir das leguminosas *Dioclea violacea*, *Dioclea rostrata* e *Canavalia brasiliensis* foram extraídas as lectinas denominadas Dviol, DRL e ConBr respectivamente. Estas demonstraram uma excelente atividade antifúngica contra leveduras isoladas da secreção vaginal (GOMES et al., 2012).

A lunatina, uma nova lectina isolada de sementes comestíveis de *Phaseolus lunatus* Billb, uma proteína dependente de metais, desempenhou uma potente atividade antifúngica contra uma variedade de espécies de fungos, compreendendo *Sclerotium rolfsii*, *Physalospora piricola*, *Fusarium oxysporum* e *Botrytis cinérea* amenizando os danos causados por estas espécies na agricultura ((WU et al., 2016).

A disponibilidade de lectinas das mais diversas especificidades permite a essas proteínas promoverem efeitos antimicrobianos numa grande variedade de cepas de bactérias e/ou fungos. Algumas delas inibem o crescimento de bactérias gram-positivas e gram-negativas como, por exemplo, as lectinas anteriormente citadas, SteLL, PpYL, WSmoL, MUL e ApuSL, demonstrando propriedades potenciais para antibióticos de amplo espectro, conforme demonstrado na tabela 3.

Tabela 3 - Lectinas potenciais para o desenvolvimento de drogas de amplo espectro.

Lectina (espécie)	Cepas	Referências
SteLL (<i>Terebinthifolius schinus</i>)	<i>Escherichia coli</i> ; <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> ; <i>P. Aeruginosa</i> ; <i>Salmonella</i> <i>enteritidis</i> ; <i>S. Aureus</i>	GOMES et al., 2013
PpyL (<i>Phthirusa pyrifolia</i>)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Streptococcus</i> <i>faecalis</i> ; <i>B. Subtilis</i> ; <i>K. pneumoniae</i>	COSTA et al., 2010
WSmoL (<i>Moringa oleifera</i>)	<i>Bacillus pumillus</i> ; <i>Bacillus megaterium</i> ; <i>Micrococcus sp.</i> ; <i>Pseudomonas sp.</i> ; <i>Serratia</i> <i>marcescens</i> .	MOURA et al., 2015
MUL (<i>Myracrodruon urundeuva</i>)	<i>E. coli</i> ; <i>K. pneumoniae</i> ; <i>B. Subtilis</i> ; <i>S. Aureus</i> ; <i>Streptococcus faecalis</i> .	SÁ et al., 2009

Adicionalmente, as aplicações podem ser ampliadas pela capacidade de algumas lectinas serem aptas para impedir a formação do biofilme de bactérias, como as lectinas WSmoL e CasuL. Esses aglomerados de bactérias são responsáveis por diversas infecções hospitalares, inclusive por recobrir cateteres em cirurgias. Devido ao aumento de bactérias resistentes aos antibióticos, agentes naturais que previnam a formação dos biofilmes são objetos de pesquisa (CAVALCANTE et al., 2014).

Os efeitos antifúngicos das lectinas, embora em menor número, comparados aos das bactérias, também se mostram promissores como é o caso da lectinas *Dviol*, *DRL*, *ConBr* e CasuL, que tem seu efeito sobre as cepas de *Candida sp*, causadora de infecções orais, genitais e sistêmicas, em pacientes com deficiência imunológica, como, também, a lectina extraída da *Myracrodruon urundeuva*, que tem seu efeito sobre o fungo patogênico *Fusarium sp*, e a lectina Lunatina eficaz contra as espécies *Sclerotium rolfsii*, *Physalospora piricola*, *Fusarium oxysporum* e *Botrytis cinérea*, causadores de prejuízos na agricultura.

4.3 Biotecnologia de lectinas no câncer

O câncer é uma questão de saúde pública devido ao grande número de casos e mortes provocadas, sendo o foco de muitas pesquisas na área da saúde (NETO; TEIXEIRA, 2017). Devido à complexidade e à heterogeneidade entre os vários tipos de tumores malignos, que apresentam várias mutações genéticas na patogênese do câncer, o tratamento dessa patologia enfrenta limitações e muitos desafios, pois é altamente adaptável, havendo uma proliferação celular anormal na qual as células tumorais podem criar novas rotas de sinalização para contornar a cascata de morte celular e criar resistência ao tratamento (HOLOHAN et al., 2013).

O tratamento quimioterápico, na maioria dos casos, é a primeira opção escolhida, porém possui vários efeitos colaterais indesejados e danosos às células normais e, conseqüentemente, ao paciente. Nesse sentido, a biotecnologia vem auxiliar na busca por biomoléculas de origem natural que possuam seletividade para as células cancerígenas, como é o caso de diversas lectinas.

4.3.1 Lectinas com propriedades antitumorais

As conhecidas propriedades das lectinas, como a de defesa nas plantas e a especificidade a carboidratos, tornaram essas proteínas alvos de diversas pesquisas para o tratamento do câncer (YAU et al., 2015). Esta classe de biomoléculas se apresenta como uma valiosa ferramenta, pois a maioria destas proteínas antitumorais desencadeia um evento de morte celular programada (apoptose ou autofagia), decorrente da interação com as células neoplásicas de diversas linhagens de câncer (LAM; NG, 2011; YAU et al., 2015). Desse modo, as lectinas são potenciais agentes para a terapêutica do câncer, almejando-se a produção de medicamentos com base nestas proteínas (HAMID et al., 2013; BATISTA et al., 2017). A Tabela 4 lista lectinas vegetais de diversas famílias de plantas que foram investigadas recentemente em seus efeitos antiproliferativo e apoptótico relacionando-as às linhagens de células tumorais e à especificidade do glicano.

Tabela 4 - Lectinas vegetais com atividades antiproliferativa e indutora de apoptose sobre linhagens celulares de câncer humano.

Câncer	Lectina	Espécie de origem	Linhagens	Especificidade do glicano	Referência
Mama	CAL	<i>Cicer arietinum</i> L	MCF-7	Estrutura complexa, ligação inibida por IgM humana, fetuína	GUPTA; BISEN; BHAGYAWANT, 2018.
	ConA	<i>Canavalia ensiformis</i>	MCF-7	Hexassacarídeo de N-ramificado; glicose / manose	GUPTA; BISEN; BHAGYAWANT, 2018.
	ML-I e ML - II (<i>Mistetloe lectins</i>)	<i>Viscum album</i>	MCF-7	ML-I: Gal, GalNAc, lactose ML-II: GalNAc	THIES et al., 2008; FU et al., 2011; MARVIBAIGI et al., 2014.
	BFL	<i>Bahuinia forficata</i>	MCF-7	N-acetilgalactosamina (GalNAc)	SILVA et al., 2014.
	POL	<i>Polygonatum odoratum</i>	MCF-7	Manose	OUYANG et al., 2014; WU et al., 2016.
	MCL	<i>Momordica charantia</i>	HepG2	Específica de galactose	ZHANG ET AL., 2015.
Fígado	ML 1 – ML 2 (<i>Mistetloe lectins</i>)	<i>Viscum album</i>	HepG2	ML-I: Gal, GalNAc, lactose ML-II: GalNAc	THIES et al., 2008; FU et al., 2011; MARVIBAIGI et al., 2014.
	PSL	<i>Pisum sativum</i>	HepG2	Fuc α 1-6GlcNAc-Asn contendo Oligossacarídeos ligados em N	EL-AASSAR et al., 2014.
	MCL	<i>Momordica charantia</i>	HepG2	Específica de galactose	ZHANG ET AL., 2015.

Câncer	Lectina	Espécie de origem	Linhagens	Especificidade do glicano	Referência
Pulmão	ML 1 – ML 2 (<i>Mistletoe lectins</i>)	<i>Viscum album</i>	A549	ML-I: Gal, GalNAc, lactose ML-II: GalNAc	THIES et al., 2008; FU et al., 2011; MARVIBAIGI et al., 2014.
	POL	<i>Polygonatum odoratum</i>	A549	Manose	OUYANG et al., 2014; WU et al., 2016.
Próstata	EUL	<i>Euphorbia tirucalli</i> (<i>Euphorbeaceae</i>)	PC3	Galactose / N-acetilgalactosamina (Gal / GalNAc)	PALHARINI et al., 2017 SANTANA et al., 2014
	DLasiL	<i>Dioclea lasiocarpa</i> (<i>Fabacea/Diocleinae</i>)	PC3	D-mannose (D-glucose)	GONDIM et al., 2017

Estudos demonstraram que as lectinas MLI e MLII (*Mistletoe lectins*) pertencem à família ricina B, e tem atividades indutoras que podem desencadear a morte programada de células cancerígenas por meio da segmentação das vias de apoptose (FU et al., 2011). A família de Ricina B trata-se de um subgrupo da família de lectinas tipo R, reúne proteínas que podem apresentar a capacidade de induzir a morte de células cancerosas por meio de vias de segmentação com morte celular programada. A característica estrutural desta família é que estas biomoléculas são compostas por duas cadeias A e B, unidas por uma ligação dissulfeto (JENNER et al., 2017).

Os extratos e as lectinas purificadas MLI e MLII (*Mistletoe lectins*) obtidos da *Viscum album* (visgo branco) são conhecidos por exercerem efeitos citotóxicos sobre diversos carcinomas, dentre eles, hepático, mama, pulmão, pele, leucemia e gliomas (THIES et al., 2008; FU et al., 2011; MARVIBAIGI et al., 2014). A lectina ML-I é ligante de lactose, galactose e GalNAc enquanto a MLII liga-se preferencialmente à GalNAc (MIKESKA et al., 2005). Entretanto, Muthing e colaboradores (2004) realizaram ensaios comparativos em fase-sólida em conjunto com a espectrometria de massa, para averiguar a ligação de MLI aos gangliosídeos neolactos humanos. Os pesquisadores observaram que MLI liga-se preferencialmente aos receptores de membrana sialilados α 2,3, uma possível explicação para o seu grande potencial carcinogênico.

Os extratos da *Viscum album* contendo as lectinas são disponibilizados em diversos países europeus, e em alguns da América Latina (Brasil, Chile e Peru) para o tratamento complementar de variados tipos de câncer, inclusive

em ambulatórios e hospitais (SCHLODDER; GARDIN, 2011). Os extratos são disponibilizados sob diversas marcas registradas (Eurixor®, Iscador®, Isorel®, Helixor® e Lektinol®). Em estudos clínicos, os pacientes relataram aumento de sobrevida e de qualidade de vida, prolongamento dos intervalos de recaída e redução dos efeitos colaterais associados aos tratamentos de quimioterapia (KIENLE; GRUGEL; KIENE, 2011; GAAFAR et al., 2014; MARVIBAIGI et al., 2014; COULIBALY; YOUAN, 2017).

Os efeitos da lectina BFL, extraída das sementes de *Bauhinia forficata*, também foram investigados na viabilidade celular e alterações nas adesões de duas linhagens celulares do câncer de mama (MCF-7 e MDAMB-231) e uma linhagem celular não maligna (MCF10A). A lectina BFL induziu a morte celular apenas na linhagem das células MCF-7, demonstrando atividade seletiva para células cancerígenas. Nos ensaios de adesão foram utilizadas quatro proteínas da matriz extracelular: colágeno I e IV, fibronectina e laminina, sendo que BFL apenas não impediu a adesão das células MCF-7 ao colágeno IV. Os estudos também revelaram que a BFL interfere nessa adesão por reduzir a expressão de integrinas e induzir a morte celular por apoptose, por inibição da caspase 9. As diversas propriedades de BFL a tornam uma potencial biomolécula para investigar a participação de glicoproteínas nas vias de sinalização em linhagens celulares (SILVA et al., 2014).

Diversos pesquisadores relataram a atividade antitumoral da ConA e relacionaram seu efeito com a indução de apoptose intrínseca e/ou autofagia (LIU; BIAN; BAO, 2010; FU et al., 2011). Shi e colaboradores (2014) realizaram estudos *in vitro* e *in vivo* da atividade carcinogênica das lectinas leguminosas ConA e SFL (*Sophora flavescens*) em células de câncer de mama humano MCF-7 e em células não tumorais MCF-10A. Os pesquisadores observaram efeitos citotóxicos, com a inibição do crescimento das células tumorais, a apoptose seletiva para as células MCF-7, o aumento da expressão das caspases 3 e 9 e a redução do tumor *in vivo* para ambas lectinas.

Recentemente, a lectina *Cicer arietinum* L. (CAL) obtida a partir de grão-de-bico uma leguminosa comestível rica em proteína, promoveu uma inibição significativa da sobrevivência de células de câncer da mama, induzindo apoptose em células tumorais de mama MCF-7 (GUPTA; BISEN; BHAGYAWANT, 2018).

Já o efeito da lectina *Polygonatum odoratum* (POL) foi observado sobre células tumorais de mama (MCF-7) e pulmão (A549). (OUYANG et al., 2014; WU et al. 2016). Esta lectina pertence à família da aglutinina GNA (*Galanthus nivalis agglutinin*), caracterizada por ligação específica com a manose e por várias atividades biológicas, inclusive a carcinogênica (WU; BAO, 2013).

A lectina extraída da ervilha *Pisium sativum* (PSL) tem efeito antitumoral em células de câncer hepático (HepG2). O mecanismo de ação da lectina induziu a morte celular via apoptose, por aumentar a expressão gênica do P53 (EL-AASSAR et al., 2014). Outro estudo com esta mesma lectina apresentou uma inibição significativa contra linhagens de células de câncer SW480 e SW48, respectivas do câncer de colorretal. A partir do estudo morfológico constatou-se que a lectina induziu apoptose nas linhagens celulares SW48 e SW480, o que foi comprovado pelos inibidores de caspases (ISLAM et al., 2018). Também teve efeito negativos sobre as células HepG2, a lectina *Momordica charantia* (MCL), promovendo a fragmentação de DNA, lesão mitocondrial e subsequente apoptose celular (ZHANG et al., 2015). Ambas lectinas são promissoras para agentes quimioterápicos.

A eutirucalinina uma lectina isolada do látex de *Euphorbia tirucalli* apresentou atividade antiproliferativa para células tumorais P3 (Linha celular de cancro da próstata humana), HeLa (Linha celular de cancro cervical humano), MDA-MB-231 e MCF-7 (Linha celular de cancro e adenocarcinoma da mama, respectivamente). Estudos científicos relataram que a sequência parcial da Eutirucalina mostram similaridade com proteínas inativadoras de ribossomos do tipo 2 (SANTANA et al., 2014; PALHARINI et al., 2017). Já a lectina DLasiL obtidas de sementes de *Dioclea lasiocarpa* mostrou atividade antiproliferativa contra várias linhas celulares de carcinoma humano, dentre elas temos PC3 (próstata), MCF-7 (mama), A2780 (ovário) e A549 (pulmão), avaliado por meio de estudos com a microscopia confocal, tendo a marcação de fluorescência a lectina DLasiL (GONDIM et al., 2017; NASCIMENTO et al., 2017; MARQUES et al., 2018).

A potencialidade anticancerígena das lectinas é amplamente estudada como demonstram as pesquisas atuais, e sinalizam sua utilização na terapia da patologia. Apesar de diversas pesquisas *in vitro* e *in vivo* demonstrarem

excelentes resultados, tais como, a seletividade para as células cancerígenas e a não toxicidade, a continuidade das pesquisas com estudos clínicos é fundamental para o avanço da aplicabilidade de lectinas como drogas quimioterápicas. Atualmente, testes clínicos foram realizados apenas nos extratos da *Viscum album* contendo lectinas.

4.3.2 Lectinas na descoberta de biomarcadores tumorais

As lectinas além de potenciais agentes terapêuticos, são utilizadas como ferramentas para distinguir células tumorais de normais, bem como na determinação do tipo de células tumorais, pois apresentam a capacidade de se ligar aos antígenos associados a tumores específicos com elevada afinidade (HASHIM; JAYAPALAN; LEE, 2017).

Estas biomoléculas são uma alternativa promissora na descoberta de biomarcadores tumorais. Segundo o Instituto Nacional de Saúde, um biomarcador possui uma propriedade que é objetivamente medida e avaliada como um indicador em processos biológicos, normais, patológicos ou a uma resposta farmacológica (BIOMARKERS DEFINITION WORKGROUP, 2001).

A avaliação destes biomarcadores pode ser realizada em diversos fluidos biológicos como o sangue, a urina ou até mesmo em tecidos tumorais, incluindo hormônios, proteínas, peptídeos, sendo estes específicos ou não, os quais possibilitam um diagnóstico da patologia com elevado grau de sensibilidade, especificidade e monitorização das respostas à terapia da doença (DRAKE et al., 2012; KUMAR; KUMAR; SRIVASTAVA, 2012; PIHÍKOVÁ; KASÁK; TKAC, 2015).

A maioria dos biomarcadores de câncer utilizados são glicoproteínas, que, num processo tumoral, são expressas em níveis muito superiores aos normais e sofrem alterações estruturais em sua porção glicano (KUZMANOV; KOSANAM; DIAMANDIS, 2013). Este fenômeno complexo denominado glicosilação é regulado pelas enzimas glicosiltransferases e está associado com o desenvolvimento e/ou progressão da patologia, sendo que o grau de glicosilação pode ser associado à metástase do tumor (CLARK; MAO, 2012).

A glicosilação de proteínas é uma modificação pós-traducional, que ocorre por dois modos principais: a N-glicosilação e a O-glicosilação. Na

primeira, o glicano liga-se covalentemente aos átomos de nitrogênio do grupamento amina, por exemplo, aos resíduos de asparagina (Asn-X-Ser/Thr) e na segunda ocorre a ligação ao oxigênio do grupo hidroxila, dos resíduos de serina (Ser) ou treonina (Thr). Dentre os tipos de glicosilação encontradas em processos carcinogênicos podem ser citados o aumento da ramificação e do tamanho dos glicanos N-ligados, a sialização e a fucolização (KIM et al., 2009; PIHÍKOVÁ; KASÁK; TKAC, 2015).

Estudos têm mostrado informações importantes obtidas por pesquisadores relacionados às mutações genéticas capazes de determinar a potência da expressão gênica e proteínas defeituosas, bem como detectar novos biomarcadores de câncer, fornecendo um mapa abrangente com novos esforços para reduzir o câncer. Estas ferramentas são úteis, pois proporcionam a avaliação dos mecanismos epigenéticos e a sua relação com o desenvolvimento e progressão da patologia (PONRAJ et al., 2016; HASSANPOUR; DEHGHANI, 2017).

A detecção antecipada do câncer é essencial no prognóstico e na sobrevivência do paciente, como também em sua qualidade de vida e eficácia do tratamento. Os exames clínicos de soro/plasma são os mais populares para o monitoramento clínico, porém, a abundância e a variedade proteica desses fluidos é um desafio na pesquisa de novos biomarcadores, principalmente quando se tratam de glicoproteínas, geralmente presentes em quantidades baixas (KUZMANOV; KOSANAM; DIAMANDIS, 2013; HASHIM; JAYAPALAN; LEE, 2017).

A maioria dos biomarcadores glicoproteicos utilizados no monitoramento clínico da terapia são avaliados em suas quantidades totais de proteína, tais como o PSA, HER2/Neu (câncer de mama) e CEA (câncer embrionário). Por outro lado, os biomarcadores AFP (carcinoma hepático) e CA15-3 (câncer de mama) são monitorados pelas alterações de seus glicanos (KUZMANOV; KOSANAM; DIAMANDIS, 2013). Desse modo, a descoberta de novos biomarcadores, que possibilitem diferenciar padrões de glicosilação, é importante para o aumento da especificidade e da seletividade no prognóstico da patologia.

O emprego das lectinas na descoberta de biomarcadores pode trazer algumas vantagens sobre os métodos padrão, como a especificidade e a

possibilidade de detecção de peptídeos glicosilados expressos em tumores, porém presentes em níveis baixos em fluidos corporais. Na tabela 5 são apresentadas as lectinas promissoras no diagnóstico e no prognóstico do câncer em relação aos tipos de glicosilação.

Tabela 5 - Tipos de glicosilação no câncer.

Glicosilação	Tipos de câncer	Lectina
Fucosilação α 1,6	Pâncreas e Hepático	<i>Lens culinaris</i> (LCA)
Sialilação α 2,3	Próstata e Ovário	<i>Maackia amurensis II</i> (MAA/MAL)
N-Acetilglicosaminação β 1-4	Pâncreas, Mama e Ovário	<i>Aglutinina do germe de trigo</i> (WGA)
N-Acetilglicosaminação β 1-6	Colón e Melanoma	<i>Phaseolus agglutinin</i> (PHA)

A lectina vegetal extraída das sementes da *Lens culinaris* (LCA), ligante de fucose α 1,6, é um caso de sucesso como ferramenta em kits de diagnóstico para o carcinoma hepatocelular. Esta proteína tem uma afinidade específica à isoforma glicoproteica da alfa-fetoproteína (AFP-L3), que é específica para tumores oncogênicos (TATENO; NAKAMURA-TSURUTA; HIRABAYASHI, 2009; COULIBALY; YOUAN, 2017). Atualmente, a lectina LCA é utilizada para o diagnóstico clínico do câncer hepático nos Estados Unidos da América e Japão (LEERAPUN et al., 2007; PERVIN et al., 2015).

As lectinas extraídas das sementes da *Maackia amurensis*, denominadas leucoaglutinina (MAL) e hemaglutinina (MAH), destacam-se pela especificidade de ligação ao ácido siálico. Recentemente, estudos revelaram que a MAL reconhece os ácidos siálicos α 2,3 ligados, presentes principalmente em N-glicanos, e é composta por dois monômeros unidos por pontes dissulfetos. Essa lectina pode apresentar diversas glicofomas, pois cada monômero possui quatro sítios de N-glicosilação (KUMAR; SUROLIA, 2017).

Algumas atividades biológicas produzidas pelas lectinas são decorrentes da interação entre proteínas e alvos moleculares por meio de resíduos de glicosilação. Por meio de estudos com a lectina *Vatairea guianensis* (VGL) foi possível verificar que a sua capacidade de interação com β -glicosidase e importantes N e O-glicanos foram os fatores que colaboraram para seus efeitos *in vivo* (MARQUES et al., 2017).

Desse modo, o potencial das lectinas como ferramenta de diagnóstico é investigado nos mais diversos tipos de câncer. No item a seguir serão comentadas algumas técnicas com esta finalidade.

5. TÉCNICAS BASEADAS EM LECTINAS EMPREGADAS NA DESCOBERTA DE BIOMARCADORES

Os tipos de ensaio baseados em lectinas, comumente usados para a pesquisa de biomarcadores, são: (a) a cromatografia de afinidade com lectina imobilizada, (b) ensaios histoquímicos, (c) eletroforese, (c) ensaios ELISA e, mais recentemente, (d) o formato de microarranjos (HAAB; YUE, 2011). A combinação entre os métodos e a complementação destes com técnicas de identificação de substâncias como espectroscopia de massa, por exemplo, torna o ensaio mais detalhado.

A seguir serão descritas as técnicas de cromatografia de afinidade, microarranjos de lectinas (*Microarray lectin*) e microarranjos de sanduíche lectina/anticorpo (ALSA).

5.1 Cromatografia de afinidade de lectina imobilizada (LAC)

A cromatografia LAC (Lectin Affinity Chromatography) separa os glicanos ligados às glicoproteínas, peptídeos ou lipídeos. O uso de diferentes colunas de lectinas possibilita investigar as mudanças em padrões de glicosilação tanto na diferenciação entre células normais e tumorais como nos diferentes estágios celulares do processo oncogênico. Essas características tornam o método propício para a utilização na descoberta de biomarcadores (CLARK; MAO, 2012; HASHIM; JAYAPALAN; LEE, 2017).

Basicamente, a técnica consiste em três etapas principais: a

imobilização do grupo amino da lectina numa resina (Sepharose ou Agarose), a aplicação da amostra na coluna para ligação das glicoproteínas de interesse, eluição da amostra com carboidrato da afinidade (Figura 6). O método costuma ser aliado a técnicas de identificação, por exemplo, espectrometrias de massa Maldi-TOF ou HPLC/MS (ZHAO et al., 2006; MCDONALD et al., 2009; ONGAY et al., 2012).

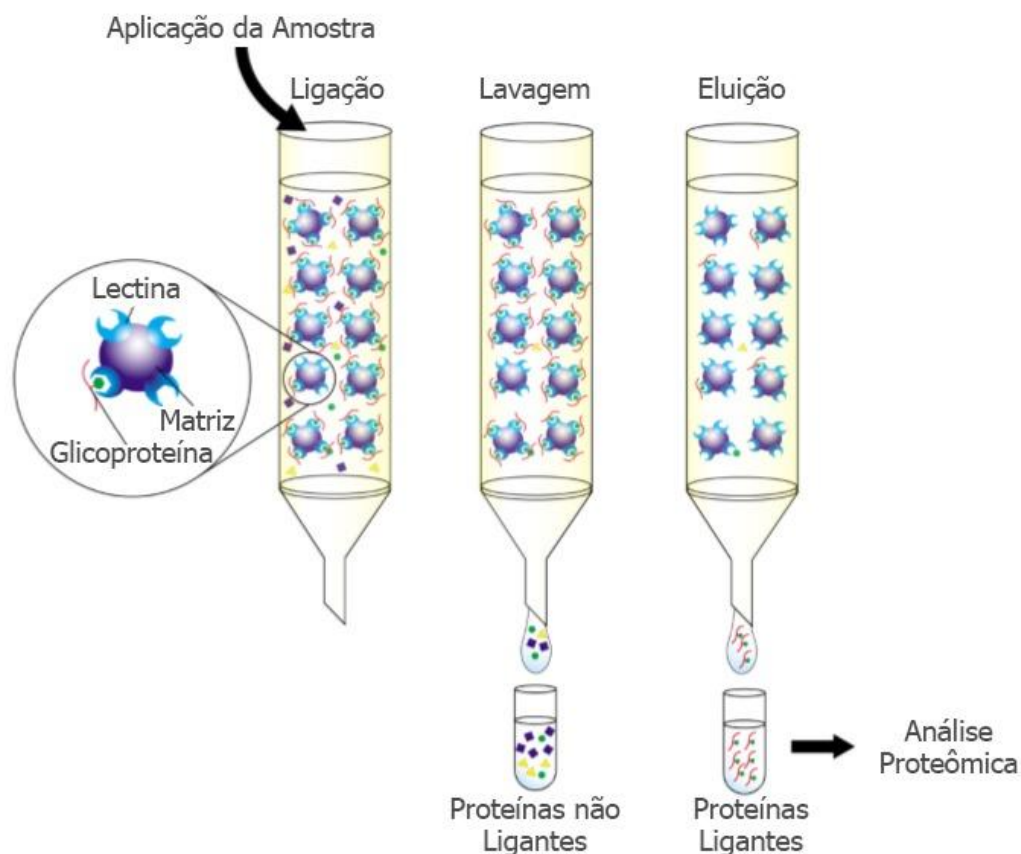


Figura 6 - Etapas do processo da cromatografia de afinidade de lectina imobilizada (LAC). A coluna de cromatografia é preenchida com uma matriz de gel que se apresenta conjugada com uma lectina de interesse. É realizada a aplicação da amostra na coluna, proteínas não ligadas são, então, lavadas, enquanto as glicoproteínas ligadas são eluídas utilizando soluções específicas de carboidrato. As proteínas são finalmente identificadas usando análise proteômica (Adaptado de Hashim; Jayapalan; Lee, 2017).

Diversas resinas com lectinas imobilizadas são comercializadas para purificação de glicoproteínas, por exemplo, as das lectinas WGA, MAL, ConA, JAC e L-PHA.

Em um estudo recente, uma coluna de afinidade da lectina *Sambucus nigra* (SNA) foi utilizada para separar glicofomas de PSA do soro com base

nos tipos de ligação dos ácidos siálicos. Foram analisados soro de indivíduos saudáveis e de pacientes com câncer de próstata com diferentes graus de agressividade. Os pesquisadores observaram um aumento no ácido-sialico α 2,3 na porcentagem de pacientes com alto risco, com diferenças significativas para identificá-lo como um marcador com alta especificidade e sensibilidade (LLOP et al., 2016).

Adicionalmente, podem ser empregadas microcolunas de lectinas em cromatografias de alta eficiência. Em busca de aprimoramento na separação de glicoproteínas do soro humano, Madera e colaboradores (2006) prepararam microcolunas individuais de lectinas imobilizadas em sílica e as usaram de maneira sequencial. Os pesquisadores utilizaram cinco lectinas com especificidades diferentes: *Canavalia ensiformis* (Con A), *Sambucus nigra* I (SNA-I), *Ulex europaeus* lectin(UEA-I) e *Phaseolus vulgaris* lectin (PHA-L) e identificaram 108 glicoproteínas após as análises com cromatografia líquida capilar e espectrometria de massa (MS/MS).

Outra variante dessa cromatografia de afinidade é a coluna de afinidade multilectina, que combina lectinas de diversas especificidades em uma só coluna. Como, por exemplo, a combinação de três lectinas a *Concanavalina A* (ConA), aglutinina de germe de trigo (WGA) e jacalina que permitiram uma ampla identificação e mudanças na abundância de glicoproteínas associadas ao câncer de mama modificadas (ZENG et al., 2011; HASHIM; JAYAPALAN; LEE, 2017).

5.2 Microarranjos de proteínas

A tecnologia de microarranjos de proteínas é uma maneira versátil de caracterizar centenas de milhares de proteínas simultaneamente, caracterizando seu alto desempenho e facilitando o estudo de potenciais biomarcadores. O material para o microarranjo costuma ser de vidro ou de plástico revestido de proteínas de interesse. A miniaturização do arranjo permite que milhares de características sejam organizadas em grades, cada uma específica para uma determinada proteína, tornando o dispositivo

particularmente útil na análise clínica de múltiplos biomarcadores simultaneamente (KODADEK, 2001).

Para a avaliação e descoberta de biomarcadores tumorais, os perfis de glicosilação são comumente investigados por dois tipos de microarranjos: (a) a lectina é diretamente imobilizada na superfície (microarranjos de lectinas) ou (b) anticorpos são imobilizados no suporte, as glicoproteínas alvo são capturadas e lectinas previamente marcadas diferenciam os glicanos das glicoproteínas, num formato sanduíche anticorpo/lectina (HIRABAYASHI et al., 2013; HASHIM; JAYAPALAN; LEE, 2017).

5.2.1 Microarranjo de lectinas

A tecnologia de microarranjo de lectinas utiliza uma coleção dessas biomoléculas, com especificidades bem conhecidas, oriundas principalmente de plantas, imobilizadas em um suporte sólido. Neste ensaio podem ser observadas múltiplas interações lectina-carboidrato simultaneamente, tornando possível perfilar os padrões de ligação para uma variedade de glicofomas (polissacarídeos individuais, glicoproteínas, glicolipídeos) (HU; WONG, 2009). Desse modo, é um método de alto rendimento, rápido e sensível, que requer um volume de amostra mínimo. Essa tecnologia é extremamente útil no diagnóstico e prognóstico de diferentes tipos de câncer, bem como na pesquisa de biomarcadores tumorais (ROSENFELD et al., 2007; HASHIM; JAYAPALAN; LEE, 2017).

As etapas básicas da técnica consistem na imobilização da lectinas sobre uma lâmina de vidro tratada quimicamente (NHS, amino, ouro), seguida da adição da amostra (células, tecidos, soro) marcada por uma sonda fluorescente (NHS-Fluos, NHS-CY3), incubação e leitura das lâminas num scanner de fluorescência (Figura 7). Alguns pesquisadores desenvolveram algoritmos para a quantificação das glicoproteínas ligadas a partir das intensidades de fluorescência de cada local de lectina (HIRABAYASHI et al., 2013; ZHANG; LUO; ZHANG, 2016).

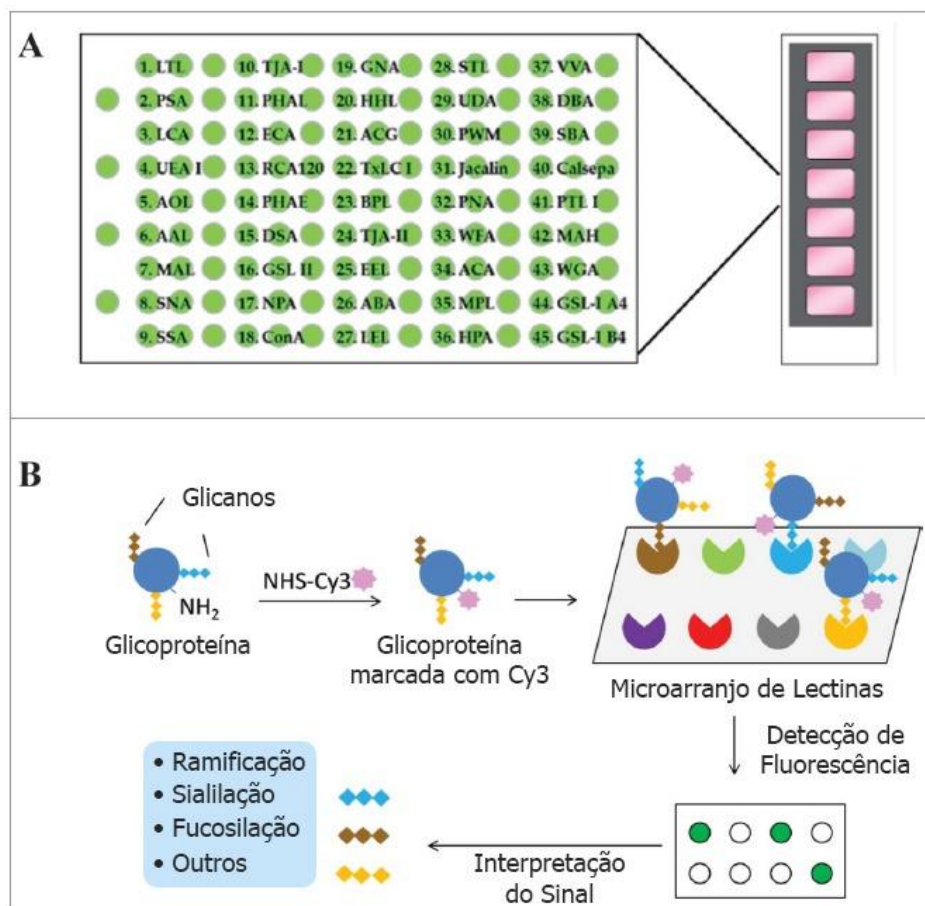


Figura 7 - Esquema representativo da técnica de microarranjo de lectinas. (A) Nesta figura são representados microchips contendo 45 lectinas distintas que se ligam seletivamente a variantes estruturais de carboidratos ligados a uma proteína. Cada lectina é impressa em triplicata. (B) As amostras de proteína são marcadas com uma sonda fluorescente (por exemplo, Cy3) e depois aplicadas nos chips de lectina. Os sinais de ligação em cada *spot* de lectina são medidos utilizando um scanner de fluorescência de campo evanescente, detectando a presença ou a ausência de variantes de glicanos na amostra de teste, com base na seletividade conhecida de lectinas em relação a estruturas de glicanos particulares (Adaptado de Zhang et al., 2016).

Recentemente, os benefícios clínicos de biomarcadores novos para a metástase distante do câncer colorretal foram avaliados por meio das diferenças de perfis de glicosilação, utilizando o método de microarranjos de lectinas. As amostras eram derivadas de células epiteliais de 53 casos de câncer curados nos estágios I-III. A ligação glicoproteína/lectina foi investigada sobre um conjunto, disponibilizado comercialmente, de 45 lectinas. As razões entre as intensidades de fluorescência da ligação lectina/glicoproteína das células normais e tumorais foram comparadas. A análise estatística revelou que os sinais fluorescentes da ligação com a lectina ABA (*Agaricus bisporus*) foi

associado com a recorrência distante. Os resultados foram validados pela comparação com outros fatores clinicopatológicos e sugerem a lectina ABA como um potencial marcador (NAKAJIMA et al., 2015).

5.2.2 Microarranjo sanduíche anticorpo/lectina (ALSA)

A ALSA (Antibody-Lectin Sandwich Array) é um procedimento sensível e abrangente para a detecção de glicoproteínas, pois a imobilização de diversos anticorpos diferentes no microarranjo (Figura 08), seguida da incubação de uma lectina, examina os glicanos em muitas proteínas com diferentes características (HAAB, 2010; HASHIM; JAYAPALAN; LEE, 2017).

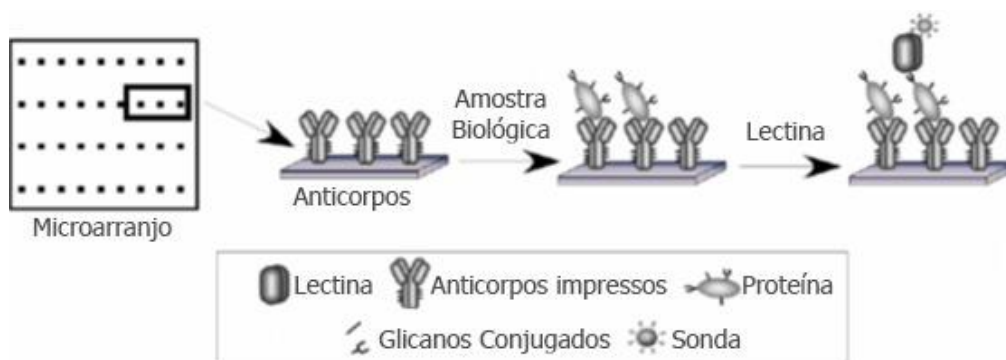


Figura 8 - Esquematização da técnica de microarranjo sanduíche anticorpo/lectina (ALSA). Esta técnica detecta glicanos em proteínas específicas capturadas de amostras biológicas. Uma coleção de anticorpos são fixados em uma superfície sólida planar, e as proteínas capturadas (antígenos) são sondados, adicionado a amostra (por exemplo, células, tecido ou soro), com o propósito de detectar antígenos por meio de análises (Adaptado de Haab, 2012).

Estudos demonstraram a aplicabilidade desta técnica na pesquisa de biomarcadores tumorais, pois alguns deles podem não mostrar muitas alterações entre populações saudáveis e doentes, ainda que mude seu estado de glicosilação (CHEN et al., 2006; YUE et al., 2009; HAAB; YUE, 2011). Portanto, este método traz a vantagem de medir os glicanos em proteínas específicas, melhorando o desempenho dos biomarcadores, porém, não são disponíveis comercialmente, o que dificulta a sua empregabilidade.

As técnicas mencionadas acima são extremamente importantes para uma compreensão mais completa e extensiva do amplo potencial das lectinas

como biossensores ou dispositivos viabilizando o diagnóstico precoce de certas patologias, possibilitando, assim, um tratamento imediato (JOHNSON et al., 2012; BERTÓK et al., 2013).

A utilização de reagentes de afinidade com glicanos, como as lectinas, traz informações complementares às obtidas por espectrometria de massa (MS). A ligação da lectina/glicano torna as amostras mais específicas, aumentando a sua reprodutibilidade, enquanto a espectrometria de massa produz informações detalhadas das amostras. Por outro lado, o formato microarranjo traz diversas vantagens sobre outras técnicas utilizadas na análise de glicanos nas superfícies das células cancerosas, como, por exemplo, o ensaio imunoabsorvente ELISA e a cromatografia líquida, proporcionando maior sensibilidade, maior reprodutibilidade e análises simultâneas que trazem maior rendimento (HAAB, 2012).

6. CONCLUSÃO

As lectinas vegetais são alvos de constantes pesquisas em diversas áreas da biologia, da medicina e da farmácia, pois é evidente o seu potencial biotecnológico para tratamento e diagnóstico de variadas patologias. Em relação ao câncer, particularmente, as pesquisas recentes mostram que o uso de lectinas para rastreamento de potenciais biomarcadores tem despertado crescente interesse, auxiliando o desenvolvimento da glicobiologia em identificar as mudanças estruturais sutis de glicanos em processos tumorais. Os avanços tecnológicos na espectrometria de massa associados às técnicas em formato microarranjos e o uso das lectinas podem identificar novos biomarcadores tumorais mais seletivos, proporcionando um monitoramento mais eficaz nos diversos estágios da patologia.

REFERÊNCIAS

- ADAMOVIĆ, L., MALINOVSÁ, L., WIMMEROVÁ, M. New Sensitive Detection Method for Lectin Hemagglutination using Microscopy. **Microscopy research and technique**, v. 77, p. 841–849, 2014.
- ASHRAF, M. T.; KHAN, R. H. Mitogenic Lectins. **Med Sci Monit**, v. 9, n. 11, p. 265–269, 2003.
- ATHAMNA, A.; COHEN, D.; ATHAMNA, M.; OFEK, I.; STAVRI, H. Rapid identification of Mycobacterium species by lectin agglutination. **Journal of Microbiological Methods**, v. 65, p. 209–215, 2006.
- BALZARINI, J.; HATSE, S.; VERMEIRE, K.; PRINCEN, K.; AQUARO, S.; PERNO, C.; CLERCQ, E. De; EGBERINK, H.; MOOTER, G. Vanden; PEUMANS, W.; DAMME, E. Van; SCHOLS, D. Mannose-Specific Plant Lectins from the Amaryllidaceae Family Qualify as Efficient Microbicides for Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection. **ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY**, v. 48, n. 10, p. 3858–3870, 2004.
- BATISTA, J. E. C.; RALPH, M. T.; VAZ, R. V; SOUZA, P. F. C.; SILVA, A. B.; NASCIMENTO, D. C. O.; SOUZA, L. T.; RAMOS, M. V; MASTROENI, P.; LIMA-FILHO, J. V. Phytomedicine Plant lectins ConBr and CFL modulate expression toll-like receptors , pro-inflammatory cytokines and reduce the bacterial burden in macrophages infected with Salmonella enterica serovar Typhimurium. **Phytomedicine**, v. 25, p. 52–60, 2017.
- BERTÓK, T.; KATRLÍK, J.; GEMEINER, P.; TKAC, J. Europe PMC Funders Group Electrochemical lectin based biosensors as a label-free tool in glycomics. **Mikrochim Acta.**, v. 180, n. 1, p. 1–13, 2013.
- BEZERRA, G. A.; VIERTLMAYR, R.; MOURA, T. R.; ROCHA, A. M.; SANTIAGO, K.; FIGUEIREDO, J. G.; TEIXEIRA, C. S.; CONCEIC, R.; ALENCAR, M. N. De; GRUBER, K.; CAVADA, B. S. Structural Studies of an Anti-Inflammatory Lectin from Canavalia boliviana Seeds in Complex with Dimannosides. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. 1–12, 2014.
- BIES, C.; LEHR, C.; WOODLEY, J. F. Lectin-mediated drug targeting : history and applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 425–435, 2004.
- BIOMARKERS DEFINITION WORKGROUP. C LINICAL. **Clinical pharmacology & therapeutics**, v. 69, n. 3, p. 89–95, 2001.
- BRAIBANTE, MARA ELISA FORTES E ZAPPE, J. A. A Química dos Agrotóxicos. **A Química dos Agrotóxicos**, v. 34, n. 1, p. 10–15, 2012.
- BRINDA, K. V; MITRA, N.; SUROLIA, A.; VISHVESHWARA, S. Determinants of quaternary association in legume lectins. **Protein Science**, v. 13, p. 1735–1749, 2004.
- CAGLIARI, R.; KREMER, F. S.; PINTO, L. da S. Bauhinia lectins: Biochemical properties and biotechnological applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 119, p. 811–820, 2018.
- CAMPOS, janaina K. L.; ARAÚJO, C. S. F.; ARAÚJO, T. F. S.; SANTOS, A. F. S.; TEIXEIRA, J. A.; LIMA, V. L. M.; COELHO, L. C. B. B. Anti-inflammatory and

antinociceptive activities of Bauhinia monandra leaf lectin. **Biochimie Open**, v. 20, p. 1–8, 2016.

CARVALHO, A. D. S.; DA SILVA, M. V.; GOMES, F. S.; PAIVA, P. M. G.; MALAFAIA, C. B.; DA SILVA, T. D.; VAZ, A. F. de M.; DA SILVA, A. G.; ARRUDA, I. R. de S.; NAPOLEÃO, T. H.; CARNEIRO-DA-CUNHA, M. das G.; CORREIA, M. T. dos S. Purification, characterization and antibacterial potential of a lectin isolated from Apuleia leiocarpa seeds. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 30, p. 1–7, 2015.

CASALS-PASCUAL, C.; VERGARA, A.; VILA, J. Intestinal microbiota and antibiotic resistance: Perspectives and solutions. **Human Microbiome Journal**, v. 37, p. 1–27, 2018.

CAVALCANTE, T. T. A.; FIRMINO, N. S.; TAJRA, F. S.; ANDRADE, C. R.; COSTA, R. A. Plant lectins as alternative tools against bacterial biofilms. **Afr. J. Microbiol. Res.**, v. 8, n. 27, p. 2555–2564, 2014.

CHAKRABORTI, D.; SRAKAR, A.; MONDAL, H. A.; DAS, S. Tissue specific expression of potent insecticidal , Allium sativum leaf agglutinin (ASAL) in important pulse crop , chickpea (Cicer arietinum L .) to resist the phloem feeding Aphis craccivora. **Transgenic Res.**, v. 18, p. 529–544, 2009.

CHEN, T. L.; CHOU, Y. J.; CHEN, W. M.; ARUN, B.; YOUNG, C. C. Tepidimonas taiwanensis sp. nov., a novel alkaline-protease-producing bacterium isolated from a hot spring. **Extremophiles**, v. 10, n. 1, p. 35–40, 2006.

CLARK, D.; MAO, L. Cancer biomarker discovery: Lectin-based strategies targeting glycoproteins. **Disease Markers**, v. 33, p. 1–10, 2012.

CORRÊA, J.C.R., SALGADO, H. R. N. Atividade inseticida das plantas e aplicações : revisão. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 13, n. 4, p. 500–506, 2011.

CORREIA, M. T. S., COELHO, L. C. B. B. Lectins, carbohydrate recognition molecules: Are they toxic? **Transworld Research Network**, v. Chapter 4, n. 2, p. 37–661, 2008.

COSTA, R. M. P. B.; VAZ, A. F. M.; OLIVA, M. L. V.; COELHO, L. C. B. B.; CORREIA, M. T. S.; CARNEIRO-DA-CUNHA, M. G. A new mistletoe Phthirusa pyrifolia leaf lectin with antimicrobial properties. **Process Biochemistry**, v. 45, n. 4, p. 526–533, 2010.

COULIBALY, F. S.; YOUAN, B. C. Current status of lectin-based cancer diagnosis and therapy. **AIMS Molecular Science**, v. 4, n. 1, p. 1–27, 2017.

DANHIER, F.; FERON, O.; PRÉAT, V. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 148, n. 2, p. 135–146, 2015.

DE FREITAS, C. D. T.; RAMOS, M. V.; SOUZA, D. P.; MARINHO-FILHO, J. D. B.; TEIXEIRA, F. M.; DE OLIVEIRA, J. S. Correlações entre atividade inseticida e resistência a proteólise de duas lectinas vegetais glicose/manose. **Comunicata Scientiae**, v. 2, n. 1, p. 34–41, 2011.

DELATORRE, P.; ROCHA, B. A. M.; SOUZA, E. P.; OLIVEIRA, T. M.; BEZERRA, G. A.; MORENO, F. B. M. B.; FREITAS, B. T.; SANTI-GADELHA, T.; SAMPAIO, A. H.; JR, W. F. A.; CAVADA, B. S. Structure of a lectin from

Canavalia gladiata seeds: new structural insights for old molecules. **BMC Structural Biology**, v. 7, n. 52, p. 1–9, 2007.

DIAS, R. D. O.; MACHADO, S.; MIGLIOLO, L.; FRANCO, O. L. Insights into Animal and Plant Lectins with Antimicrobial Activities. **Molecules**, v. 20, p. 519–541, 2015.

DRAKE, P. M.; SCHILLING, B.; NILES, R. K.; PRAKOBPHOL, A.; LI, B.; JUNG, K.; CHO, W.; BRATEN, M.; INEROWICZ, H. D.; WILLIAMS, K.; ALBERTOLLE, M.; HELD, J. M.; IACOVIDES, D.; SORENSEN, D. J.; GRIFFITH, O. L.; JOHANSEN, E.; ZAWADZKA, A. M.; CUSACK, M. P.; ALLEN, S.; GORMLEY, M.; HALL, S. C.; WITKOWSKA, H. E.; GRAY, J. W.; REGNIER, F.; GIBSON, B. W.; FISHER, S. J. Lectin Chromatography/Mass Spectrometry Discovery Workflow Identifies Putative Biomarkers of Aggressive Breast Cancers. **J. Proteome Res.**, v. 11, p. 2508–2520, 2012.

DUARTE, C. E. M.; ABRANCHES, M. V.; SILVA, P. F.; OLIVEIRA, L. L. BOL: A LECTINA EXTRAÍDA DE BRASSICA OLERACEA SSP. BOTRYTIS E SEUS EFEITOS SOBRE MACRÓFAGOS. **Revista Científica Univiçosa**, v. 8, n. 1, p. 223–229, 2016.

DUTTA, I.; MAJUMDER, P.; SAHA, P.; RAY, K.; DAS, S. Constitutive and phloem specific expression of Allium sativum leaf agglutinin (ASAL) to engineer aphid (Lipaphis erysimi) resistance in transgenic Indian mustard (Brassica juncea). **Plant Science**, v. 169, p. 996–1007, 2005.

EL-AASSAR, M. R.; HAFEZ, E. E.; EL-DEEB, N. M.; FOUHA, M. M. G. Microencapsulation of lectin anti-cancer agent and controlled release by alginate beads , biosafety approach. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 69, p. 88–94, 2014.

FAIS, M.; KARAMANSKA, R.; RUSSELL, D. A.; FIELD, R. A. Lectin and carbohydrate microarrays: New high-throughput methods for glycoprotein , carbohydrate-binding protein and carbohydrate-active enzyme analysis. **Journal of Cereal Science**, v. 50, n. 3, p. 306–311, 2009.

FERNANDES, A. V.; RAMOS, M. V.; VASCONCELOS, I. M.; CRISTINA, A.; MOREIRA, O. M.; MORENO, F. B.; PEREIRA, J. O.; DE, J. F. Purification and Characterization of a Lectin of the Swartzieae Legume Taxa. **Protein & Peptide Letters**, v. 19, n. 10, p. 1082–1088, 2012.

FILHO, G.; NETO, A. Boheman em feijão-fava armazenado. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 16, n. 3, p. 499–504, 2014.

FRANCOIS, K. O.; BALZARINI, J. Potential of Carbohydrate-Binding Agents as Therapeutics Against Enveloped Viruses. **Medicinal Research Reviews**, v. 32, n. 2, p. 349–387, 2012.

FU, L.; ZHOU, C.; YAO, S.; YU, J.; LIU, B.; BAO, J. Plant lectins: Targeting programmed cell death pathways as antitumor agents. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 43, n. 11, p. 1442–1449, 2011.

GAAFAR, R.; RAHMAN, A.; RAHMAN, M. A.; ABOULKASEM, F.; BASTAWISY, A. El. Mistletoe preparation (Viscum Fraxini-2) as palliative treatment for malignant pleural effusion: a feasibility study with comparison to bleomycin. **ecancer 2014**, v. 8, p. 422–430, 2014.

GAIDAMASH, M.; STADEN, J. Interaction of lectin-like proteins of South African medicinal plants with *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 80, p. 131–135, 2002.

GOLIAS, C.; BATISTATOU, A.; BABLEKOS, G.; CHARALABOPOULOS, A.; PESCHOS, D.; MITSOPOULOS, P.; CHARALABOPOULOS, K. Physiology and Pathophysiology of Selectins , Integrins , and IgSF Cell Adhesion Molecules Focusing on Inflammation . A Paradigm Model on Infectious Endocarditis. **Cell Communication & Adhesion**, v. 18, p. 19–32, 2011.

GOMES, B. S.; SIQUEIRA, A. B. S.; MAIA, R. de C. C.; GIAMPAOLI, V.; TEIXEIRA, E. H.; ARRUDA, F. V. S.; DO NASCIMENTO, K. S.; DE LIMA, A. N.; SOUZA-MOTTA, C. M.; CAVADA, B. S.; PORTO, A. L. F. Antifungal activity of lectins against yeast of vaginal secretion. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 43, n. 2, p. 770–778, 2012.

GOMES, F. S.; PROCÓPIO, T. F.; NAPOLEÃO, T. H.; COELHO, L. C. B. B.; PAIVA, P. M. G. Antimicrobial lectin from *Schinus terebinthifolius* leaf. **Journal of Applied Microbiology**, v. 114, n. 3, p. 672–679, 2013.

GONDIM, A. C. S.; ROMERO-CANELÓN, I.; SOUSA, E. H. S.; BLINDAUER, C. A.; BUTLER, J. S.; ROMERO, M. J.; SOUSA, B. L.; CHAVES, R. P.; CELSO, S.; CAVADA, B. S.; SADLER, P. J.; SOUSA, L.; CHAVES, R. P.; NAGANO, C. S.; CAVADA, B. S.; SADLER, P. J. The potent anti-cancer activity of *Dioclea lasiocarpa* lectin. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 175, p. 179–189, 2017.

GORAKSHAKAR, A. C.; GHOSH, K. Use of lectins in immunohematology Lectins in Immunohematology Determinants of ABO , MN , and P Blood Group Systems Anti-A Anti-B. **Asian Journal of Transfusion Science**, v. 10, n. 1, p. 12–21, 2016.

GUIMARÃES, D. O., MOMESSO, L. S., PUPO, M. T. Antibióticos : importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010.

GUPTA, N.; BISEN, P. S.; BHAGYAWANT, S. S. Chickpea lectin inhibits human breast cancer cell proliferation and induces apoptosis through cell cycle arrest. **Protein & Peptide Letters**, v. 25, n. 5, p. 1–8, 2018.

HAAB, B. B. Antibody-lectin sandwich arrays for biomarker and glycobiology studies. **Expert Rev Proteomics**, v. 7, n. 1, p. 9–11, 2010.

HAAB, B. B. Using lectins in biomarker research : Addressing the limitations of sensitivity and availability. **Proteomics Clin. Appl.**, v. 6, p. 346–350, 2012.

HAAB, B. B.; YUE, T. High-throughput studies of protein glycoforms using antibody-lectin sandwich arrays. **Methods Mol Biol.**, v. 785, p. 223–236, 2011.

HAMID, R.; MASOOD, A.; WANI, I. H.; RAFIQ, S. Lectins: Proteins with Diverse Applications ARTICLE INFO ABSTRACT. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 3, n. 4, p. 93–103, 2013.

HASHIM, O. H.; JAYAPALAN, J. J.; LEE, C. Lectins : an effective tool for screening of potential cancer biomarkers. **PeerJ**, v. 5, p. 1–30, 2017.

HASSANPOUR, S. H.; DEHGHANI, M. Review of cancer from perspective of molecular Abstract. **Journal of Cancer Research and Practice**, v. 4, n. 4, p.

127–129, 2017.

HIRABAYASHI, J.; KUNO, A.; TATENO, H. Lectin-based structural glycomics: A practical approach to complex glycans. **Electrophoresis**, v. 32, p. 1118–1128, 2011.

HIRABAYASHI, J.; YAMADA, M.; KUNO, A.; TATENO, H. Lectin microarrays: concept, principle and applications. **Chem Soc Rev**, v. 42, n. 10, p. 4443–4458, 2013.

HOLLE, S. Van; SCHUTTER, K. De; EGGERMONT, L.; TSANEVA, M.; DANG, L.; VAN DAMME, E. J. M. Comparative Study of Lectin Domains in Model Species: New Insights into Evolutionary Dynamics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, p. 1136, 2017.

HOLOHAN, C.; SCHAEYBROECK, S. Van; LONGLEY, D. B.; JOHNSTON, P. G. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. **Nature Publishing Group**, v. 13, p. 714–726, 2013.

HOPPER, J. T. S.; AMBROSE, S.; GRANT, O. C.; BENESCH, J. L. P.; ROBINSON, C. V.; STRUWE, W. B.; HOPPER, J. T. S.; AMBROSE, S.; GRANT, O. C.; KRUMM, S. A.; ALLISON, T. M.; DEGIACOMI, M. T.; TULLY, M. D.; PRITCHARD, L. K.; OZOROWSKI, G.; WARD, A. B.; CRISPIN, M.; DOORES, K. J.; WOODS, R. J.; BENESCH, J. L. P.; ROBINSON, C. V.; STRUWE, W. B. The Tetrameric Plant Lectin BanLec Neutralizes HIV through Bidentate Binding to Specific Viral Glycans Article The Tetrameric Plant Lectin BanLec Neutralizes HIV through Bidentate Binding to Specific Viral Glycans. **Structure/Folding and Design**, v. 25, n. 5, p. 773–782.e5, 2017.

HU, S.; WONG, D. T. Lectin microarray. **Proteomics Clin Appl.**, v. 3, n. 2, p. 148–154, 2009.

HUANG, X.; LI, W.; JIN, M.; MA, F.; HUANG, Y.; SHI, Y.; ZHAO, L.; FENG, J.-L.; REN, Q.; WANG, W. Single CRD containing Lectin from *Macrobrachium rosenbergii* (MrLec) participates in innate immunity against pathogen infections. **Fish and Shellfish Immunology**, v. 51, p. 282–290, 2016.

IORDACHE, F.; IONITA, M.; MITREA, L. I.; FAFANEATA, C.; POP, A. Antimicrobial and Antiparasitic Activity of Lectins Antimicrobial and Antiparasitic Activity of Lectins. n. February, 2015.

JENNER, D.; CHONG, D.; WALKER, N.; GREEN, A. C. An imaging flow cytometry method to assess ricin trafficking in A549 human lung epithelial cells. **Methods**, v. 30, p. 1–9, 2017.

JOHNSON, A.; SONG, Q.; FERRIGNO, P. K.; BUENO, P. R.; DAVIS, J. J. Sensitive Affimer and Antibody Based Impedimetric Label-Free Assays for C-Reactive Protein. **Anal. Chem.** 2012, v. 84, p. 6553–6560, 2012.

JUAN, L. L.; RECIO, V. G.; LÓPEZ, P. J.; JUAN, T. G.; CORDOBA-DIAZ, M.; CORDOBA-DIAZ, D. Pharmaceutical applications of lectins. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 30, p. 1–8, 2017.

KAUR, MANPREET, SINGH, K.; RUP, P. J.; SAXENA, A. K.; KHAN, R. H.; TASHFEEN, M.; SINGH, S.; SINGH, J. A tuber lectin from *Arisaema helleborifolium* Schott with anti-insect activity against melon fruit *Xylocopa*, *Bactrocera cucurbitae* (Coquillett) and anti-cancer effect on human cancer

cell lines. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 445, p. 156–165, 2006.

KEBURIA, N.; KHURTSIDZE, E.; GAIDAMASHVILI, M. Insecticidal Action of Chitin-Binding Mistletoe (*Viscum album* L .) Fruit Lectins against *Apamea sordens* Hufn . and *Pyrausta nubilalis* Hb . (*Lepidoptera: Noctuidae*). **BULLETIN OF THE GEORGIAN NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES**, v. 4, n. 3, p. 5–7, 2010.

KHAN, F.; KHAN, R. H.; SHERWANI, A.; MOHMOOD, S.; AZFER, A. Lectins as markers for blood grouping. **Med Sci Monit**, v. 8, n. 12, p. 293–301, 2002.

KIENLE, G. S.; GRUGEL, R.; KIENE, H. Safety of higher dosages of *Viscum album* L . in animals and humans - systematic review of immune changes and safety parameters. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 11, n. 1, p. 1–15, 2011.

KIM, J. Y.; PARK, S. C.; HWANG, I.; CHEONG, H.; NAH, J. W.; HAHM, K. S.; PARK, Y. Protease inhibitors from plants with antimicrobial activity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 10, n. 6, p. 2860–2872, 2009.

KODADEK, T. Protein microarrays: prospects and problems. **Chemistry & Biology**, v. 8, p. 105–115, 2001.

KOHARUDIN, L. M. I.; GRONENBORN, A. M. Antiviral lectins as potential HIV microbicides. **Current Opinion in Virology**, v. 7, p. 95–100, 2014.

KUMAR, B. S. G. .; SUROLIA, A. Comprehensive analysis of α 2 – 3-linked sialic acid specific *Maackia amurensis* leukagglutinin reveals differentially occupied N -glycans and C-terminal processing. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 94, p. 114–121, 2017.

KUMAR, R.; KUMAR, A. N.; SRIVASTAVA, A. Breast cancer tumor markers. **Journal of Solid Tumors**, v. 2, n. 1, p. 43–46, 2012.

KUZMANOV, U.; KOSANAM, H.; DIAMANDIS, E. P. The sweet and sour of serological glycoprotein tumor biomarker quantification. **Clinical Biomarkers REVIEW**, v. 11, n. 31, p. 1741–7015, 2013.

LAGARDA-DIAZ, I.; GUZMAN-PARTIDA, A. M.; VAZQUEZ-MORENO, L. Legume Lectins : Proteins with Diverse Applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, p. 1242–1260, 2017.

LAM, S. K.; NG, T. B. Lectins : production and practical applications. **Appl Microbiol Biotechnol**, v. 89, p. 45–55, 2011.

LANNOO, N.; VAN DAMME, E. J. M. Lectin domains at the frontiers of plant defense. **Frontiers in Plant Science**, v. 5, n. August, p. 1–16, 2014.

LEERAPUN, A.; SURAVARAPU, S. V; BIDA, J. p; CLARK, R. J.; SANDERS, E. L.; METTLER, T. A.; STADHEIM, L. M.; ADERCA, I.; MOSER, C. D.; NAGORNEY, D. M.; LARUSSO, N. F.; GROEN, P. C. D. E.; MENON, K. V. N.; LAZARIDIS, K. N.; KATZMANN, J. A.; ROBERTS, L. R. The Utility of Lens Culinaris Agglutinin-Reactive α -Fetoprotein in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma : Evaluation in a United States Referral Population. **CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY**, v. 5, p. 394–402, 2007.

LIMA, A.L., RODRIGUES, D.P., ARAÚJO, M.S., REIS, E.M.F., FESTIVO, M.L.,

RODRIGUES, E.C.P., LÁZARO, N. S. Sorovares e perfil de suscetibilidade a antimicrobianos em. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 68, n. 1, p. 39–47, 2016.

LIU, B.; BIAN, H.; BAO, J. Plant lectins: Potential antineoplastic drugs from bench to clinic. **Cancer Letters**, v. 287, n. 1, p. 1–12, 2010.

LLOP, E.; FERRER-BATALLÉ, M.; BARRABÉS, S.; GUERRERO, P. E.; RAMÍREZ, M.; SALDOVA, R.; RUDD, P. M.; ALEIXANDRE, R. N.; COMET, J.; LLORENS, R.; PERACAULA, R. Improvement of Prostate Cancer Diagnosis by Detecting PSA Glycosylation-Specific Changes. **Theranostics**, v. 6, n. 8, p. 1190–1204, 2016.

LOSSIO, C. F.; MOREIRA, C. G.; AMORIM, R. M. F.; NOBRE, C. S.; SILVA, M. T. L.; NETO, C. C.; PINTO-JUNIOR, V. R.; SILVA, I. B.; CAMPOS, J.; ASSREUY, A. M. S.; CAVADA, B. S.; NASCIMENTO, K. S. Lectin from *Canavalia villosa* seeds: a glucose/mannose-specific protein and a new tool for inflammation studies. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 105, n. 1, p. 272–280, 2017.

LUSVARGHI, S.; BEWLEY, C. A. Griffithsin: An Antiviral Lectin with Outstanding Therapeutic Potential. **Viruses**, v. 8, p. 296–314, 2016.

MACEDO, M. L. R., OLIVEIRA, C. F. R., OLIVEIRA, C. T. in Crop Protection. **Molecules**, v. 20, p. 2014–2033, 2015.

MACEDO, M. L. R.; FREIRE, M. das G. M.; DA SILVA, M. B. R.; COELHO, L. C. B. B. Insecticidal action of *Bauhinia monandra* leaf lectin (BmoLL) against *Anagasta kuehniella* (Lepidoptera: Pyralidae), *Zabrotes subfasciatus* and *Callosobruchus maculatus* (Coleoptera: Bruchidae). **Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology**, v. 146, n. 4, p. 486–498, 2007.

MACEDO, M.; OLIVEIRA, C.; OLIVEIRA, C. Insecticidal Activity of Plant Lectins and Potential Application in Crop Protection. **Molecules**, v. 20, n. 2, p. 2014–2033, 2015.

MADERA, M.; MECHREF, Y.; NOVOTNY, M. V. Combining Lectin Microcolumns with High-Resolution Separation Techniques for Enrichment of Glycoproteins and Glycopeptides. **Anal Chem.**, v. 77, n. 13, p. 4081–4090, 2006.

MARQUES, D. N.; ALMEIDA, A. S. de; SOUSA, A. R. de O.; PEREIRA, R.; ANDRADE, A. L.; CHAVES, R. P.; CARNEIRO, R. F.; VASCONCELOS, M. A. de; NASCIMENTO-NETO, L. G. do; PINHEIRO, U.; VIDEIRA, P. A.; TEIXEIRA, E. H.; NAGANO, C. S.; SAMPAIO, A. H. Antibacterial activity of a new lectin isolated from the marine sponge *Chondrilla caribensis*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 109, p. 1292–1301, 2018.

MARQUES, G. F. O.; OSTERNE, V. J. S.; ALMEIDA, L. M.; OLIVEIRA, M. V.; BRIZENO, L. A. C.; PINTO-JUNIOR, V. R.; SANTIAGO, M. Q.; NECO, A. H. B.; MOTA, M. R. L.; SOUZA, L. A. G.; NASCIMENTO, K. S.; PIRES, A. F.; CAVADA, B. S.; ASSREUY, A. M. S. Contribution of the carbohydrate-binding ability of *Vatairea guianensis* lectin to induce edematogenic activity. **Biochimie**, v. 140, p. 58–65, 2017.

MARVIBAIGI, M.; SUPRIYANTO, E.; AMINI, N.; MAJID, F. A. A.;

- JAGANATHAN, S. K. Preclinical and Clinical Effects of Mistletoe against Breast Cancer. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–15, 2014.
- MCDONALD, C. A.; YANG, J. Y.; MARATHE, V.; YEN, T.; MACHER, B. A. Combining Results from Lectin Affinity Chromatography and Glycocapture Approaches Substantially Improves the Coverage of the Glycoproteome. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 8, n. 2, p. 287–301, 2009.
- MIKESKA, R.; WACKER, R.; ARNI, R.; SINGH, T. P.; MIKHAILOV, A.; GABDOULKHAKOV, A.; VOELTER, W.; BETZEL, C. Mistletoe lectin I in complex with galactose and lactose reveals distinct sugar-binding properties. **Acta Cryst.**, v. 61, p. 17–25, 2005.
- MITCHELL, C. A.; RAMESSAR, K.; KEEFE, B. R. O. Antiviral Lectins : Selective Inhibitors of Viral Entry. **Antiviral Res.**, v. 142, p. 37–54, 2018.
- MOULAEI, T.; BOTOS, I.; ZIOLKOWSKA, N. E.; BOKESCH, H. R.; KRUMPE, L. R.; MCKEE, T. C.; KEEFE, B. R. O.; DAUTER, Z.; WLODAWER, A. Atomic-resolution crystal structure of the antiviral lectin scytovirin. **Protein Science**, v. 16, p. 2756–2760, 2007.
- MOURA, M. C.; CORIOLANO, M. C.; PAIVA, P. M. G.; FIGUEIREDO, R. C. B. Q.; COELHO, L. C. B. Water-soluble Moringa oleifera lectin interferes with growth , survival and cell permeability of corrosive and pathogenic bacteria. **Journal of Applied Microbiology**, v. 119, p. 666–676, 2015.
- MOVAFAGH, A.; HAMISI, Z.; MANSOURI, N.; SOLIMANI, S.; ABDOLREZA, S.; TABATABAEI, M. Laboratory Use of Lectin Mitogens for Mitotic Stimulation of Human Lymphocytes. **Trends in Peptide and Protein Sciences**, v. 1, n. 2, p. 83–88, 2016.
- MUSZYNSKA, B.; GRZYWACZ-KISIELEWSKA, A.; KALA, K.; GDULA-ARGASINSKA, J. Anti-inflammatory properties of edible mushrooms : A review. **Food Chemistry**, v. 243, p. 373–381, 2018.
- MUTHING, J.; MEISEN, I.; BULAU, P.; LANGER, M.; WITTHOHN, K.; LENTZEN, H.; NEUMANN, U.; PETER-KATALINIC, J. Mistletoe Lectin I Is a Sialic Acid-Specific Lectin with Strict Preference to Gangliosides and Glycoproteins with Terminal Neu5Ac R 2 - 6Gal 1 - 4GlcNAc Residues. **Biochemistry**, v. 43, p. 2996–3007, 2004.
- NAKAJIMA, K.; INOMATA, M.; IHA, H.; HIRATSUKA, T.; ETOH, T.; SHIRAIISHI, N.; KASHIMA, K.; KITANO, S. Establishment of new predictive markers for distant recurrence of colorectal cancer using lectin microarray analysis. **Cancer Medicine**, v. 4, n. 2, p. 293–302, 2015.
- NASCIMENTO, K. S.; CUNHA, A. I.; NASCIMENTO, K. S.; CAVADA, B. S.; AZEVEDO, A. M.; AIRES-BARROS, M. R. An overview of lectins purification strategies †. **Journal of Molecular Recognition**, v. 25, n. April, p. 527–541, 2012.
- NASCIMENTO, K. S.; SANTIAGO, M. Q.; PINTO-JUNIOR, V. R.; OSTERNE, V. J. S.; MARTINS, F. W. V.; NASCIMENTO, A. Pa. M.; WOLIN, I. A. V.; HEINRICH, I. A.; MARTINS, M. G. Q.; SILVA, M. T. L.; LOSSIO, C. F.; ROCHA, C. R. C.; LEAL, R. B.; CAVADA, B. S. Structural analysis of Dioclea lasiocarpa lectin : A C6 cells apoptosis-inducing protein. **International Journal of**

Biochemistry and Cell Biology, v. 92, p. 79–89, 2017.

NETO, L. A. A.; TEIXEIRA, L. A. From disease of civilization to public health problem: cancer , society and the Brazilian medical profession in the 20 th century. **Bol. Mus. Para. Emílio Goeldi. Cienc. Hum.**, v. 12, n. 1, p. 173–188, 2017.

NIZET, V.; VARKI, A.; AEBI, M. Chapter 37 Microbial Lectins : Hemagglutinins , Adhesins , and Toxins. **National Library of Medicine**, n. Chapter 37, p. 1–7, 2018.

NUNES, B. S.; RENSONNET, N. S.; CAVADA, B. S.; TEIXEIRA, E. H.; CLEMENTE-NAPIMOGA, J. T.; CUNHA, F. Q.; NAPIMOGA, M. H. Lectin extracted from *Canavalia grandiflora* seeds presents potential anti-inflammatory and analgesic effects. **Naunyn-Schmied Arch Pharmacol**, v. 379, p. 609–616, 2009.

NUNES, N. N. S.; FERREIRA, R. S.; SILVA-LUCCA, R. A.; SÁ, F. R. De; OLIVEIRA, A. E. A. De; TEREZA, M.; CORREIA, S.; PAIVA, P. M. G.; WLODAWER, A.; OLIVA, M. L. V. Potential of the lectin / inhibitor isolated from *Crataeva tapia* bark (CrataBL) for controlling *Callosobruchus maculatus* larvae development . **J. Agric. Food Chem.**, v. 63, n. 48, p. 10431–6, 2015.

ONGAY, S.; BOICHENKO, A.; GOVORUKHINA, N.; BISCHOFF, R. Glycopeptide enrichment and separation for protein glycosylation analysis. **J. Sep. Sci.**, v. 35, p. 2341–2372, 2012.

OUYANG, L.; CHEN, Y.; WANG, X.; LU, R.; ZHANG, S.; TIAN, M.; XIE, T.; LIU, B.; HE, G. Polygonatum odoratum lectin induces apoptosis and autophagy via targeting EGFR-mediated Ras-Raf-MEK-ERK pathway in human MCF-7 breast cancer cells. **Phytomedicine**, v. 21, p. 1658–1665, 2014.

PAIVA, P. M. G.; NAPOLEÃO, T. H. Insecticide Activity of Lectins and Secondary Metabolites. **Insecticides - Advances in Integrated Pest Management**, v. Chapter 25, p. 579–598, 2012.

PAIVA, P. M.; PONTUAL, E. V; NAPOLEÃO, T. H.; COELHO, L. C. B. B. Effects of Plant Lectins and Trypsin Inhibitors on development , morphology and Biochemistry of Insect Larvae . **Nova Science Publishers**, v. 3, n. 2, p. 37–55, 2015.

PALHARINI, J. G.; RICHTER, A. C.; SILVA, M. F.; FERREIRA, F. B.; PIROVANI, C. P.; NAVES, K. S. C.; GOULART, V. A.; MINEO, T. W. P.; SILVA, M. J. B.; SANTIAGO, F. M. Eutirucallin: A Lectin with Antitumor and Antimicrobial Properties. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, n. 136, p. 1–13, 2017.

PENG, H.; LV, H.; WANG, Y.; LIU, Y.; LI, C.; MENG, L.; CHEN, F.; BAO, J. Clematis montana lectin , a novel mannose-binding lectin from traditional Chinese medicine with antiviral and apoptosis-inducing activities. **Peptides**, v. 30, p. 1805–1815, 2009.

PERVIN, M.; KOYAMA, Y.; ISEMURA, M.; NAKAMURA, Y. Plant Lectins in Therapeutic and Diagnostic Cancer Research. **Int J Plant Biol Res**, v. 3, n. 2, p. 1030–1036, 2015.

PIHÍKOVÁ, D.; KASÁK, P.; TKAC, J. Glycoprofiling of cancer biomarkers :

Label-free electrochemical lectin-based biosensors. **Open Chem.**, v. 13, p. 636–655, 2015.

PINTO, M. dos S. T.; RIBEIRO, J. M.; OLIVEIRA, E. A. G. de. O estudo de genes e proteínas de defesa em plantas. **Brazilian Journal of Biosciences**, v. 9, n. 2, p. 241–248, 2011.

POHLEVEN, J.; RENKO, M.; MAGISTER, S.; SMITH, D. F.; KUNZLER, M.; STRUKELR, B.; TURK, D.; KOS, J.; SABOTIC, J. Bivalent Carbohydrate Binding Is Required for Biological Activity of *Clitocybe nebularis* Lectin (CNL), the N , N -Diacetyllactosediamine (GalNAc₆ - 1 - 4GlcNAc , LacdiNAc) - specific Lectin from Basidiomycete *C . nebularis*. **THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY**, v. 287, n. 13, p. 10602–10612, 2012.

POMPEU, D. G.; MATTIOLI, M. A.; IARA, R.; AZAMBUJA, M. De; GONÇALVES, D. B.; MAGALHÃES, J. T. De; MARANGONI, S.; ANTÔNIO, J.; GRANJEIRO, P. A. Purification , partial characterization and antimicrobial activity of Lectin from *Chenopodium Quinoa* seeds. **Food Science and Technology**, v. 35, n. 4, p. 696–703, 2015.

PONRAJ, T.; PAULPANDI, M.; VIVEK, R.; VIMALA, K.; KANNAN, S. Protein regulation and Apoptotic induction in human breast carcinoma cells (MCF-7) through lectin from *G. beaus*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 30, p. 1–11, 2016.

POVINELI, K. L.; FINARDI FILHO, F. The multiple functions of plant lectins. **Nutrire; rev. Soc. Bras. Alim.**, v. 24, p. 135–156, 2002.

PROCÓPIO, T. F., PATRIOTA, L. L. S., MOURA. M. C., SILVA, P. M., OLIVEIRA, A. P. S., CARVALHO, L. V. N., LIMA, T. A., SOARES, T., SILVA, T. D., COELHO, L. C. B. B., PITTA, M. G. R., RÊGO, M. J. B. M., FIGUEIREDO, R. C. B. Q., PAIVA, P. M. G., NAPOLEÃO, T. H. CasuL : A new lectin isolated from *Calliandra surinamensis* leaf pinnulae with cytotoxicity to cancer cells , antimicrobial activity and antibiofilm effect. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 98, p. 419–429, 2017.

QADIR, S.; WANI, I. H.; RAFIQ, S.; GANIE, S. A.; MASOOD, A.; HAMID, R. Evaluation of antimicrobial activity of a lectin isolated and purified from *Indigofera heterantha*. **Advances in Bioscience and Biotechnology**, v. 4, p. 999–1006, 2013.

RAO, K. V; RATHORE, K. S.; HODGES, T. K.; FU, X.; STOGER, E.; SUDHAKAR, D.; WILLIAMS, S.; CHRISTOU, P.; BHARATHI, M.; BOWN, D. P.; POWELL, K. S.; SPENCE, J.; GATEHOUSE, A. M. R.; GATEHOUSE, J. A. Expression of snowdrop lectin (GNA) in transgenic rice plants confers resistance to rice brown planthopper. **The Plant Journal**, v. 15, n. 4, p. 469–477, 1998.

ROSENFELD, R.; BANGIO, H.; GERWIG, G. J.; ROSENBERG, R.; ALONI, R.; COHEN, Y.; AMOR, Y.; PLASCHKES, I.; KAMERLING, J. P.; MAYA, R. B. A lectin array-based methodology for the analysis of protein glycosylation. **J. Biochem. Biophys. Methods**, v. 70, p. 415–426, 2007.

SÁ, R. A.; GOMES, F. S.; NAPOLEA, T. H.; SANTOS, N. D. L.; MELO, C. M. L.; GUSMA, N. B.; COELHO, L. C. B. B.; PAIVA, P. M. G.; BIEBER, L. W.

Antibacterial and antifungal activities of *Myracrodruon urundeuva* heartwood. **Wood Sci Technol**, v. 43, p. 85–95, 2009.

SAHA, P.; ROY, S. C.; DAS, S. Transgenic rice expressing *Allium sativum* leaf lectin with enhanced resistance against sap-sucking insect pests. **Plant Molecular and Cellular Genetics**, v. 223, p. 1329–1343, 2006.

SANTANA, S. S.; GENNARI-CARDOSO, M. L.; CARVALHO, F. C.; ROQUE-BARREIRA, M. C.; SANTIAGO, A. da S.; ALVIM, F. C.; PIROVANI, C. P. Eutirucallin , a RIP-2 Type Lectin from the Latex of *Euphorbia tirucalli* L . Presents Proinflammatory Properties. **PLOS ONE**, v. 9, n. 2, p. 1–12, 2014.

SANTI-GADELHA, T.; GADELHA, C. A.; ARAGÃO, K. S.; OLIVEIRA, C. C.; MOTA, M. R. L.; GOMES, raphaela C.; PIRES, A. F.; TOYAMA, M. H.; TOYAMA, D. O.; ALENCAR, nylane M. N.; CRIDDLE, N. D.; ASSREUY, A. M. S.; CAVADA, S. B. Purification and biological effects of *Araucaria angustifolia* (Araucariaceae) seed lectin. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 350, v. 350, p. 1050–1055, 2006.

SCHLODDER, D.; GARDIN, N. E. Estudos clínicos com Helixor (*Viscum album* L .) para o tratamento do câncer. **Arte Médica Ampliada**, v. 31, n. 1, p. 14–18, 2011.

SHARON, N.; LIS, H. How proteins bind carbohydrates: Lessons from legume lectins. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 22, p. 6586–6591, 2002.

SHARON, N.; LIS, H. History of lectins : from hemagglutinins to biological recognition molecules. **Glycobiology**, v. 14, n. 11, p. 53–62, 2004.

SHI, Z.; CHEN, J.; LI, C.; AN, N.; WANG, Z.; YANG, S.; HUANG, K.; BAO, J. Antitumor effects of concanavalin A and *Sophora flavescens* lectin in vitro and in vivo. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 35, p. 248–256, 2014.

SILVA, M. C. C.; PAULA, C. A. A. De; FERREIRA, J. G.; PAREDES-GAMERO, E. J.; VAZ, A. M. S. F.; SAMPAIO, M. U.; CORREIA, M. T. S.; OLIVA, M. L. V. *Bauhinia forficata* lectin (BfL) induces cell death and inhibits integrin-mediated adhesion on MCF7 human breast cancer cells. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1840, n. 7, p. 2262–2271, 2014.

SOUZA, D. D.; BRANDÃO-COSTA, R. M. P.; ALBUQUERQUE, W. W. C.; PORTO, A. L. F. Partial purification and characterization of a trypsin inhibitor isolated from *Adenanthera pavonina* L. seeds. **South African Journal of Botany**, v. 104, p. 30–34, 2016.

STOGER, E.; WILLIAMS, S.; CHRISTOU, P.; DOWN, R. E.; GATEHOUSE, J. A. Expression of the insecticidal lectin from snowdrop (*Galanthus nivalis* agglutinin ; GNA) in transgenic wheat plants : effects on predation by the grain aphid *Sitobion avenae*. **Molecular Breeding**, v. 5, p. 65–73, 1999.

TALAS-OGRAŞ, T.; IPEKÇİ, Z.; BAJROVIC, K.; GOZUKIRMIZI, N. Antibacterial activity of seed proteins of *Robinia pseudoacacia*. **Fitoterapia**, v. 76, p. 67–72, 2005.

TATENO, H.; NAKAMURA-TSURUTA, S.; HIRABAYASHI, J. Comparative analysis of core-fucose-binding lectins from *Lens culinaris* and *Pisum sativum* using frontal affinity chromatography. **Glycobiology**, v. 19, n. 5, p. 527–536,

2009.

THIES, A.; DAUTEL, P.; MEYER, A.; PFULLER, U.; SCHUMACHER, U. Low-dose mistletoe lectin-I reduces melanoma growth and spread in a scid mouse xenograft model. **British Journal of Cancer**, v. 98, p. 106–112, 2008.

VAN DAMME, E. J. M.; LANNO, N.; PEUMANS, W. J. Plant Lectins. **Advances in Botanical Research**, v. 48, p. 109–193, 2008.

VANDENBORRE, G.; SMAGGHE, G.; DAMME, E. J. M. Van. Phytochemistry Plant lectins as defense proteins against phytophagous insects. **Phytochemistry**, v. 72, n. 13, p. 1538–1550, 2011.

VOLKART, P. A.; SPAGIARI, M. S.; BIZANI, D. AGENTES CONTROLADORES DO CRESCIMENTO DE USO HOSPITALAR. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR**, v. 20, n. 1, p. 25–32, 2017.

WANG, C.; HE, X. Supramolecular glycorhodamine-polymer dot ensembles for the homogeneous , fl uorogenic analysis of lectins. **Carbohydrate Research**, v. 455, p. 1–4, 2018.

WU, L.; BAO, J. Anti-tumor and anti-viral activities of Galanthus nivalis agglutinin (GNA) -related lectins. **Glycoconj J**, v. 30, p. 269–279, 2013.

WU, L.; LIU, T.; XIAO, Y.; LI, X.; ZHU, Y.; ZHAO, Y.; BAO, J.; WU, C. Polygonatum odoratum lectin induces apoptosis and autophagy by regulation of microRNA-1290 and microRNA-15a-3p in human lung adenocarcinoma A549 cells. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 85, n. 1, p. 217–226, 2016.

XU, P.; ZHANG, T.; GUO, X.; MA, C. Purification , Characterization , and Biological Activities of Broccolini Lectin. **Biotechnol. Prog.**, v. 31, n. 3, p. 736–743, 2015.

YAU, T.; DAN, X.; NG, C. C. W.; NG, T. B. Lectins with Potential for Anti-Cancer Therapy. **Molecules**, v. 20, p. 3791–3810, 2015.

YUE, T.; GOLDSTEIN, I. J.; HOLLINGSWORTH, M. A.; KAUL, K.; BRAND, R. E.; HAAB, B. B. The Prevalence and Nature of Glycan Alterations on Specific Proteins in Pancreatic Cancer Patients Revealed Using Antibody-Lectin Sandwich Arrays. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 8, n. 7, p. 1697–1707, 2009.

ZÁRATE, G.; SÁEZ, G. D.; CHAIA, A. P. Dairy propionibacteria prevent the proliferative effect of plant lectins on SW480 cells and protect the metabolic activity of the intestinal microbiota in vitro. **Anaerobe**, v. 44, p. 58–65, 2017.

ZENG, Z.; HINCAPIE, M.; PITTERI, S. J.; HANASH, S.; SCHALKWIJK, J.; HOGAN, J. M.; WANG, H.; HANCOCK, W. S. A Proteomics Platform Combining Depletion , Multi-lectin Affinity Chromatography (M-LAC), and Isoelectric Focusing to Study the Breast Cancer Proteome. **Analytical Chemistry**, v. 15, n. 83, p. 4845–4854, 2011.

ZHANG, C. Z.; FANG, E. F.; ZHANG, H.; LIU, L.; YUN, J. Momordica Charantia lectin exhibits antitumor activity towards hepatocellular carcinoma. **Invest New Drugs**, v. 33, n. 1, p. 1–11, 2015.

ZHANG, L.; LUO, S.; ZHANG, B. The use of lectin microarray for assessing

- glycosylation of therapeutic proteins. **MABS**, v. 8, n. 3, p. 524–535, 2016.
- ZHANG, L.; QIN, H.; CUI, W.; ZHOU, Y.; DU, J. Label-free, turn-on fluorescent sensor for trypsin activity assay and inhibitor screening. **Talanta**, v. 161, p. 535–540, 2016.
- ZHAO, J.; SIMEONE, D. M.; HEIDT, D.; ANDERSON, M. A.; LUBMAN, D. M. Comparative Serum Glycoproteomics Using Lectin Selected Sialic Acid Glycoproteins with Mass Spectrometric Analysis: Application to Pancreatic Cancer Serum. **Journal of Proteome Research**, v. 5, p. 1792–1802, 2006.
- ZHOU, Z.; SUN, L. CsCTL1 , a teleost C-type lectin that promotes antibacterial and antiviral immune defense in a manner that depends on the conserved EPN motif. **Developmental and Comparative Immunology**, v. 50, n. 2, p. 69–77, 2015.
- ZIATABAR, S.; ZEPF, J.; RICH, S.; DANIELSON, B. T.; BOLLYKY, P. I.; STERN, R. Chitin, chitinases, and chitin lectins: Emerging roles in human pathophysiology. **Pathophysiology**, v. 934, p. 1–34, 2018.
- ZUO, Z.; FAN, H.; WANG, X.; ZHOU, W.; LI, L. Purification and characterization of a novel plant lectin from *Pinellia ternata* with antineoplastic activity. **SpringerPlus**, v. 1, n. 13, p. 1–9, 2012.