

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Desenvolvimento Tecnológico
Curso de Graduação em Biotecnologia



Trabalho de Conclusão de Curso

Atividade biológica de lectinas de plantas no processo de cicatrização tecidual para tratamento de feridas cutâneas: uma revisão de literatura

Guilherme Feijó de Sousa

Pelotas, 2021

Guilherme Feijó de Sousa

Atividade biológica de lectinas de plantas no processo de cicatrização tecidual para tratamento de feridas cutâneas: uma revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia

Orientador: Prof. Dr. Luciano da Silva Pinto

Pelotas, 2021

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S725a Sousa, Guilherme Feijó de

Atividade biológica de lectinas de plantas no processo de cicatrização tecidual para tratamento de feridas cutâneas : uma revisão de literatura / Guilherme Feijó de Sousa ; Luciano da Silva Pinto, orientador. — Pelotas, 2021.

80 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biotecnologia) — Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, 2021.

1. Ferida cutânea. 2. Cicatrização tecidual. 3. Lectinas. 4. Atividade cicatrizante. 5. Glicoproteínas. I. Pinto, Luciano da Silva, orient. II. Título.

CDD : 617.14

Guilherme Feijó de Sousa

Atividade biológica de lectinas de plantas no processo de cicatrização tecidual para tratamento de feridas cutâneas: uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, como requisito parcial, para obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico (CDTec), Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 09/06/2021

Banca examinadora:

Prof. Dr. Luciano da Silva Pinto (Orientador)

Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas.

Prof. Dr. Rafael Guerra Lund

Doutor em Odontologia / Dentística pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Frederico Schmitt Kremer

Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas.

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre me apoiaram e não mediram esforços para que eu conquistasse todos os meus sonhos até hoje.

Agradecimentos

Inicialmente, agradeço pela minha vida e a Deus, por ter me dado a oportunidade de realizar este sonho e a vontade e persistência em poder chegar até aqui.

Agradeço aos meus queridos pais, Michele e Daniel: razão da minha existência. Dedico a eles todo meu amor e gratidão, por tudo que fizeram por mim ao longo da minha vida; pela educação que me deram, pelos exemplos de simplicidade, honestidade e por nunca medirem esforços pela minha felicidade e bem-estar, pois sempre me estimularam a correr atrás dos meus objetivos. Vocês são meus maiores exemplos de vida e caráter.

Aos meus avós, Derli Helena e Cleonir (*in memoriam*); Cleusa Maria e Jesus (*in memoriam*), por se fazerem presentes durante toda minha vida, me dando amor e carinho. Sempre irei guardar com muita gratidão os momentos vividos com vocês.

A minha namorada Nicole, que é meu equilíbrio, meu amor e minha parceira em todos os momentos. Muito obrigado por estar presente na minha vida neste momento tão importante, e por me apoiar em tudo que eu faço, me fortalecendo para atingir meus objetivos e buscar meus sonhos. Aos meus queridos sogros, que sempre me acolheram e me trataram com muito carinho, especialmente a minha sogra Luciana, que foi muito minha amiga e companheira durante esta etapa. A minha querida cunhada Vitória, pelos momentos de diversão e companheirismo.

Aos meus tios, tias, dindos e dindas e todo resto da minha família. Agradeço por todos os momentos que vivenciamos juntos e por todo apoio que foi me dado durante esta etapa.

Ao meu orientador e professor Luciano, pela grande amizade que formamos, que desde o início da minha vida acadêmica me acolheu, me apoiou, me aconselhou e me mostrou os caminhos para ingressar no meio científico, sempre com sua incansável vontade em me ajudar. Obrigado pela sua confiança, pelas oportunidades ofertadas e dedicação durante os 4 anos que fui seu aluno.

Aos meus amigos de vida, João Pedro, Vinícius, Christian, Filippe, Victória Fonseca, Victoria Concli, Giulia, Marina, Luísa e Julia, que me acompanham

desde a época do colégio e foram grandes companheiros e incentivadores durante esta caminhada.

A todos meus colegas de curso, especialmente aos meus amigos João Carlos, Maria Luiza, Elias e Alice, que estiveram presentes em momentos importantes durante a minha trajetória acadêmica, tornando-os mais leves e divertidos. Desejo que todos vocês tenham um futuro cheio de sucesso e conquistas.

Aos meus colegas do Laboratório de Bioinformática e Proteômica, na qual eu tenho orgulho de fazer parte. Obrigado por todos os ensinamentos e contribuições na minha vida acadêmica e profissional. Um agradecimento especial ao Amilton e a Isabel, meus co-orientadores de laboratório, por todo apoio, carinho e compreensão durante o meu aprendizado no laboratório.

A todos os professores do curso de Biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas. Muito obrigado pelos ensinamentos, dedicação e empenho com todos os alunos. Todos são grandes exemplos de profissionais e de paixão pela pesquisa e ensino. Também gostaria de agradecer aos demais funcionários do curso, em especial a secretária da graduação Renata, que sempre foi muito atenciosa e dedicada com os alunos.

A Universidade Federal de Pelotas e ao curso de Biotecnologia, por ter me dado a oportunidade de estudar em uma instituição de ensino pública de qualidade e produção científica de alto nível.

Aos órgãos de fomento CNPq e CAPES, pelo suporte aos projetos na qual eu participei.

E por fim, à música, que foi meu ponto de inspiração e paz durante a execução deste trabalho.

*“Que os nossos esforços desafiem as impossibilidades.
Lembrai-vos de que as grandes proezas da história foram
conquistas daquilo que parecia impossível”.*

(Charles Chaplin)

Resumo

SOUSA, Guilherme Feijó de. **Atividade biológica de lectinas de plantas no processo de cicatrização tecidual para tratamento de feridas cutâneas: uma revisão de literatura.** Orientador: Prof. Dr. Luciano da Silva Pinto. 2021. 80f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biotecnologia) – Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2021.

A cicatrização de feridas cutâneas é um processo fisiológico importante para manter a integridade da pele após algum tipo de trauma. A cicatrização normal envolve três fases sucessivas, mas sobrepostas, incluindo hemostasia / fase inflamatória, fase proliferativa e fase de remodelação. Atualmente, estima-se que 1% a 2% da população sofra algum tipo de ferida durante a vida. Nesse cenário, as lectinas, proteínas com capacidade de se ligar reversivelmente a estruturas glicosiladas, tornam-se moléculas com grandes aplicações médicas e farmacêuticas voltadas ao tratamento de feridas cutâneas, já que têm sido usadas para estudar o reconhecimento de receptores presentes na superfície celular, que irão induzir efeitos estimuladores ou inibidores, auxiliando na reepitelização e reestruturação das camadas do tecido lesionado. Nessa revisão, foram discutidas as atividades cicatrizantes de diferentes lectinas de plantas, os mecanismos de ação dessas proteínas e as possíveis vias de sinalização celular supostamente ativadas pelas lectinas durante o mecanismo de cicatrização de feridas cutâneas.

Palavras - chave: Ferida cutânea. Cicatrização tecidual. Lectinas. Atividade cicatrizante. Glicoproteínas.

Abstract

SOUSA, Guilherme Feijó de. **Biological activity of plant lectins in the tissue healing process for the treatment of skin wounds: a literature review.** Academic Advisor: Prof. Dr. Luciano da Silva Pinto. 2021. 80f. Term Paper (Bachelor of Biotechnology) - Center for Development and Technology, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2021.

Skin injury healing is an important physiological process for maintaining the integrity of the skin after some type of trauma. Normal wound healing involves three successive but overlapping phases, including hemostasis / inflammatory phase, proliferative phase, and remodeling phase. Currently, it is estimated that 1% to 2% of the population will suffer some form of wound during their lifetime. In this scenario, lectins, proteins capable of reversibly binding to glycosylated structures become molecules with great medical and pharmaceutical applications for the treatment of skin lesions since they have been used to study the recognition of receptors present on the cell surface, that will induce stimulating or inhibitory effects, helping in the re-epithelialization and restructuring of the injured tissue layers. In this review, the healing activities of different plant lectins, the mechanisms of action of these proteins and the possible cell signaling pathways supposedly activated by lectins during the healing mechanism of skin lesions were discussed.

Keywords: Skin lesion. Tissue healing. Lectin. Healing activity. Glycoproteins.

Lista de Figuras

Figura 1. Ilustração esquemática das etapas do processo de cicatrização de feridas cutâneas.....	28
Figura 2. Ilustração representando as principais células envolvidas no reparo de danos na pele.....	32
Figura 3. Representação da ligação específica das lectinas à carboidratos em eritrócitos.....	35
Figura 4. Classificação das lectinas de acordo com sua estrutura global: merolectinas, hololectinas, quimerolectinas e superlectinas	37
Figura 5. Representação da estrutura molecular da BvL feita pelo servidor web <i>SWISS-MODEL</i> a partir da sua sequência contida no banco de dados GenBank: ACB87491.1.....	41
Figura 6. Representação da estrutura molecular da Frutalina.....	42
Figura 7. Representação da estrutura molecular da KM+	43
Figura 8. Representação da estrutura molecular da PpeL feita pelo servidor web <i>SWISS-MODEL</i> a partir da sua sequência primária.....	44
Figura 9. Representação da estrutura molecular da Lectina de <i>Cratylia mollis</i> isoforma 1.....	45
Figura 10. Representação da estrutura molecular da lectina PHA, fitohemaglutinina	46
Figura 11. Representação da interação de lectinas com glicoligantes presentes em glicoproteínas da superfície celular.....	52

Figura 12. Estrutura molecular da Galectina-1 em complexo com a Lactose nas cores azul e amarelo. 57

Figura 13. Representação esquemática do mecanismo de sinalização celular da Galectina-1 no processo de cicatrização de feridas em camundongos por meio da regulação da sinalização de neuropilina-1 (NRP1) / Smad3 / NADPH oxidase 4 (NOX4) para modular a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em miofibroblastos 59

Lista de Tabelas

Tabela 1. Relação de lectinas que apresentam ação cicatrizante	50
---	----

Lista de Unidades, Abreviações e Siglas

\$ - Dólar

% - Porcentagem

ABA - *Agaricus bisporus agglutinin*

AKT - Proteína Quinase Específica de Serina / Treonina

Asn8 - Asparagina 8

Asn96 - Asparagina 96

ATP - Adenosina Trifosfato

BvL- Lectina de *Bauhinia variegata*

Ca²⁺ - Íon de Cálcio

CD18 - Subunidade Beta -2 Integrina

Chi3l1 - Proteína 1 do tipo quitinase-3

CRA - Homólogos de quitinases de classe V

CXCR2/IL8RB - Receptor de Interleucina 8 Beta

D-GalNAc - D- N-Acetilgalactosamina

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EGF - Fator de Crescimento Epidérmico

EmaL - Lectina de *Eugenia malaccencis*

EUL - Lectina de *Euonymus europaeus*

FGF - Fator de Crescimento Fibroblástico

GAGs – Glicosaminoglicanos

GNA - Aglutinina de *Galanthus nivalis*

GPCR - Receptor Acoplado à Proteína G

HA - Ácido Hialurônico

HaCaT - Linhagem celular de Queratinócitos Humanos

HBO - Oxigenoterapia hiperbárica

HFF-1 - Fibroblastos de Prepúcio Humanos

HIV-1 - Vírus da Imunodeficiência Humana -1

HS - Sulfato de Heparano

ICAM-1 - Molécula de adesão intercelular -1

IFNs - Interferons

IFN- γ - Interferon Gama

IIb/IIIa- Integrina alfa III/beta II

IL-13R α 2 - Receptor da Subunidade alfa-2 de interleucina-13

IL-2 - Interleucina 2

kDa - Quilodalton

KM + - Lectina de *Artocarpus heterophyllus* (Artin M)

LPS – Lipossacarídeos

MD-2 - Fator de Diferenciação Mieloide 2

MEC - Matriz Extracelular

mM - Milimolar

MMP – Metaloproteinases

MMP-9 – Metaloproteinase-9

Mn²⁺ - Íon de Manganês

mTOR - *Mammalian-Target of Rapamycin*

nBvL - Lectina nativa de *Bauhinia variegata*

NCBI - National Center for Biotechnology Information

NHSF - Fibroblastos Normais de Pele Humana

NIH/3T3 - Fibroblastos Embrionários de Ratos

NOX4 - NADPH oxidase 4

NRP1 - Neuropilina-1

OKF6 / TERT-2 – Queratinócitos orais humanos

OMS - Organização Mundial da Saúde

PC - Fosfatidilcolina

PDGF - Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta

pH - Potencial Hidrogeniônico

PHA – Lectina de *Phaseolus vulgaris*

PI3K - Fosfoinosítido 3-Quinase

PMN - Células Polimorfonucleares

PpeL - Lectina de *Parkia pendula*

rBvL-1 - Lectina recombinante de *Bauhinia variegata* -1

RNA - Ácido ribonucleico

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio

Smad3 - *Mothers against decapentaplegic homolog 3*

SMCs - Células do Músculo Liso

TGF- α - Fator de Crescimento Transformante -Alfa

TGF- β - Fator de Crescimento Transformante-Beta

TLR4 - Receptor do tipo Toll 4

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

VCAM-1 - Proteína de Adesão Vascular 1

VE-Caderina – Caderina 5

VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular

WGA - Aglutinina do Germe do Trigo

α - Alfa

α -SMA - Actina Alfa de músculo liso

β - Beta

Sumário

1. Introdução.....	19
2. Objetivos.....	21
2.1 Objetivo geral	21
2.2 Objetivos específicos	21
3. Metodologia	22
3.1 Busca de literatura especializada	22
3.2 Critérios de seleção e organização da literatura	22
3.3 Extração dos dados	22
3.4 Síntese de revisão	23
4. Revisão de Literatura.....	24
4.1 Feridas cutâneas	24
4.1.1 Feridas cutâneas e suas classificações	24
4.2 Impactos econômicos	25
4.3 Mecanismos de cicatrização tecidual	27
4.3.1 Fase Inflamatória	28
4.3.2 Fase Proliferativa	29
4.3.2.1 Fibroblastos e Queratinócitos	31
4.3.2.2 Exemplos de linhagens celulares utilizadas na cicatrização tecidual	32
4.3.3 Fase de remodelamento	33
4.4 Lectinas	34
4.4.1 Características e propriedades das lectinas	35
4.4.2 Atividades biológicas das lectinas	38

4.5 Lectinas que apresentam atividade cicatrizante	39
4.5.1 Lectina de <i>Bauhinia variegata</i> (BvL)	40
4.5.2 Lectinas do gênero <i>Artocarpus</i>	41
4.5.3 Lectina de <i>Eugenia malaccensis</i> (EmaL)	43
4.5.4 Lectina de <i>Parkia pendula</i> (PpeL)	43
4.5.5 Lectina de <i>Cratylia mollis</i> (Cramoll 1,4)	44
4.5.6 Lectina de <i>Phaseolus vulgaris</i> (PHA)	45
4.6 Mecanismo de ação das lectinas no processo de cicatrização tecidual	46
4.6.1 Domínio de reconhecimento a carboidratos	51
4.6.1.1 Reconhecimento de receptores celulares pelas lectinas no processo de cicatrização tecidual	51
4.6.2 Padrões de glicosilação.....	53
4.6.3 Lectinas e possíveis vias de sinalização celular no processo de cicatrização tecidual	55
4.6.3.1 Rota PI3K/AKT	56
4.6.3.2 Rota Smad3 / NOX4.....	57
4.6.3.3 Rota Wnt/ β - Catenina – via Wnt canônica	59
4.7 Lectinas como biofármacos no processo de reparação tecidual	60
4.7.1 Encapsulamento em Lipossomas	61
4.7.2 Formulações em Hidrogel.....	62
5. Considerações finais.....	64
6. Referências Bibliográficas.....	66

1. Introdução

A cicatrização é um processo fisiológico complexo que inclui hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento do tecido lesionado, e que conta com numerosos eventos de sinalização celular que regulam esse processo de reparo altamente controlado (LIN *et al.*, 2015). Dentre as diversas lesões que podemos ter na pele, àquelas de origem traumática são as mais comuns, sendo estes danos causados por queimaduras, cortes e acidentes de fraturas que, como consequência, deixam o corpo susceptível a muitas outras infecções e doenças (TABASSUM & HAMDANI, 2014). Atualmente, essa manifestação clínica vêm representando uma crescente ameaça à saúde pública, na qual estima-se que 1% a 2% da população sofra com algum tipo de ferida cutânea durante a vida, sendo que somente nos Estados Unidos 6,5 milhões de pessoas são acometidas com essa manifestação a cada ano, resultando em custos anuais de saúde de US\$ 25 bilhões de dólares (HAN; CEILLEY, 2017).

As principais formas de tratamento para lesões resultantes de traumas, consistem na utilização de terapias como a oxigenoterapia hiperbárica (HBO) de feridas, usada para aumentar a oxigenação dos tecidos e reduzir a inflamação e o uso de fármacos de alto custo de aquisição como o Becaplermin (REGRANEX Gel, Smith & Nephew, Inc., Andover, MA, EUA), que é uma formulação tópica do Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta Humana Recombinante (PDGF-BB) (ZIELINS *et al.*, 2015). Além do alto custo dessas formas de tratamento, o que impede o seu uso pela maioria dos pacientes, ainda é preciso destacar a inconsistências da eficácia da terapia HBO e uma capacidade reduzida de cicatrização de feridas em termos de fechamento acelerado da espessura total de feridas pelo Becaplermin, além de ser contraindicado em pacientes com malignidade no local da aplicação (ZIELINS *et al.*, 2015).

Portanto, pesquisadores continuam na busca do desenvolvimento de novos fármacos economicamente viáveis com a utilização de biomoléculas naturais, seletivas e com potencial ação cicatrizante destinados ao tratamento de feridas cutâneas. Nos últimos anos, o número de estudos envolvendo a classe de proteínas chamadas lectinas vêm crescendo, por serem amplamente distribuídas na natureza, sendo encontradas em diversos organismos como

vírus, bactérias, fungos, plantas, animais entre outros organismos (MISHRA *et al.*, 2019). Atualmente lectinas são citadas como um grupo heterogêneo de proteínas que possuem pelo menos um domínio não catalítico, com capacidade de se ligar de forma não covalente e específica a mono ou oligossacarídeos (KENNEDY *et al.*, 1995). As lectinas possuem especificidade para carboidratos distintos, como manose, ácido siálico, fucose, N-acetilglicosamina, galactose/Nacetilgalactosamina, glicanos complexos e glicoproteínas e essa propriedade faz com que esta classe de proteínas apresente um grande potencial biotecnológico (WU *et al.*, 2009).

Nesse sentido, a partir da habilidade de reconhecer carboidratos e visto que essas macromoléculas estão relacionadas com o bioreconhecimento, as lectinas podem atuar como moléculas pró-cicatrizantes em processos de reepitelização e reestruturação das camadas da pele (CASSANDRA *et al.*, 2017). Essa capacidade das lectinas de detectar carboidratos em soluções e superfícies celulares permite a sinalização de células e mediadores inflamatórios responsáveis pela regeneração do tecido epitelial (DE SOUSA *et al.*, 2019; KIM, YEON JUNG *et al.*, 2020).

Nessa revisão discutiremos a atividade cicatrizante das lectinas de plantas frente a lesões cutâneas decorrentes de traumas, como a BvL, Frutalina, KM+, EmaL, PpeL, Cramoll 1,4 e PHA, além de abordar como que ocorre o reconhecimento aos receptores celulares por essas proteínas e os seus prováveis mecanismos de ação no processo de cicatrização de feridas cutâneas. Em seguida, demonstraremos as possíveis vias de sinalização celular supostamente ativadas pelas lectinas durante o mecanismo de cicatrização. Por fim, discutiremos o uso destas proteínas como possíveis biofármacos voltados à cicatrização por meio de processos biotecnológicos.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

O objetivo do presente trabalho foi elaborar uma revisão de literatura visando elucidar o papel das lectinas de plantas em estudos relacionados a cicatrização tecidual de feridas cutâneas.

2.2. Objetivos específicos

- Verificar na literatura corrente o uso de lectinas como agentes de cicatrização tecidual;
- Explorar o potencial das lectinas de plantas como biofármaco para o tratamento de feridas cutâneas;
- Investigar os possíveis mecanismos de ação das lectinas no processo de cicatrização tecidual e seu envolvimento em vias de sinalização celular;
- Investigar o reconhecimento de receptores celulares pelas lectinas no processo de cicatrização tecidual.

3. Metodologia

3.1. Busca de literatura especializada

O presente trabalho foi realizado na forma de revisão de literatura, visando encontrar informações pertinentes ao tema “Atividade biológica de lectinas de plantas no processo de cicatrização tecidual para tratamento de feridas cutâneas”. Nesse sentido, foi realizada uma pesquisa na literatura científica, principalmente em artigos originais e de revisão, para embasar e consolidar a análise. Para isso, foram utilizados bancos de dados como o PubMed (NCBI), Google Acadêmico, Science Direct e o Portal de Periódicos CAPES, bem como sites de órgãos nacionais e internacionais como Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde (OMS). A busca limitou-se aos últimos 71 anos, com artigos de 1950 a 2021. As palavras-chave empregadas foram: *lectins, skin diseases; wound healing, skin wounds, chronic wounds; lectins AND wound healing, lectins AND fibroblasts, lectin AND carbohydrate recognition domain, drugs AND skin wounds, wound healing AND cell signaling pathways, Akt signaling, Wnt signaling, glycosylation AND wound healing*.

3.2. Critérios de seleção dos materiais e organização da literatura

Após a realização das buscas e leitura dos materiais, os artigos selecionados foram armazenados em uma pasta individualizada para posterior consulta. Os artigos foram comparados com revisões publicadas sobre o mesmo tema de forma individual e selecionados com base em critérios pré-estabelecidos, como por exemplo: revisões e artigos científicos originais em inglês e português; dissertações de mestrado e doutorado e trabalhos publicados em congressos científicos; lectinas vegetais; lectinas de plantas com atividade cicatrizante; estrutura de proteínas; reconhecimento celular; mecanismo de cicatrização tecidual; mecanismo de ação das lectinas; sinalização celular. O critério de exclusão para a seleção dos materiais foi baseado pelos títulos e resumos dos artigos e trabalhos encontrados.

3.3. Extração dos dados

Os dados foram categorizados por artigos que possuíam os seguintes itens: (I) Estudos relacionando lectinas e experimentos de cicatrização tecidual; (II) Estudos relacionando a atividade proliferativa da lectina em linhagens celulares envolvidas no mecanismo de regeneração tecidual; (III) Estudos relacionando a estrutura das lectinas e o seu reconhecimento celular; (IV) Estudos de investigação de vias de sinalização que estejam envolvidas nos efeitos regenerativos. Diante disso foram avaliados fatores como local de estudo, ano de publicação, descrição do estudo, desenho experimental, principais resultados e discussões, tipos de lectinas e principais conclusões do estudo.

3.4. Síntese da revisão

Os dados extraídos e categorizados nos itens I, II, III, IV foram reunidos para formar um conjunto de informações que consolidam a ideia da utilização das lectinas como potencial terapêutico para o desenvolvimento de tratamentos melhorados para feridas cutâneas, e após a organização foram utilizados para a execução do presente trabalho.

4. Revisão de Literatura

4.1. Feridas cutâneas

A pele é o órgão mais extenso e diversificado do corpo humano, sendo a primeira linha de defesa física contra agentes biológicos, perda de água, cortes, queimaduras, entre outros (DAWID-PAĆ, 2013; TABASSUM & HAMDANI, 2014). Consequentemente, é um órgão que deve ser preservado, pois é de extrema importância para a saúde do indivíduo (DAWID-PAĆ, 2013).

Contudo, lesões de pele são comuns e afetam todas as idades, desde recém-nascidos à idosos, podendo causar danos de várias maneiras, e as razões desses problemas variam das mais comuns até as mais severas (SEO *et al.*, 2017). Um dos problemas mais comuns de pele são os traumas, sendo eles danos causados por queimaduras, cortes e acidentes de fraturas, e como consequência deixa o corpo susceptível a muitas outras infecções e doenças (TABASSUM & HAMDANI, 2014). A maioria desses danos causam feridas ou cicatrizes de diferentes intensidades e severidades, podendo ocasionar em uma ruptura externa ou interna no tecido do corpo e atingir a epiderme, derme, tecido subcutâneo e fáscia muscular, chegando a expor estruturas profundas (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005). Todavia, independente da severidade da ferida, o processo de reparo e regeneração da ferida é demorado e em casos mais graves é provável que a pele nunca mais volte ao estado original (SEO *et al.*, 2017).

4.1.1. Feridas cutâneas e suas classificações

As feridas cutâneas são classificadas de acordo com alguns parâmetros, que auxiliam no diagnóstico, evolução e definição do tipo de tratamento, tais como, cirúrgicas, traumáticas e ulcerativas (TAZIMA; DE ANDRADE VICENTE; MORIYA, 2008). As cirúrgicas podem ser incisivas, onde ocorre perda mínima de tecido, com remoção de áreas de pele; as traumáticas são provocadas acidentalmente por agentes mecânicos químicos, físicos e biológicos; e as ulcerativas são lesões com profundidade variável que podem atingir desde camadas superficiais da pele até os músculos e apresenta quatro estágios. O estágio I apresenta apenas a pele avermelhada, sem rompimento e atingindo a

epiderme; o estágio II surgem pequenas erosões na epiderme ou ulcerações na derme; o estágio III afeta a derme e o tecido subcutâneo e o estágio IV ocorre perda total da pele atingindo músculos, tendões e exposição óssea (TAZIMA; DE ANDRADE VICENTE; MORIYA, 2008). Além disso, as feridas podem se apresentar de forma aguda ou crônica. A ferida é considerada aguda quando há ruptura da vascularização com desencadeamento consecutivo do processo de hemostasia e as modificações anatômicas dominantes são vasculares e exsudativas. Já a crônica caracterizada por respostas mais proliferativas (fibroblastos) do que exsudativa e ocorre quando há desvio na sequência do processo cicatricial fisiológico (NAUTA; GURTNER; LONGAKER, 2011).

4.2. Impactos econômicos

Tratadas como uma manifestação clínica, as feridas cutâneas representam uma epidemia silenciosa que afeta parte da população mundial, além de ser uma crescente ameaça à saúde pública e à economia (SEN *et al.*, 2009). O ônus do tratamento de feridas crônicas está crescendo rapidamente devido ao aumento dos custos com assistência médica, ao envelhecimento da população além de um aumento acentuado na incidência de diabetes e obesidade em todo o mundo (SEN *et al.*, 2009).

Nos países desenvolvidos, estima-se que 1% a 2% da população sofra algum tipo de ferida durante a vida, sendo que somente nos Estados Unidos afetam 6,5 milhões de pacientes (HAN; CEILLEY, 2017). Os efeitos sobre os custos socioeconômicos são inevitáveis, na qual 2% do orçamento anual de saúde da União Europeia são destinados à tratamentos de feridas, enquanto um estudo clínico no Reino Unido concluiu que são pagos anualmente 40 milhões de libras voltadas apenas para terapia ambulatorial no tratamento de feridas (CROVETTI *et al.*, 2004). É avaliado que somente as feridas crônicas como um todo custam ao sistema de saúde 25 bilhões de dólares por ano (HAN; CEILLEY, 2017). Enquanto isso, o mercado de produtos para tratamento de feridas excede 15 bilhões de dólares e somente na Inglaterra no ano de 2012, foram gastos 184 milhões de libras em curativos para feridas (GUEST *et al.*, 2015; HAN; CEILLEY, 2017).

Além do mais, de acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças, mais de 80% das infecções humanas são causadas por biofilmes de bactérias (HURLLOW; BOWLER, 2012). Dados demonstram que somente nos EUA, as infecções crônicas relacionadas aos biofilmes possam afetar 17 milhões de pessoas a cada ano, com 550 mil mortes e um custo estimado de 94 bilhões de dólares (OMAR *et al.*, 2017; WOLCOTT *et al.*, 2010).

Um estudo realizado por Lo *et al.*, 2020 no hospital universitário Tan Tock Seng em Cingapura demonstrou que no período entre 2013 e 2017, houve um total de 56.583 mil internações relacionadas a feridas cutâneas, com um aumento de 142 para 277 episódios de ferida a cada 1.000 internações neste período. Em 2017, o tempo médio de permanência para cada episódio de ferida foi de 17 dias, com uma taxa de custo médio de 12.967 mil dólares, totalizando 216 milhões de dólares de custos brutos em assistência médica para todos os casos de feridas (LO *et al.*, 2020). No Brasil, os registros totais de atendimentos e estudos sobre o impacto dos gastos públicos e qualidade de vida das pessoas acometidas por essas lesões cutâneas são incompletos, visto que a anotação destas informações e a aquisição de taxa de ocorrência não acontecem rotineiramente, e os dados obtidos são apenas estimados (ALMONDES *et al.*, 2020). Sendo assim, não foram encontrados dados totais atuais voltados à pacientes acometidos por feridas cutâneas e o impacto econômico causado na população brasileira em geral.

Nos últimos anos, diversas substâncias que já estão no mercado para aplicação médica vêm sendo utilizadas para favorecer o processo de reparo tecidual, destacando-se os fatores de crescimento, devido sua alta capacidade de acelerar a cicatrização de tecidos e ativar fibroblastos, quando aplicados topicamente (DE MENDONÇA; COUTINHO-NETTO, 2009). Entretanto, são fármacos de alto custo, o que impede o seu uso pela maioria dos pacientes portadores de feridas, devido a realidade socioeconômica dos programas de saúde no mundo, surgindo a necessidade da busca de novas moléculas naturais e mais baratas para tratamentos de feridas crônicas (DE MENDONÇA; COUTINHO-NETTO, 2009).

4.3. Mecanismo de cicatrização tecidual

O processo de cicatrização de feridas cutâneas é extremamente complexo, dependente da interação de vários fatores altamente regulados que trabalham em conjunto para restaurar o local onde a lesão foi ocasionada, ocorrendo a substituição do tecido lesado por um tecido conjuntivo altamente vascularizado, resultando no reparo e substituição das células mortas por células saudáveis (NAUTA; GURTNER; LONGAKER, 2011; SHEETS *et al.*, 2016; HAN; CEILLEY, 2017). A capacidade regenerativa dos organismos vivos ocorre desde a mecanismos mais simples como a ativação de enzimas responsáveis pela recuperação de elementos estruturais, como os constituintes do citoesqueleto, membranas, paredes celulares, moléculas como proteínas, RNAs e DNA, até o reparo total do tecido lesionado, ocorrendo a recomposição da sua atividade funcional e cicatrização com restabelecimento da homeostasia (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005; NAUTA; GURTNER; LONGAKER, 2011).

Os danos no tecido lesionado desencadeiam de imediato sinais no corpo como calor, rubor e dor que resultam conseqüentemente na ativação de células nervosas, estromais, vasculares e circulatórias, bem como sinalização química feita por estruturas das células rompidas, além de fragmentos inertes dos tecidos, como presença de colágenos, elastinas, fibronectinas e proteínas séricas que extravasam dos vasos rompidos, além de mediadores inflamatórios. Como própria consequência do trauma, outra forma de sinalização que ativa as células envolvidas no reparo tissular é a alteração da composição físico-química do microambiente celular, como diminuição de pH, baixa tensão de oxigênio e presença de espécies reativas de nitrogênio (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005; SINGER; CLARK, 1999).

O processo de cicatrização ocorre através de três fases distintas e sobrepostas: inflamação, proliferação celular e remodelação. Quando ocorre uma lesão na pele, as plaquetas são as primeiras estruturas a responder o trauma ocorrido no tecido, iniciando hemostasia através da formação de coágulos de fibrina, liberando vários mediadores de cicatrização que sinalizam macrófagos e fibroblastos para migrar para o local da lesão tecidual (NAUTA; GURTNER; LONGAKER, 2011; SINGER; CLARK, 1999) (Figura 1).

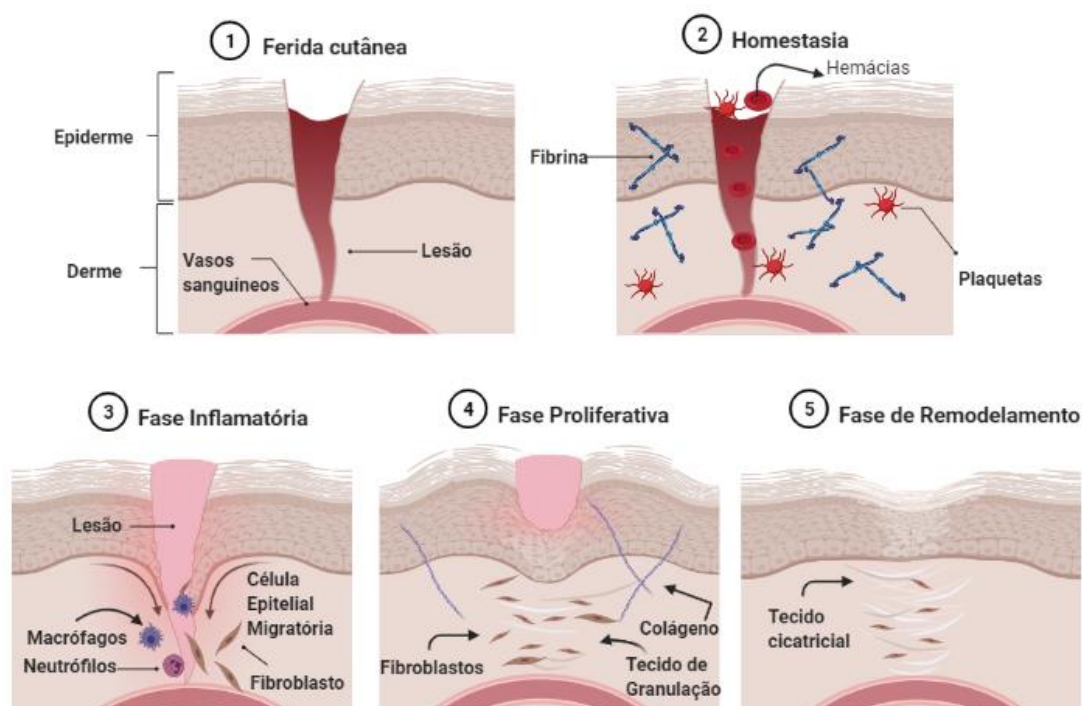


Figura 1. Ilustração esquemática das etapas do processo de cicatrização de feridas cutâneas. Feito em Biorender (www.biorender.com).

4.3.1. Fase inflamatória

O evento inicial do processo de reparo é o início de uma reação inflamatória, onde as células fagocitárias recrutadas reabsorvem o sangue extravasado e os produtos da destruição celular, existindo a formação de um edema, que pode ser observado através da vermelhidão no local, inchaço, calor e dor (SEO *et al.*, 2017b; SHEETS *et al.*, 2016). A maioria das lesões teciduais irão ocasionar alterações nas junções celulares e células endoteliais e em alguns casos, a ruptura dos vasos sanguíneos e extravasamento de constituintes do sangue. Nesse caso, o coágulo sanguíneo restabelece a hemostasia e fornece uma matriz extracelular provisória para a migração celular (SINGER; CLARK, 1999). Simultaneamente ao estímulo lesivo, ocorre o recrutamento e deposição de plaquetas, que provisoriamente tampona a lesão endotelial. As plaquetas são aderidas na superfície lesada por meio de receptores da glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/ IIIa) presentes na membrana da célula e ativadas por substâncias agonistas contidas na matriz subendotelial e corrente sanguínea (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

As plaquetas são estruturas que liberam fatores de crescimento como o Fator de crescimento transformante-beta (TGF- β), que está envolvido na regulação ou estimulação do reparo tecidual, angiogênese, formação do tecido de granulação e síntese de colágeno por fibroblastos, além de quimiocinas e outras proteínas como fibrinogênio, fibronectina e tromboplastina (BALBINO; PEREIRA; CURTI, 2005; NAUTA; GURTNER; LONGAKER, 2011; RHETT *et al.*, 2008) e o Fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), que induz a quimiotaxia de neutrófilos, macrófagos, células musculares lisas e até fibroblastos (DIEGELMANN; EVANS, 2004). Concomitantemente, os fatores de crescimento estimulam neutrófilos e macrófagos para migrar para a ferida, liberando citocinas inflamatórias. Na chegada, os neutrófilos também liberam enzimas como metaloproteinases (MMP) e colagenases que, juntamente com os macrófagos infiltrados, limpam a área da ferida de bactérias e partículas estranhas, sendo posteriormente fagocitados por macrófagos (NAUTA; GURTNER; LONGAKER, 2011). Além disso, também ocorre o recrutamento de células polimorfonucleares (PMN), que atuam fagocitando os restos celulares, a fibrina remanescente, a matriz extracelular (MEC) danificada e possíveis patógenos oportunistas que infectam a área lesionada. Essas células imunes também são importantes na transição entre o processo inflamatório e proliferativo, uma vez que os fatores de crescimento induzem os fibroblastos à região da ferida e estimulam sua proliferação (BADIU; VASILE; TEREN, 2011). A presença de macrófagos no local da lesão indica que a fase inflamatória está sendo finalizada, conseqüentemente dando início a fase proliferativa (DIEGELMANN; EVANS, 2004).

4.3.2. Fase Proliferativa

Em seguida ocorre a fase proliferativa que se sobrepõe amplamente à fase inflamatória, resultando na formação do epitélio através da migração de células para o local da pele lesada através de uma matriz provisória, sendo as principais e essenciais os fibroblastos e queratinócitos (DAWID-PAĆ, 2013; LI, B.; WANG, 2011). Com a presença de macrófagos derivados de monócitos e a liberação dos mediadores químicos e fatores de crescimento produzidos por eles, os fibroblastos são ativados intensamente e migram para o local do

ferimento, dando início à produção de componentes da matriz extracelular, como por exemplo, colágeno, elastina e fibronectina (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005). São os queratinócitos que secretam o PDGF liberado imediatamente após o ferimento por desgranulação das plaquetas e o TGF- β , que tem função de estimular os fibroblastos da derme.

Já foi demonstrado na literatura que a produção de TGF- β pelos queratinócitos promovem a diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos através da proliferação da alfa actina de músculo liso (α -SMA) (LI, B.; WANG, 2011; SEO *et al.*, 2017b; SHEPHARD *et al.*, 2004). A diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos é um evento fundamental na cicatrização de feridas do tecido conjuntivo, pois esse tipo de célula sintetiza proteínas da matriz extracelular, principalmente colágeno, glicoproteínas, proteoglicanos, bem como laminina e trombospondina, glicosaminoglicanos (GAGs), ácido hialurônico (HA) e sulfato de heparano (HS), que são importantes no reparo tecidual (LI, B.; WANG, 2011). Ainda, as forças de tração dos fibroblastos e a contração coordenada dos miofibroblastos são responsáveis pela diminuição e fechamento da ferida, na qual geram uma tensão intracelular a partir de ATPs de filamentos de miosina e actina, que é transmitida à MEC por meio de aderências focais localizadas nas extremidades da fibra estressada, fazendo com que as forças de tração das células sejam produzidas (LI, B.; WANG, 2011).

Outra etapa fundamental no processo de cicatrização é a angiogênese, na qual novos vasos sanguíneos são formados a partir de vasos preexistentes, permitindo a formação dos tecidos de granulação provisório e suprimento de nutrientes e oxigênio para o tecido em crescimento (DE MENDONÇA; COUTINHO-NETTO, 2009). Em resposta à lesão tecidual, a angiogênese ocorre na matriz extracelular do leito da ferida, ocorrendo a migração e estimulação mitogênica das células endoteliais, regulada por sinais presentes tanto no soro quanto na própria MEC (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005; DE MENDONÇA; COUTINHO-NETTO, 2009). Além disso, algumas moléculas são responsáveis pela indução da angiogênese, incluindo o fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformante beta (TGF- β), angiogenina, angiotropina e angiopoetina-1 (DE MENDONÇA; COUTINHO-NETTO, 2009).

4.3.2.1. Fibroblastos e Queratinócitos

O estímulo de proliferação celular é um mecanismo que agentes terapêuticos iniciam a reparação tecidual e os fibroblastos e queratinócitos são as principais células envolvidas no reparo de danos na pele (DAWID-PAĆ, 2013; SEO *et al.*, 2017b) (Figura 2). Os fibroblastos são um dos tipos celulares mais presentes nos tecidos conjuntivos da derme, sendo responsáveis pela homeostase do tecido em condições fisiológicas normais (LI, B.; WANG, 2011). No reparo de lesões teciduais, os fibroblastos são ativados e diferenciados em miofibroblastos, na qual migram para o local da ferida iniciando a produção da matriz extracelular, que irá facilitar o fechamento da ferida (LI, B.; WANG, 2011; WANG *et al.*, 2015). Os miofibroblastos são células intermediárias entre fibroblastos e células do músculo liso (SMCs), que surgem a partir da fase inicial da formação do tecido granular, tornando-se mais abundante na fase proliferativa e posteriormente desaparecendo por meio de um mecanismo apoptótico no momento em que a ferida cutânea avança para um estágio de epitelização completa (LI, B.; WANG, 2011). Contudo, ações exageradas dos miofibroblastos no tecido lesionado, como contração excessiva e superprodução da MEC, pode causar fibrose no tecido e formação de cicatrizes (WERNER; KRIEG; SMOLA, 2007).

Já os queratinócitos, são mais prevalentes na epiderme e atuam como linha de defesa contra patógenos da pele, realizando um papel importante na resposta imune inata, além de levar à ativação de vias de sinalização intracelular e subsequentemente produção de vários mediadores inflamatórios, como quimiocinas e peptídeos antimicrobianos, desempenhando um papel biológico crucial na defesa contra patógenos oportunistas nas feridas cutâneas (JOHANSEN, 2017). Como citado anteriormente, durante a fase proliferativa do mecanismo de cicatrização tecidual, estas células secretam PDGF e o TGF- β , que funcionam para estimular fibroblastos dérmicos (SEO *et al.*, 2017a). Além disso, outro fator de crescimento importante expresso predominantemente por queratinócitos é o fator de crescimento transformante alfa (TGF- α), que tem um efeito autócrino profundo sobre estas células na cicatrização de feridas, induzindo a sinalização para a proliferação, diferenciação e desenvolvimento celular epitelial (WERNER; KRIEG; SMOLA, 2007).

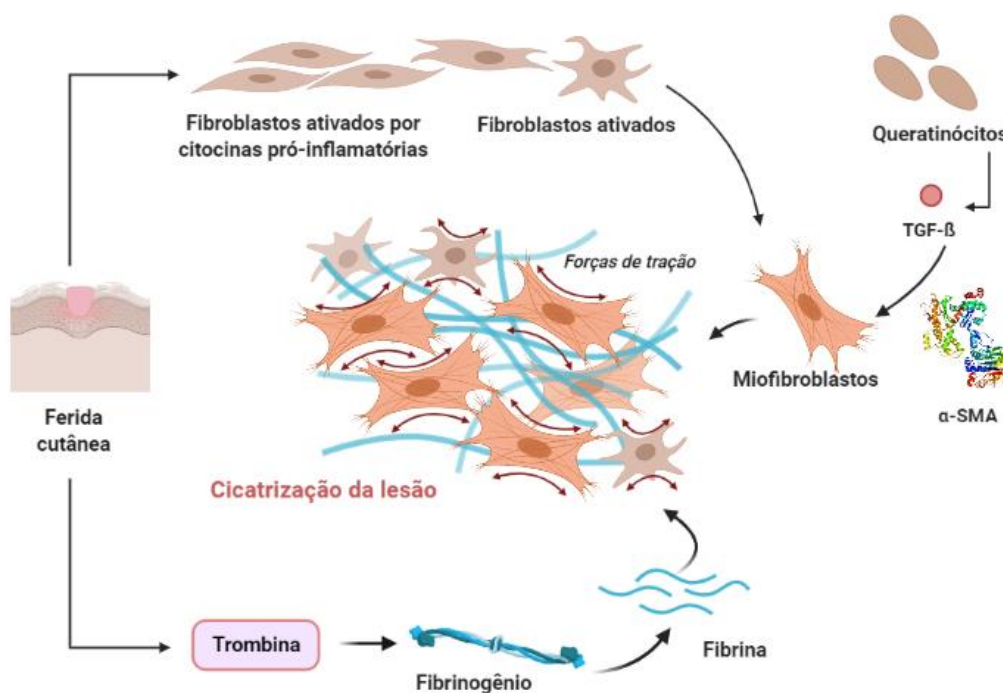


Figura 2. Ilustração representando as principais células envolvidas no reparo de danos na pele. Feito em Biorender (www.biorender.com).

4.3.2.2. Exemplos de linhagens celulares utilizadas na cicatrização tecidual

Estudos *in vitro* utilizando linhagens celulares são muito importantes para que possa haver uma melhor compreensão do mecanismo de ação celular e de biomoléculas com efeito terapêutico na cicatrização de feridas. Algumas das linhagens utilizadas para realização de testes para avaliação dos efeitos cicatrizantes das lectinas são os fibroblastos humanos (HFF-1), fibroblastos embrionários de ratos (NIH/3T3) e queratinócitos humanos (HaCaT). A linhagem HFF-1 são fibroblastos originados de prepúcio humano que foram primeiramente empregadas para suporte de cultivo de células embrionárias (AMIT *et al.*, 2003), e comumente também são usados para demonstrar o efeito de substâncias na indução da cicatrização de feridas cutâneas (ZHAO, J. *et al.*, 2013).

A NIH/3T3 tem sido amplamente utilizada como modelo para testar a atividade de cicatrização de feridas *in vitro* devido às características de migração celular, proliferação e produção de colágeno, observadas nessas células (KUONEN *et al.*, 2013). A HaCaT é uma linhagem imortal que exibe

diferenciação normal, é uma ferramenta para estudo da queratinização das células humanas, e, também, é a linhagem celular mais próxima de queratinócitos normais e conseqüentemente oferece um modelo adequado para estudo de mecanismos regulatórios no processo de diferenciação de células da epiderme humana (CELL LINES SERVICE, n.d.).

4.3.3. Fase de Remodelamento

Na fase final, conhecida como remodelamento, os processos de reepitelização, angiogênese e fibrose param, e o tecido de granulação vai sendo enriquecido com mais fibras de colágeno, adquirindo a aparência de massa fibrótica característica da cicatriz. A maioria das células endoteliais e fibroblastos sofrem apoptose, juntamente do aparecimento de eosinófilos nas últimas fases de reparação (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005). A cicatriz apresenta a forma de uma massa fibrótica acrescida de fibras colágenas, na qual gradativamente os feixes dessas fibras vão se tornando cada vez mais espessos, resultando em uma configuração mais regular, permitindo novamente resistência às forças mecânicas em que o tecido está sujeito durante a sua atividade normal. A resistência de uma cicatriz é dada pela quantidade de colágeno depositada e pela forma com que as fibras estão organizadas (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

Compreende-se que a resolução completa de uma ferida ocorre após concluída a maturação e remodelagem da matriz extracelular. Esse fato leva à formação de cicatriz com reduzido número de células, entretanto, se a celularidade no local persistir, ocorrerá a formação de cicatrizes hipertróficas ou queloides (DE MENDONÇA; COUTINHO-NETTO, 2009). Este processo ocorre lentamente levando muitos meses ou às vezes anos e, mesmo assim, uma cicatriz cutânea completamente madura possui apenas 70% da resistência da pele normal (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

Tendo em vista isso, diversos compostos naturais vêm sendo estudados, comprovando um potencial terapêutico para o desenvolvimento de tratamentos melhorados para feridas cutâneas e apresentando uma ação de regeneração celular surpreendente, o que é benéfico e de extremo interesse para pacientes com esses danos (DAWID-PAĆ, 2013; SEO *et al.*, 2017).

4.4. Lectinas

Em 1888, quando o pesquisador Peter Hermann Stillmark, estudava a toxicidade das sementes de mamona (*Ricinus communis*), observou que ao misturar sangue de animais com o extrato aquoso dessa planta, as hemácias aglutinavam, devido a presença de uma proteína presente nesse extrato, a ricina. (FREED, 1985; RÜDIGER; GABIUS, 2002). Esse foi o primeiro relato descrito em literatura das hemaglutininas ou fitoaglutininas, como eram chamadas inicialmente as lectinas (SANSONE *et al.*, 2016). Pouco tempo depois, outra hemaglutinina, chamada abrina, foi encontrada em sementes de *Abrus precatorius* (Jequiriti). Entretanto, o estudo sobre estas proteínas só começou a ganhar tração em 1960, abrindo uma vasta área de aplicação para as lectinas (GABOR *et al.*, 2004).

Lectinas são proteínas que estão amplamente distribuídas na natureza, podendo ser encontradas em todos organismos eucarióticos, e em diversas espécies de bactérias e vírus (MISHRA *et al.*, 2019; PINTO, S. *et al.*, 2019). O seu termo tem origem grega, do verbo “*legeré*”, que significa selecionar (BOYD; SHAPLEIGH, 1954). As lectinas são descritas como um grupo heterogêneo de proteínas ou glicoproteínas que possuem pelo menos um domínio não catalítico com capacidade de se ligar especificamente e reversivelmente à carboidratos (KENNEDY *et al.*, 1995; CAGLIARI; KREMER; PINTO, 2018; PINTO, S. *et al.*, 2019). Elas podem se ligar a determinadas porções de carboidratos na superfície de eritrócitos e aglutiná-los sem alterar as propriedades dos mesmos (LAM; NG, 2011) (Figura 3). Outra definição designada as lectinas é que as mesmas não são produtos de uma resposta imune. A ênfase que é dada quanto à origem não-imunológica das lectinas, serve para distingui-las de anticorpos anti-carboidratos que aglutinam células (DAMME *et al.*, 1998). Os anticorpos são estruturalmente similares, enquanto as lectinas diferem entre si quanto à composição aminoacídica, requerimentos de metais, peso molecular e estrutura tridimensional (DAMME *et al.*, 1998). Porém, é importante destacar que há no sistema imune, uma via chamada via das lectinas, que é decorrente a partir de resíduos de carboidratos contidos na superfície de microrganismos invasores que podem ativar o sistema complemento na ausência de anticorpo e por um mecanismo independente da via alternativa (JANEWAY’S, 2017).

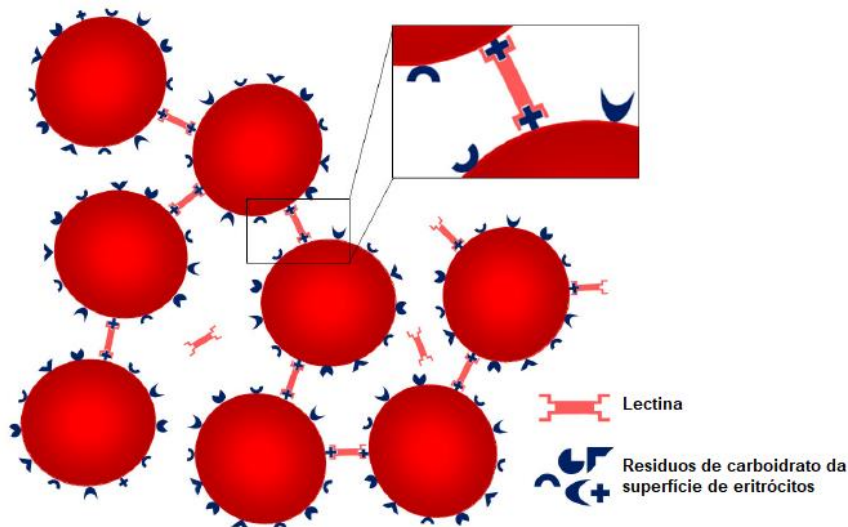


Figura 3. Representação da ligação específica das lectinas à carboidratos em eritrócitos. Retirado e adaptado de SANTOS, A. F. S. et al., 2014.

4.4.1. Características e propriedades das lectinas

A maioria das lectinas já caracterizadas são de plantas, encontradas e estocadas em sementes, no entanto, também é observada em outros órgãos vegetais como raízes, folhas, rizomas, bulbos, tubérculos, caules, flores, frutos, seiva do floema e néctar (LAGARDA-DIAZ *et al.*, 2017). A localização e comportamento das lectinas durante o ciclo de vida da planta são de extrema importância para evolução de algumas hipóteses sobre suas funções, pois elas têm um papel crucial na defesa das plantas e atuam de maneira fisiológica, química, celular e molecular (LENTINI *et al.*, 2002; INGALE & HIVRALE, 2013). A rota de biossíntese de muitas lectinas de plantas acontece através da seguinte via secretora: são sintetizadas pelos ribossomos, entram no retículo endoplasmático, são transportadas para o complexo de Golgi e vão para os vacúolos, na qual ficam armazenadas nessa estrutura (RÜDIGER; GABIUS, 2002).

Existem diversas formas para classificar um grupo de lectinas de plantas, que pode ser de acordo com o seu tipo de açúcar de ligação, com a similaridade de suas estruturas tridimensionais, a sua relação sorológica, as suas sequências gênicas similares, relações evolutivas, entre outras formas (JIANG; MA; RAMACHANDRAN, 2010; CAGLIARI; KREMER; PINTO, 2018). A

forma que era mais utilizada e está entrando em desuso consistia na classificação da lectina por meio da afinidade ao carboidrato referente, sendo eles: manose, galactose/N-acetilgalactosamina, N-acetilglucosamina, fucose e ácido N-acetilneuramínico (AMBROSI; CAMERON; DAVIS, 2005). Atualmente as lectinas de plantas têm sido classificadas em 12 famílias que são: a família ABA (*Agaricus bisporus agglutinin*), família das Amarantinas, os homólogos de quitinases de classe V (CRA), família das Cianovirinas, a família da lectina de *Euonymus europaeus* (EUL), a família da aglutinina de *Galanthus nivalis* (GNA), a família das Heveinas, família das Jacalinas, família das Leguminosas, domínio LysM (lysin motif), Nictaba e famílias Ricina (HENDRICKSON & ZHERDEV, 2018).

As lectinas possuem afinidade por pelo menos um carboidrato, como por exemplo, lactose e quitina, ou também a polímeros de glicose (CAGLIARI; KREMER; PINTO, 2018; INGALE; HIVRALE, 2013). No entanto, estudos de especificidade demonstraram claramente que a maioria das lectinas de plantas exibe uma afinidade muito maior para oligossacarídeos / glicanos complexos do que para monossacarídeos (VAN DAMME, 2011). A interação com carboidratos se dá, principalmente, através de ligações de hidrogênio e interações de Van Der Waals, secundariamente por interações hidrofóbicas, e menos frequentemente, por interações eletrostáticas (VAN DAMME, 2011; BUYEL, 2018). O conhecimento detalhado e particular da estrutura da proteína e da interação estabelecida com os carboidratos é um pré-requisito importante para uma melhor compreensão no desenvolvimento de processos e produtos biotecnológicos para aplicação terapêutica (ARNAUD; AUDFRAY; IMBERTY, 2013). Baseado nesta propriedade, foi possível incluir um grande número de proteínas com diferentes capacidades de aglutinação, subdividindo as lectinas em quatro classes: as merolectinas, hololectinas, superlectinas e quimerolectinas. As merolectinas, apresentam apenas um domínio de ligação a carboidratos; as hololectinas contém dois ou mais domínios de ligação idênticos; as superlectinas contém no mínimo dois domínios de ligação a carboidratos diferentes e as quimerolectinas são fusões de proteínas que, além do domínio ligante a carboidrato, possuem outro domínio não relacionado com este (VANDENBORRE; SMAGGHE; VAN DAMME, 2011) (Figura 4). O segundo domínio pode ter uma atividade catalítica

ou uma outra atividade biológica bem definida agindo independentemente do domínio de ligantes de carboidratos (PEUMANS *et al.*, 2000).

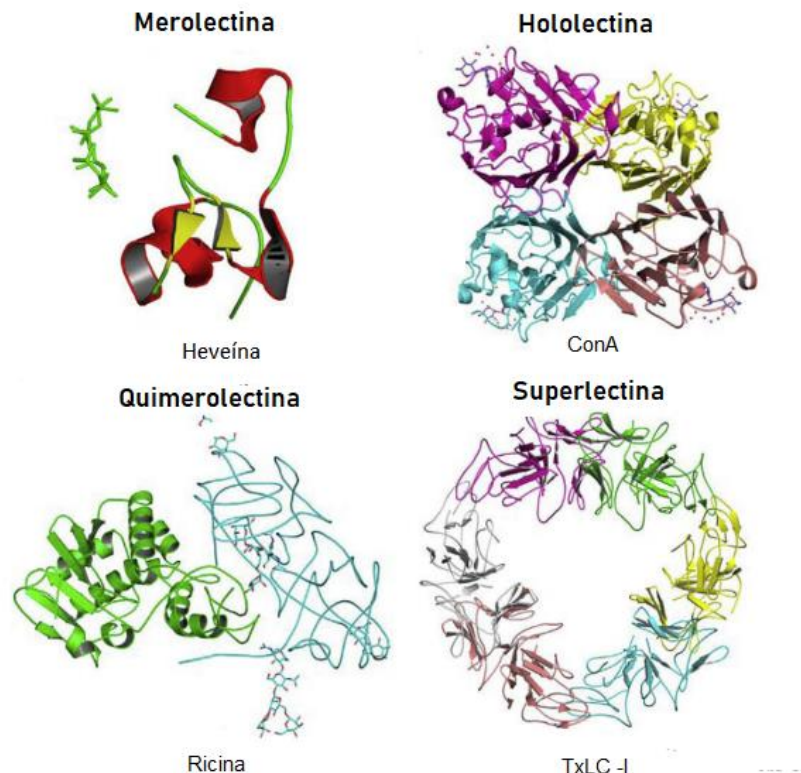


Figura 4. Classificação das lectinas de acordo com sua estrutura global: merolectinas, hololectinas, quimerolectinas e superlectinas. Retirado e adaptado de LIU; BIAN; BAO, 2010.

As lectinas de plantas apresentam diferenças estruturais que ocorrem desde a estrutura primária até o último grau de organização molecular; podendo diferir na sequência de aminoácidos, mudança no número de subunidades e na natureza dos polipeptídeos (SANTOS, A. F. S. *et al.*, 2014). A estrutura secundária da lectina de leguminosas é caracterizada por duas folhas β antiparalelas e com a presença de ligações fortes de íons. Em filamentos β de lectinas de leguminosas, os aminoácidos aspartato e asparagina são altamente conservados; estes dois aminoácidos específicos desempenham papel importante no reconhecimento de carboidratos e participam da ligação de hidrogênio com o açúcar (INGALE; HIVRALE, 2013).

Muitas propriedades físico-químicas são importantes e influenciam as atividades das lectinas, como íons metálicos, temperatura, pH e glicosilação (DIAS *et al.*, 2006). A maioria das lectinas leguminosas, por exemplo, contém

íons de ligação como Mn^{2+} e Ca^{2+} , que são essenciais e ajudam a lectina se dobrar na sua conformação funcional e estrutura quaternária (LORIS, 2002). Em relação à variação da temperatura, algumas lectinas se mostram ativas biologicamente e sem perder a conformação após meses de congelamento ou até mesmo exposta em temperaturas elevadas (DIAS *et al.*, 2006). As variações de pH podem afetar a funcionalidade e a estabilidade da proteína e alterar a capacidade de aglutinação às hemácias (ZANETTI *et al.*, 2007). Algumas lectinas podem apresentar adição pós-traducional de carboidratos por glicosilação. Isso pode causar implicações na estabilidade da proteína e também dificuldades na produção dessas lectinas em sistemas heterólogos simples (CAGLIARI; KREMER; PINTO, 2018).

Tendo em vista a diversidade de doenças, agentes infecciosos e suas consequências, o campo biotecnológico vêm buscando moléculas “biorreconhecedoras” de fontes naturais ou recombinantes com potencial terapêutico (CASSANDRA *et al.*, 2017). Devido as propriedades de interação das lectinas com mono e oligossacarídeos, essas proteínas conseguem reconhecer carboidratos e glicoconjugados em células, tecidos e fluidos biológicos, sendo uma valiosa ferramenta para a biotecnologia (SILVA *et al.*, 2014).

4.4.2. Atividades biológicas das lectinas

Inicialmente as lectinas foram identificadas como proteínas tóxicas, porém tornaram-se ferramentas indispensáveis para fins biomédicos devido suas inúmeras propriedades e aplicações (LENTINI *et al.*, 2002). As lectinas de leguminosas, por exemplo, podem ser potenciais candidatos para desenvolver ferramentas baseadas em interações proteína-carboidrato com especificidades variáveis (LAGARDA-DIAZ *et al.*, 2017). Os medicamentos mediados por lectina, focados no direcionamento de células específicas, podem levar a promissores tratamentos antimicrobianos, que impactariam diretamente em áreas de importância econômica, como as indústrias farmacêutica, alimentícia, agrícola e saúde humana (LAGARDA-DIAZ *et al.*, 2017).

Dentre as atividades biológicas referentes às lectinas, podemos citar a aplicabilidade em diagnósticos de doenças, identificação e caracterização de

cepas de microrganismos, detecção e o isolamento de carboidratos em superfície celular (SELL & COSTA, 2000; WU & LIU, 2019), toxicidade celular (ESTRADA-MARTINEZ *et al.*, 2017), inibição de crescimento bacteriano e viral, propriedade inseticida (LAGARDA-DIAZ *et al.*, 2017), atividade antifúngica (SOUZA *et al.*, 2011), atividades inibidoras da transcriptase reversa do HIV-1 com múltiplas aplicações biotecnológicas (LAM & NG, 2010; LAGARDA-DIAZ *et al.*, 2017), anticâncer (BHUTIA *et al.*, 2019; PINTO *et al.*, 2019) propriedades anti-inflamatórias (ZHU *et al.*, 2017) e potencial curativo em feridas cutâneas (GONZAGA *et al.*, 2011). Elas têm dado suporte a estudos moleculares, estruturais, genéticos e de fisiologia vegetal, através do detalhamento das interações proteína-proteína e proteína-carboidrato (LENTINI *et al.*, 2002).

4.5. Lectinas que apresentam atividade cicatrizante

A cicatrização é um problema terapêutico relevante no reparo de tecidos lesionados, principalmente para pacientes com diabetes e outras doenças, que sofrem de feridas agudas e crônicas e requerem mais cuidados para cicatrização. Nesse contexto, as lectinas vegetais podem ser moléculas pró-cicatrizantes de fonte natural, muito eficazes para indução da reepitelização e reestruturação das camadas da pele (CASSANDRA *et al.*, 2017). Estudos vêm comprovando o uso das lectinas em mecanismos de ativação do sistema imunológico através do recrutamento de neutrófilos (GANIKO *et al.*, 2005), estímulo de efeitos pró-inflamatórios e liberação de citocinas (DE SOUSA *et al.*, 2019; GONZAGA *et al.*, 2011), desencadeamento da proliferação de fibroblastos (GONZAGA *et al.*, 2011), estimulação da secreção de TGF- β e VEG (KIM, Yeon Jung *et al.*, 2020) e da produção da metaloproteinase-9 (MMP-9) (BRUSTEIN *et al.*, 2012), se tornando uma ferramenta promissora na cura e tratamento de feridas cutâneas cirúrgicas, ulcerativas e até mesmo por queimaduras.

Diante disso, a capacidade das lectinas de detectar carboidratos em soluções, superfícies celulares e sua alta ocorrência na natureza, representa um grande avanço para sua avaliação como moléculas viáveis para aplicações médicas e farmacêuticas voltadas ao tratamento de feridas cutâneas (TOEGEL *et al.*, 2007). Nesta revisão algumas lectinas com resultados interessantes na

cicatrização de feridas serão apresentadas e o mecanismo de ação destas proteínas será discutido no final (Tabela 1).

4.5.1. Lectina de *Bauhinia variegata* (BvL)

Um estudo *in vitro* e *in vivo* realizado por Gonzaga *et al.*, 2011, comprovou que a lectina de *Bauhinia variegata*, tanto na sua forma nativa (nBvL), quanto sua forma recombinante (rBvL-I) apresentou efeito terapêutico em tecidos lesionados cirurgicamente por feridas cutâneas. A BvL é uma proteína isolada de sementes da árvore, que é conhecida popularmente como “pata-de vaca” e apresenta uma massa molecular de aproximadamente 32 kDa, com um dímero de aproximadamente 60 kDa e possui especificidade de ligação de açúcar para D-lactose (1,15 mM), D-galactose (2,3 mM) e D-GalNAc (0,58 mM) (PINTO, L. S. *et al.*, 2008) (Figura 5). No estudo, as duas formas da BvL foram aplicadas em feridas cutâneas induzidas cirurgicamente em camundongos e observou-se que ambas aceleraram o processo de regeneração e todas as camadas da pele foram reestruturadas.

Os pesquisadores do estudo demonstraram que a BvL pode atuar nas células do sistema imunológico, promovendo uma maior resposta inflamatória e síntese de componentes da matriz extracelular como síntese de colágeno por fibroblastos e angiogênese, na qual todas as camadas da pele foram reconstruídas, juntamente com o aumento da deposição de queratina (GONZAGA *et al.*, 2011; CAGLIARI; KREMER; PINTO, 2018;). A capacidade dessas macromoléculas de ativar neutrófilos, macrófagos e mastócitos (MORENO *et al.*, 2003) demonstrou um potencial para acelerar a cicatrização de feridas e a regeneração do tecido epitelial (GONZAGA *et al.*, 2011).

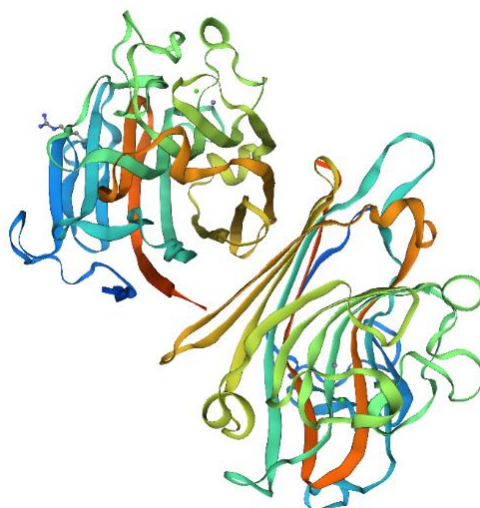


Figura 5. Representação da estrutura molecular da BvL feita pelo servidor web *SWISS-MODEL* a partir da sua sequência contida no banco de dados GenBank: ACB87491.1.

4.5.2. Lectinas do gênero *Artocarpus spp.*

Estudos voltados a plantas do gênero *Artocarpus spp.* vêm comprovando que as lectinas relacionadas as Jacalinas apresentam atividade cicatrizante no reparo de feridas cutâneas. Um exemplo é a Frutalina, uma lectina tetramérica de 15,5 kDa, presente em abundância em sementes de *Artocarpus incisa* e que possui afinidade pelas porções α -D-galactose de carboidratos complexos (MOREIRA *et al.*, 1998) (Figura 6). Um estudo realizado por De Sousa e seus colaboradores (2019) demonstraram que a Frutalina apresentou melhores resultados em ensaios *in vitro* de migração de fibroblastos normais de pele humana (NHSF) e também foi capaz de ativar o receptor TLR4, importante no estímulo da resposta imune inata, além de apresentar resultados positivos na cicatrização *in vivo* em feridas cutâneas (DE SOUSA *et al.*, 2019). Os pesquisadores constataram que com a aplicação da Frutalina na região onde ocorreu a lesão epitelial, foi possível observar uma reepitelização completa, aumento de queratinócitos, intensa angiogênese e proliferação fibroblástica (DE SOUSA *et al.*, 2019).

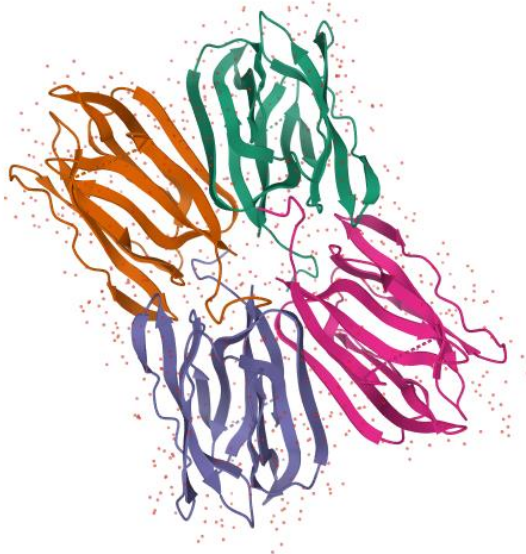


Figura 6. Representação da estrutura molecular da Frutalina. Sequência no *Protein Data Bank* 4WOG.

Outra lectina do gênero *Artocarpus* que atua na regeneração tecidual é a Artin M, também conhecida como KM+ ou Artocarpina, extraída das sementes de jaca (*Artocarpus heterophyllus* Lam. Syn. *A. integrifolia* L.f.), que apresenta ligação à D-manose e exibe alta especificidade para a tri-manose Man α 1-3 [Man α 1-6] (CHAHUD *et al.*, 2009; KIM, Yeon J. *et al.*, 2013) (Figura 7). Por possuir quatro domínios de reconhecimento à carboidratos, um por cada cadeia de proteína, a KM+ consegue estabelecer interações concomitantes com os glicanos da superfície dos neutrófilos e com componentes glicosilados da MEC (GANIKO *et al.*, 2005; PEREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2006; ROSA *et al.*, 2008). Tendo em vista essas características, vêm sendo bem relatado na literatura, que a Artin M acelera a cicatrização de feridas e a regeneração tecidual tanto em experimentos *in vitro* quanto *in vivo*, induzindo a migração de neutrófilos e uma cascata de outros fatores atuantes na atividade cicatrizante (GANIKO *et al.*, 2005; KIM, Yeon J. *et al.*, 2013).

Foi observado que a KM+ pode atuar estimulando o aumento da secreção do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em fibroblastos gengivais de rato, resultando em uma maior reepitelização, deposição e rearranjo de fibras de colágeno, induzindo a proliferação celular (KIM, Yeon J. *et al.*, 2013). Ainda, foi possível identificar quantidades significativamente menores de células inflamatórias contadas como neutrófilos e maturação avançada do tecido de granulação, comparado a lesões

não tratadas com a lectina, que apresentaram epitélio delgado, desorganizado e feixes de fibras de colágeno dispostas aleatoriamente (KIM, Yeon J. *et al.*, 2013).



Figura 7. Representação da estrutura molecular da KM +. Sequência no *Protein Data Bank* 1J4S.

4.5.3. Lectina de *Eugenia malaccensis* (EmaL)

A EmaL é uma lectina isolada de sementes de *Eugenia malaccensis*, uma árvore conhecida popularmente no Brasil como “jambo”, e é considerada uma planta medicinal (BRUSTEIN *et al.*, 2012). Seu monômero apresenta uma massa molecular de aproximadamente 14 kDa, e cada monômero se agrega para formar polipeptídeos múltiplos de 14 kDa, formando dímeros de 28 kDa e agregados de 112 kDa. Sua atividade biológica é estimulada entre valores de pH de 2,0, 3,0 e 7,0 e possui especificidade à glicose/manose (BRUSTEIN *et al.*, 2006). De acordo com os estudos de Brustein *et al.*, 2012, essa lectina foi capaz de estimular a cicatrização cutânea em camundongos, onde o grupo tratado com EmaL apresentou uma reepitelização mais extensa em direção ao local da lesão, sustentada por tecido de granulação fibrovascular (rico em colágeno), sendo observado alguns pequenos vasos.

4.5.4. Lectina de *Parkia pendula* (PpeL)

A lectina de *Parkia pendula*, conhecida como PpeL é uma proteína extraída de sementes de uma árvore nativa da Mata Atlântica, conhecida popularmente como visgueiro pertencente à família Fabaceae (CORIOLANO *et*

al., 2014). A PpeL apresenta especificidade para glicose e manose e exibe uma massa molecular aparente de 47 kDa, sendo que a massa molecular nativa observada foi estimada em 95 kDa, podendo sugerir um estado dimérico em condições aquosas (CARNEIRO *et al.*, 2021) (Figura 8). Sua atividade biológica é mantida dentro de uma ampla faixa de pH, porém sua estabilidade é revelada entre os pH 5 e 7 (CARNEIRO *et al.*, 2021).

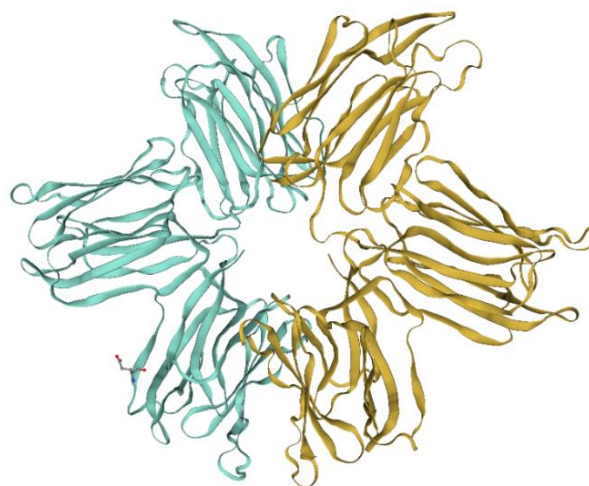


Figura 8. Representação da estrutura molecular da PpeL feita pelo servidor web *SWISS-MODEL* a partir da sua sequência primária. Retirado de CARNEIRO *et al.*,2021.

Conforme resultados obtidos a partir de um ensaio *in vitro*, a PpeL apresenta uma capacidade de induzir o reparo de feridas cutâneas em camundongos saudáveis e imunossuprimidos, demonstrando ser eficiente na contração da área da lesão nos dois tipos de animais, reduzindo acentuadamente a área de lesão e induzindo um fechamento total da ferida (CORIOLANO *et al.*,2014). Acrescenta-se ainda que na fase de fibroplasia a lectina de *Parkia pendula* promoveu uma maior deposição de colágeno, no entanto, esse fator foi deficiente em animais não saudáveis, apresentando uma matriz pobre em fibras de colágeno que conferia fragilidade por tensão local e reparo tecidual ineficiente (CORIOLANO *et al.*,2014).

4.5.5. Lectina de *Cratylia mollis* (Cramoll 1,4)

Cramoll 1,4 é uma lectina extraída de sementes de *Cratylia mollis*, uma planta nativa encontrada no nordeste brasileiro, pertencente à família das Leguminosae, com especificidade para glicose e manose (MELO *et al.*, 2011).

Esta lectina possui 4 isoformas múltiplas purificadas a partir desta planta - Cramoll 1 (Figura 9), Cramoll 2, Cramoll 3, Cramoll 4, sendo que a partir destas formas, surgiu uma preparação contendo as isoformas 1 e 4 associadas - Cramoll 1,4 (CORREIA; COELHO, 1995). Essa associação apresenta uma estabilidade de até 80° C com valor de ponto isoelétrico de 8,6, contendo uma banda principal de 31kDa e dois fragmentos da banda principal de 16kDa e 14kDa (CORREIA; COELHO, 1995).

Foi comprovado que a Cramol 1,4 possui grande potencial regenerativo e cicatrizante, atuando no tratamento de queimaduras de segundo grau em ratos *Wistar* e na indução da atividade cicatrizante em camundongos saudáveis e imunocomprometidos com Metotrexato, demonstrando que as lesões foram eficientemente reparadas (MELO *et al.*, 2011; TAVARES *et al.*, 2012). Ensaios demonstraram que a Cramol 1,4 induz uma atividade pró-inflamatória, imunomoduladora e de proliferação de fibroblastos, além de promover um maior número de células polimorfonucleares (PMN) na fase inflamatória (MELO *et al.*, 2011; TAVARES *et al.*, 2012). A prevalência de PMNs induzidas por Cramoll 1,4 é importante para remover restos celulares e microrganismos da ferida, favorecendo a cicatrização (CASSANDRA *et al.*, 2017).

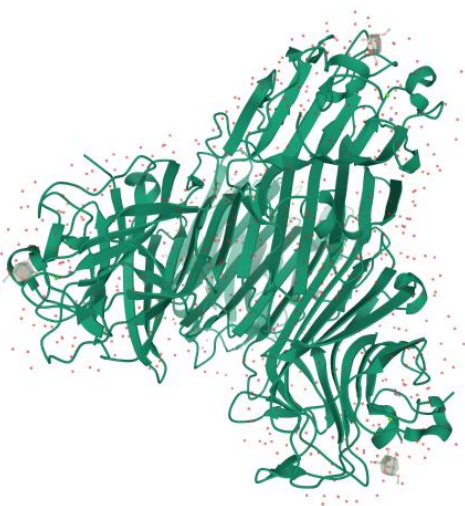


Figura 9. Representação da estrutura molecular da Lectina de *Cratylia mollis* isoforma 1. Sequência no *Protein Data Bank* 1MVQ.

4.5.6. Lectina de *Phaseolus vulgaris* (PHA)

A PHA é uma lectina, conhecida como fitohemaglutinina do feijão vermelho é uma proteína que apresenta um tetrâmero com uma massa molecular de aproximadamente 120 kDa, extraída a partir de plantas da espécie *Phaseolus vulgaris*, exibindo especificidade para o açúcar N-acetil glicosamina β (1 \rightarrow 2) (GlcNAc) (HAMELRYCK *et al.*, 1996) (Figura 10).

Nos últimos anos, observou-se que esta lectina pode induzir um efeito inflamatório forte em regiões lesionadas na pele conhecidas como pápulas, estimulando o surgimento de células mononucleares, principalmente linfócitos, devido sua capacidade mitogênica (SELL; DA COSTA, 2003).



Figura 10. Representação da estrutura molecular da lectina PHA, fitohemaglutinina. Sequência no *Protein Data Bank* 1FAT.

4.6. Mecanismo de ação das lectinas no processo de cicatrização tecidual

O processo de cicatrização envolve uma sequência cuidadosamente orquestrada e complexa de processos bioquímicos, celulares e químicos, no qual todos são direcionados ao reparo tecidual, permitindo organização das células e a restituição da matriz extracelular, e é nestes eventos que os biomateriais podem trazer os maiores benefícios (DE SOUSA *et al.*, 2019). Devido a sua característica de reconhecer e se ligar especificamente a epítomos de carboidratos estruturais sem modificá-los, as lectinas têm sido alvo de diversos estudos voltados para o processo de cicatrização tecidual de feridas cutâneas, por sua capacidade de sinalizar células e mediadores inflamatórios responsáveis

pela regeneração do tecido epitelial (DE SOUSA *et al.*, 2019; KIM, Yeon Jung *et al.*, 2020).

Um estudo *in vitro* demonstrou que a lectina BvL promove uma maior resposta inflamatória, sugerindo que os efeitos pró-cicatrização de nBVL e rBVL-I sejam devidos ao potencial estimulador dessas lectinas para mitose de células residentes, como macrófagos e mastócitos, desencadeando a liberação de citocinas e o recrutamento de neutrófilos para a área da ferida (GONZAGA *et al.*, 2011). Essas células, possuem glicoproteínas de superfície e glicolípídios que pode atuar como ligantes para lectinas, que atuam na modulação da liberação de citocinas inflamatórias, como IFN- γ e TNF- α e fatores de crescimento (MORENO *et al.*, 2003; ALENCAR *et al.*, 2005). A partir disso, a estimulação de moléculas de adesão (VCAM-1, VE-Caderina, ICAM-1 e P-selectina) e a quimiotaxia (receptores CXC) desencadeiam a migração de células inflamatórias para os tecidos danificados (GONZAGA *et al.*, 2011). Ademais, Alencar e colaboradores (2007) demonstraram que a nBvL tem propriedades pró-inflamatórias capazes de induzir a migração de neutrófilos dependentes de mastócitos residentes *in vivo* e *in vitro*, possuindo habilidade de ativar células imunes, além de melhorar a resposta de cicatrização *in vivo*, diferenciando fibroblastos em miofibroblatos, um evento de extrema importância durante a remodelação de tecidos (GONZAGA *et al.*, 2011).

Outro estudo comprovou que a lectina Frutalina pode atuar na ativação do receptor tipo Toll 4 (TLR4), um receptor importante na detecção de patógenos invasores por meio de mecanismos de reconhecimento presentes na lectina e regulação do sistema imunológico inato, permitindo o recrutamento de leucócitos fagocíticos, a expressão de citocinas pró-inflamatórias para combater os possíveis biofilmes patogênicos presentes no tecido e limpar o local lesionado de células mortas e detritos (LU; YEH; OHASHI, 2008; OMAR *et al.*, 2017; DE SOUSA *et al.*, 2019). Os biofilmes, principalmente os bacterianos são considerados um dos principais contribuintes para a forma crônica da ferida, sendo que estas infecções são persistentes, se desenvolvem lentamente e raramente são resolvidas por defesas imunológicas, desencadeando uma hiperinflamação no local lesionado, tornando-se cada vez mais resistentes a imunidade do hospedeiro (JAMES *et al.*, 2008; WOLCOTT *et al.*, 2010).

Também foi relatado na literatura que as lectinas podem induzir a migração *in vitro* e *in vivo* de neutrófilos, como é o caso da Artin M (KM+) que estabelece interações com glicanos presentes na superfície dessas células e estimula os neutrófilos a induzir uma cascata de outros fatores atuantes na atividade cicatrizante e regenerativa de tecidos lesionados. Tais fatores são a migração haptotática e alterações fenotípicas e funcionais, que incluem a fosforilação intracelular da tirosina, a liberação de I-selectina, a liberação de mediadores inflamatórios, as atividades fagocíticas e de morte celular, a expressão aumentada do receptor Toll-Like 2, e o estímulo de macrófagos e células dendríticas para liberar interleucina (IL) -12, estabelecendo a imunidade Th1 e conferindo proteção contra vários patógenos intracelulares *in vivo* (GANIKO *et al.*, 2005; COLTRI *et al.*, 2008).

Lectinas que apresentam ligantes para manose, além de modular fatores inflamatórios como citocinas e quimiocinas, podem modular moléculas de adesão celular e proteínas de fator de crescimento e de ligação, em particular as metaloproteinases, que são efetoras diretas na constituição de moléculas da MEC (MØLLER-KRISTENSEN *et al.*, 2007). Como exemplo, essas lectinas podem estimular a produção da metaloproteinase-9 (MMP-9) a partir do recrutamento de neutrófilos em direção ao local da ferida cutânea, podendo citar a Concanavalina A (ConA) e a EmaL (DUBOIS *et al.*, 1998; BRUSTEIN *et al.*, 2012). A MMP-9 participa do fenômeno de cicatrização de feridas, sendo responsável juntamente com a MMP-2 pela metabolização da elastina, colágeno tipo IV e outras moléculas da MEC (NAGASE; VISSE; MURPHY, 2006). De fato, nem todas as lectinas com a mesma especificidade nominal induzem a MMP-9, tendo como exemplo as lectinas de *Urtica dioica* e *Viscum album*, que induzem e reduzem os níveis de MMP-9, respectivamente, sugerindo que os glicanos dos receptores têm uma estrutura altamente específica e complexa (DUBOIS *et al.*, 1998).

Outros ensaios, demonstraram que culturas de linfócitos *in vitro* que foram estimulados por lectinas tiveram um aumento de espécies reativas de oxigênio, cálcio citosólico e produção de óxido nítrico (MELO *et al.*, 2011). Foi comprovado que a lectina Cramoll 1,4 promove um maior número de células polimorfonucleares (PMNs) em ratos saudáveis, que auxiliam na remoção de restos celulares e micro-organismos oportunistas (MELO *et al.*, 2011). Porém, em ratos

imunocomprometidos observou-se a redução do número destas células, o que indica que a presença da droga imunossupressora Metotrexato usada no estudo pode ter afetado a atividade desta lectina no estímulo das PMNs, sendo que estas drogas afetam diretamente a subunidade Beta -2 Integrina (CD18), impedindo a migração de leucócitos para o tecido lesionado devido à falta de uma adesão firme ao endotélio, causando redução na inflamação (MELO *et al.*, 2011; CORIOLANO *et al.*, 2014). O reconhecimento de carboidratos específicos na membrana de células pelas lectinas pode mediar a adesão das células do endotélio vascular e a migração de leucócitos para tecidos inflamados, sendo que a adesão ao endotélio é um mecanismo importante para o movimento dos leucócitos do sangue para os tecidos, principalmente em locais de lesões cutâneas. Consequentemente, a partir dessa adesão, a subunidade Beta -2 Integrina (CD18) presente na superfície dos leucócitos fagocíticos emite um sinal químico que induz macrófagos a secretar o Fator de crescimento transformante- β 1 (TGF- β 1), promovendo a chegada de miofibroblastos no local da lesão (CORIOLIANO *et al.*, 2014).

O ensaio realizado por Coriolano *et al.*, 2014 com a PpeL também demonstrou deficiência de infiltrado inflamatório e redução no número de PMNs no local da lesão em camundongos imunocomprometidos. Podemos acrescentar ainda que o efeito inflamatório mediado pelas lectinas pode ocorrer devido ao estímulo de leucócitos, que irão produzir citocinas quando estas células forem ativadas pelas lectinas, como é o caso da PHA (SELL; DA COSTA, 2003). Foi observado que células sanguíneas humanas cultivadas na presença da lectina PHA secretam interferon-gama (IFN- γ), uma citocina ativadora de macrófagos, que participa de mecanismos inflamatórios no processo de cicatrização, demonstrando outra alternativa frente ao tratamento de feridas cutâneas (SELL; DA COSTA, 2003).

Tabela 1. Relação de lectinas que apresentam ação cicatrizante.

Lectina	Organismo	Glicano	Tipo de ferida	Ação	Fase de atuação	Concentração	Referência
BvL	<i>Bauhinia variegata</i>	D-Lactose	Corte cirúrgico	Promove uma maior resposta inflamatória e síntese da MEC.	Inflamatória	200 µg. mL ⁻¹	GONZAGA <i>et al.</i> ,2011
Frutalina	<i>Artocarpus incisa</i>	α-D - Galactose	Corte cirúrgico	Ativação do receptor TLR4	Inflamatória Proliferativa	100 µg. mL ⁻¹	DE SOUSA <i>et al.</i> ,2019
Artin M	<i>Artocarpus heterophyllus</i>	D-Manose	Corte cirúrgico	Estimular a secreção de TGF- β e VEGF	Inflamatória Proliferativa	2500 µg. mL ⁻¹	KIM, Yeon J. <i>et al.</i> , 2013
Emal	<i>Eugenia malaccensis</i>	Glicose Manose	Corte cirúrgico	Estimula a produção de MMP-9	Inflamatória	100 µg. mL ⁻¹	BRUSTEIN <i>et al.</i> ,2012
PpeL	<i>Parkia pendula</i>	Glicose Manose	Corte cirúrgico	Auxilia na adesão das células do endotélio vascular e a migração de leucócitos	Inflamatória	100 µg. mL ⁻¹	CORIOLOANO <i>et al.</i> ,2014
Cramoll 1,4	<i>Cratylia mollis</i>	Glicose Manose	Corte cirúrgico Queimadura de 2º grau	Promove um maior número de PMNs	Inflamatória	100 µg. mL ⁻¹	MELO <i>et al.</i> , 2011
PHA	<i>Phaseolus vulgaris</i>	D-Glicose	Pápulas (caroços pequenos)	Induz um efeito inflamatório, estimulando linfócitos	Inflamatória	25 µg. mL ⁻¹	SELL; DA COSTA,2003

4.6.1. Domínio de reconhecimento a carboidratos

A maioria das lectinas vegetais conhecidas são constituídas por um ou mais domínios semelhantes (VAN DAMME; LANNOO; PEUMANS, 2008). Muitas lectinas são aparentemente específicas para um monossacarídeo, mas reagem com várias cadeias de oligossacarídeo que terminam com este açúcar, pois o tipo de ligação e os resíduos de açúcar subjacentes também têm significância (WU *et al.*, 2009). Por meio de análises estruturais, foi possível observar que o local de ligação do monossacarídeo acomoda uma única unidade de açúcar bem definida de uma cadeia volumosa de N-glicanos e resíduos de aminoácidos adicionais localizados na vizinhança desse sítio que interagem com outras unidades de açúcar, de modo que um sítio de ligação de carboidrato mais estendido é criado (VAN DAMME; LANNOO; PEUMANS, 2008; WU *et al.*, 2009).

Cada domínio de reconhecimento a carboidrato caracteriza-se por sua própria sequência primária de aminoácidos, dobramento específico da região e estrutura do local de ligação (VAN DAMME; LANNOO; PEUMANS, 2008). Praticamente, os locais de ligação dos açúcares consistem em depressões rasas expostas na superfície da lectina, sendo que este reconhecimento depende principalmente da interação de alguns resíduos de aminoácidos presentes nesta região da proteína com algumas hidroxilas dos carboidratos (AMBROSI; CAMERON; DAVIS, 2005; VAN DAMME; LANNOO; PEUMANS, 2008). Essas ligações ocorrem por meio de pontes de hidrogênios e interações hidrofóbicas, sendo também reforçadas por forças de Van der Waals, que embora bastante fracas, são frequentemente numerosas e contribuem significativamente para a ligação geral (AMBROSI; CAMERON; DAVIS, 2005). Além disso, cátions divalentes como o Ca^{+2} e o Mn^{+2} e outros átomos de cadeias laterais (incluindo Arginina, Glutamato e Histidina) também participam dessas interações, porém, como menor frequência (POL-FACHIN, 2017). Assim a compreensão desses domínios é parte fundamental no entendimento dos mecanismos de ação da atividade cicatrizante das lectinas e no seu reconhecimento a receptores específicos.

4.6.1.1. Reconhecimento de receptores celulares pelas lectinas no processo de cicatrização tecidual

A indução de mecanismos de ação que são promovidos pelas lectinas em geral, ocorre por meio do seu domínio de reconhecimento de carboidratos, que consegue estabelecer interações simultâneas da lectina com os glicoligantes presentes na superfície celular e também na matriz extracelular (GANIKO *et al.*, 2005; PEREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2006) (Figura 11). As lectinas de ligação à galactose com atividade cicatrizante particularmente interagem com várias moléculas endógenas envolvidas em respostas imunes inatas e específicas por meio da ativação de macrófagos, neutrófilos e mastócitos, devido a presença de glicoproteínas e glicolipídios presentes na superfície dessas células (GONZAGA *et al.*, 2011).

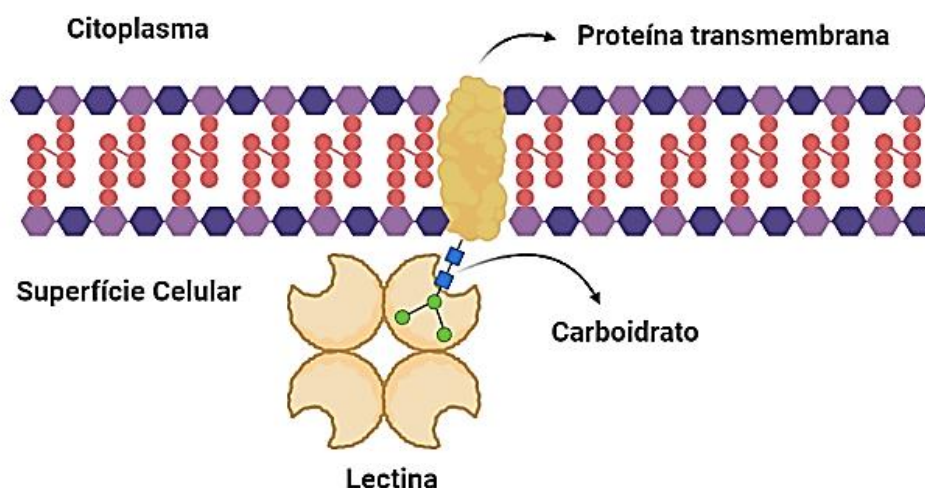


Figura 11. Representação interação de lectinas com glicoligantes presentes em glicoproteínas da superfície celular. Feito em Biorender (www.biorender.com).

A lectina Artin M consegue estabelecer interações com carboidratos contendo D-manose na superfície de neutrófilos, mais especificamente os associados a um receptor acoplado à proteína G (GPCR), que é uma família proteica de receptores transmembranas que captam sinais extracelulares, chamado de receptor de Interleucina 8 beta (IL8RB), também conhecido como CXCR2 (PEREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2006). O estudo realizado por Pereira da Silva e seus colaboradores (2006) demonstrou que a inibição da atividade de CXCR2 inibiu a migração de neutrófilos induzida por KM, sugerindo que a interação da lectina com os neutrófilos ocorre devido à ligação de KM⁺ a CXCR2. Para confirmar essa hipótese, foi observado que entre as proteínas de superfície

dos neutrófilos marcadas com biotina, um componente principal com massa molecular próxima ao receptor CXCR2 estava ligada a coluna de KM+.

Ainda, é citado na literatura que a KM+ pode se ligar na matriz extracelular por meio da interação com glicanos presentes na laminina, fornecendo um substrato para a formação de um gradiente tecidual necessário para o movimento haptotático de neutrófilos, permitindo sua motilidade em direção ao gradiente de adesão celular, para que estes transmigrem através da parede vascular e chegue até o tecido lesionado (GANIKO *et al.*, 2005). A interação da KM+ com a laminina é devido ao reconhecimento específico das cadeias oligossacarídicas da laminina, uma vez que foi observado a presença de glicanos contendo resíduos de manose nas ligações α 1-3 e α 1-6, tendo em vista que a KM+ apresenta ligação a esse açúcar (GANIKO *et al.*, 2005).

Outro exemplo de interação de lectinas cicatrizantes, como é o caso da Frutalina, é o reconhecimento de glicanos presentes na superfície celular de micro-organismos, permitindo o controle da infecção dentro da ferida por meio da aglutinação dos patógenos ou ativação da resposta imune inata pelo receptor TLR4 (DE SOUSA *et al.*, 2019). Para a ativação do TLR4, observa-se que a lectina se acopla a um complexo chamado TLR4/MD-2, sendo a MD-2 (fator de diferenciação mieloide 2) uma glicoproteína acessória que confere capacidade de resposta e sinalização do TLR4 aos lipossacarídeos (LPS) de patógenos e que não se associa covalentemente ao TLR4, mas pode formar diretamente um complexo com esse receptor. Essa associação proporciona a identificação de dois sítios de glicosilação na MD-2, um na Asparagina 8 (Asn8) e outro mais próximo da interface TLR4 / MD-2 na Asparagina 96 (Asn96), permitindo que a Frutalina interaja com a porção de carboidratos da MD-2 e ative o TLR4 (DZIARSKI; GUPTA, 2000; DE SOUSA *et al.*, 2019) .

Diante disso, esse mecanismo de ação das lectinas de se ligar com carboidratos presentes na superfície celular é o papel chave na ação cicatrizante dessas proteínas, pois é essa interação que desencadeia mediadores inflamatórios e vias de sinalização celular responsáveis pela regeneração do tecido epitelial.

4.6.2. Padrões de glicosilação

Está claro que o reconhecimento de glicanos podem ocorrer a partir da interação com lectinas e também com a identificação de modificações pós-traducionais de glicoproteínas de superfície celular por essas proteínas. A glicosilação de proteínas de superfície celular é a modificação pós-tradução mais frequente e desempenha um papel fundamental na regulação do mecanismo cicatrizante (ROSENFELD *et al.*, 2007). A glicosilação resulta em várias alterações funcionais de receptores de superfície celular de glicoproteínas, que podem conferir fenótipos característicos e exclusivos associados às células envolvidas no mecanismo cicatrizante de feridas cutâneas.

Os padrões de glicosilação alterados nos componentes da membrana celular afetam processos biológicos vitais, devido ao papel fundamental dos carboidratos, ou seja, sua ação como moduladores chave no roteamento intracelular e intercelular, nas interações moleculares e celulares, bem como na iniciação da transdução de sinal (DE OLIVEIRA FIGUEIROA *et al.*, 2017). *In vivo*, a glicosilação ocorre pela ação de uma série de enzimas conhecidas como glicosidases e glicosiltransferases resultando em uma variedade de estruturas de glicanos que se diversificam de acordo com o estado fisiológico do organismo (ROSENFELD *et al.*, 2007). A glicosilação ligada ao aminoácido asparagina (N), conhecida também como N-glicosilação, é a modificação mais frequente das proteínas de membrana e ocorre em todos os três domínios da vida: Bactérias, Archaeas e Eucariotos (HE *et al.*, 2020). A N-glicosilação desempenha um papel importante no dobramento e estabilidade dessas proteínas, bem como a regulação e interações celulares com o seu ambiente (HE *et al.*, 2020). Soma-se a isso, ressaltar que uma das características mais intrigante dos carboidratos é que eles não são codificados diretamente pelo genoma e, portanto, a grande variedade de informações biológicas que eles carregam é determinada pelas modificações feitas por essas enzimas, que são codificadas pelo código genético (WIDMALM, 2013).

Nesse contexto, grande parte das doenças podem estar diretamente ou indiretamente associada a alterações nos perfis de açúcares da superfície celular e/ou glicoconjugados secretados, em particular glicoproteínas. As lectinas têm a capacidade de decifrar o chamado glicocódigo (DE OLIVEIRA FIGUEIROA *et al.*, 2017) e assim ajudar a entender como intervir nessas doenças. Em relação à atividade cicatrizante, acredita-se que as lectinas conseguem identificar

padrões de glicosilação presentes em receptores de proteínas aderidas na membrana celular, na qual permitem ativar vias de sinalização que irão induzir e regular fatores fundamentais na cicatrização do tecido lesionado (DE OLIVEIRA FIGUEIROA *et al.*, 2017).

As proteínas de sinalização AKT e Wnt/ β - Catenina desempenham papéis importantes na cicatrização de feridas (XIAO *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2017) e sua ativação acontece por meio da ligação da proteína 1 do tipo quitinase-3 (Chi3l1), que atua em processos inflamatórios, de reparo e remodelação de tecidos, com o receptor da Subunidade alfa-2 de interleucina-13 (IL-13R α 2) (HE *et al.*, 2020). Estudos vêm demonstrando que a N-glicosilação é um determinante crítico da ligação de Chi3l1 a IL-13R α 2, destacando a capacidade de Chi3l1 de alterar elementos-chave de N-glicosilação de uma maneira que aumentaria sua respectiva ligação (KIOI *et al.*, 2006). Por estarem relacionados na ativação da AKt e Wnt/ β - Catenina, essa ligação permite concluir que o grau de glicosilação da IL-13R α 2 pode desempenhar um papel importante no estímulo de respostas contra os danos teciduais causados por uma ferida cutânea (HE *et al.*, 2020). Nesse sentido, a partir dos vários epítomos de glicanos identificados como ligantes de lectinas, supõe-se que elas podem identificar e interagir com essas alterações de glicosilação no receptor IL-13R α 2, servindo como uma alternativa na indução das rotas de sinalização AKt e Wnt/ β - Catenina. Todavia, é importante ressaltar que não existem estudos até o momento, relacionando a interação das lectinas com padrões de glicosilação no receptor IL-13R α 2, sendo apenas suposições baseadas em estudos relacionados à essas rotas de sinalização celular.

4.6.3. Lectinas e possíveis vias de sinalização celular no processo de cicatrização tecidual

Diversas abordagens terapêuticas que visam acelerar o processo de cicatrização, constituir a formação de tecido cicatricial e proteger contra danos no reparo de feridas vêm ganhando grande destaque para o tratamento de lesões cutâneas e com isso a investigação de vias de sinalização que estejam envolvidas nos efeitos regenerativos (REN *et al.*, 2019). A ativação de vias de sinalização intracelular a partir de moléculas com ações biológicas, culminam na

indução de citocinas inflamatórias, quimiocinas, interferons (IFNs) e na regulação de moléculas co-estimulatórias, fatores essenciais para o mecanismo de cicatrização tecidual (KAWAI; AKIRA, 2007).

Evidências acumuladas confirmam que as ativações das vias de sinalização PI3K/AKT, Smad3 / NOX4 e Wnt/ β - Catenina estão criticamente envolvidas na migração e proliferação celular que ocorrem nos mecanismos de cicatrização de feridas (YANG *et al.*, 2017). O controle rigoroso dessas expressões moleculares é fundamental para cura eficaz de feridas, e a desregulação dessas vias pode acarretar à proliferação/migração de fibroblastos e queratinócitos prejudicada, o que eventualmente poderá resultar em lesões crônicas persistentes e uma patologia grave.

4.6.3.1. Rota PI3K/AKT

A rota de sinalização PI3K/AKT atua na migração de fibroblastos e queratinócitos, além de atuar no processo de epitelização durante os mecanismos de cicatrização (XIAO *et al.*, 2017). Um exemplo de tipo de abordagem para a ativação dessa rota são biomoléculas que podem induzir o crescimento e proliferação de linhagens de fibroblasto pela rota PI3K/AKT, sendo estas células importantes no reparo e regeneração tecidual (LI, J. X. *et al.*, 2010). A fosfoinositídeo 3-quinase (PI3-K) e AKT são proteínas quinase B que participam de rotas centrais de sinalização intracelular em resposta ao ambiente extracelular (TOKER, 2008). A proteína quinase AKT é efetora na maioria das células e tecidos para proliferação e sobrevivência. Uma vez que a via AKT é ativada, ela promove a sobrevivência celular através de sua fosforilação e, também, inibindo várias proteínas pró-apoptóticas (TOKER, 2008). Ademais, essa via é essencial no crescimento celular e está diretamente relacionada com a fosforilação de proteínas mTOR, as quais possuem papel fundamental no crescimento celular e homeostase (NAVÉ *et al.*, 1999).

Diante disso, acredita-se que algumas lectinas podem estar envolvidas nessa via de sinalização celular, que atua diretamente no processo de cicatrização celular. Desse modo, baseados em estudos descritos na literatura referente a via PI3K/AKT e a cicatrização de feridas, supõe-se que as lectinas podem atuar na sinalização dessa via por meio de uma resposta celular

específica através de sinais expelidos por receptores de superfície, atuando no aumento da fosforilação das proteínas PI3K, Akt e mTOR, resultando na ativação e migração de fibroblastos(XIAO *et al.*, 2017). Contudo, até o momento, não existe nenhum estudo que comprove de fato as ações dessas proteínas em relação a rota PI3K/AKT.

4.6.3.2. Rota Smad3 / NOX4

Por outro lado, estudos vêm comprovando o envolvimento de lectinas no processo de cicatrização de tecidos lesionados, mediado pela rota Smad3 / NOX4. Um exemplo bem elucidado é através da Galectina-1, que é uma lectina codificada por genes de mamíferos que se liga à β -galactosídeos, como por exemplo a lactose e induz a ativação e diferenciação de miofibroblastos e fibroblastos por meio da via Smad3 / NOX4 (LIN *et al.*, 2015) (Figura 12). Contudo, até o momento, não existe nenhum estudo que indique o envolvimento de lectinas de plantas com a via Smad3 / NOX4, porém, acredita-se que o mecanismo de sinalização celular possa ser semelhante ou até mesmo igual ao da galectina-1, principalmente para lectinas vegetais que tenham afinidade à lactose, como é o caso da BvL.



Figura 12. Estrutura molecular da Galectina-1 em complexo com a Lactose nas cores azul e amarelo. Sequência no Protein Data Bank 4GA9.

A via Smad3 / NOX4 é conhecida por mediar a ativação de miofibroblastos por meio da diferenciação de fibroblastos induzida pelo Fator de crescimento transformante- β 1 (TGF- β 1), que aumenta a expressão de α -SMA (HECKER *et al.*, 2009). Hipóteses indicam que a Galectina-1 ao induzir a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em fibroblastos por meio da regulação da expressão da via NOX4, faz com que essas espécies reativas de oxigênio atuem como mensageiros celulares para estimular processos associados à cicatrização de feridas, incluindo a motilidade celular, a atividade das citocinas e a angiogênese (LIN *et al.*, 2015). Nos fibroblastos, o NOX4 é uma das principais proteínas geradoras de (ROS) e que regula a homeostasia celular (LIN *et al.*, 2015). O estudo realizado por Lin *et al.*, 2015 comprovou o envolvimento da galectina-1 no aumento dos níveis de ROS, pois camundongos *knockout* para o gene que codifica para essa lectina apresentaram valores significativamente menores de ROS, do que em camundongos normais.

Ainda, supõe-se que a ligação da Galectina-1 em um co-receptor chamado NRP1 (Neuropilina-1) presente na membrana de células endoteliais vasculares, aumenta a sinalização da via Smad promovendo a ativação dos miofibroblastos (HSIEH *et al.*, 2008) (Figura 13). Um ensaio de citometria de fluxo realizado no mesmo estudo, corrobora com essa hipótese, na qual a ligação da Galectina-1 à fibroblastos conjugados à uma molécula de marcação fluorescente foi impedida pelo silenciamento de NRP1, indicando que esse co-receptor é um importante fator que permite a ativação da via Smad3 (LIN *et al.*, 2015). Diante disso, encontram-se novas perspectivas de estudos e compreensões sobre as possíveis rotas celulares utilizadas pelas lectinas vegetais no tratamento de feridas cutâneas, principalmente àquelas que apresentam especificidade à β -galactosídeos, como a lactose.

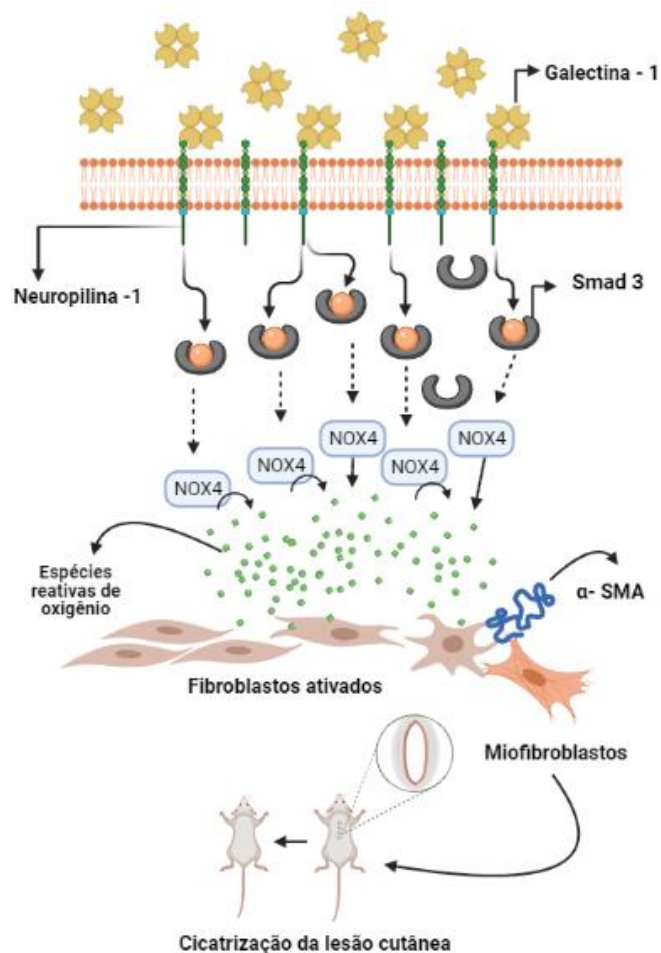


Figura 13. Representação esquemática do mecanismo de sinalização celular da Galectina-1 no processo de cicatrização de feridas em camundongos por meio da regulação da sinalização de neuropilina-1 (NRP1) / Smad3 / NADPH oxidase 4 (NOX4) para modular a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em miofibroblastos. Adaptado de LIN *et al.*, 2015 - Feito em Biorender (www.biorender.com).

4.6.3.3. Rota Wnt/ β - Catenina – via Wnt canônica

A ativação da rota Wnt / β -catenina desempenha um papel proeminente na fase proliferativa do mecanismo de cicatrização tecidual de feridas. À nível molecular, a β -catenina é uma subunidade do complexo da caderina, que foi implicada como componente da via canônica de sinalização Wnt (YANG *et al.*, 2017) . A Wnt / β -catenina é bem conhecida por interagir com uma ampla gama de moléculas essenciais que regulam a taxa de proliferação celular dérmica, motilidade e o tamanho da ferida durante o processo de cicatrização. A ativação dessa sinalização é relatada por meio da inibição dos níveis de glicogênio sintase

quinase-3 beta (GSK3 β), que é uma serina treonina quinase e atua como inibidor canônico da via Wnt (JAIN *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2017). A GSK3 β ativa se associa à β -catenina no citoplasma e promove a sua degradação por ubiquitinação, o que evita sua translocação nuclear. No entanto, na presença de estimulação da Wnt, a GSK3 β é inativada, o que subsequentemente facilita a translocação nuclear de β -catenina, que é um mecanismo importante para o estímulo da proliferação celular no local lesionado (YANG *et al.*, 2017).

Até o momento, também não existe nenhum estudo que indique o envolvimento de lectinas de plantas na via de sinalização Wnt / β -catenina. Contudo, baseado em estudos de outras moléculas que apresentam ação cicatrizante, como a lucidona e o papel desta via na cicatrização, acredita-se que as lectinas podem atuar na translocação da β -catenina a partir do reconhecimento de resíduos de carboidratos contidos na glicoproteína Wnt, permitindo com que ela inative a GSK3 β e consequentemente atue servindo como um ativador transcricional para desencadear genes *downstream*, como o c-Myc / ciclina D1, que atua no aumento da proliferação de queratinócitos (YANG *et al.*, 2017).

O c-Myc é essencial na transição das fases G1 para a fase S do ciclo celular e promove a proliferação de células de trânsito. Foi demonstrado que a desregulação de c-Myc esgota as células-tronco epidérmicas, que incapacitam o tecido de reagir à lesão (WAIKEL *et al.*, 2001). Assim, se de fato for comprovado que a ativação de c-Myc / ciclina D1 pode ocorrer pelas lectinas, conclui-se que a interação entre a rota Wnt e lectinas é capaz de influenciar a biologia epidérmica para promover o processo de cicatrização de feridas.

4.7. Lectinas como biofármacos no processo de reparação tecidual

Os biofármacos são produtos farmacêuticos naturais produzidos a partir de processos biotecnológicos usando métodos de biologia molecular (KESIK-BRODACKA, 2018). Esses produtos apresentam diversas vantagens, como por exemplo, alta especificidade e atividade e seu alvo são apenas moléculas específicas, raramente causando efeitos colaterais (CRAIK *et al.*, 2013; MITRAGOTRI; BURKE; LANGER, 2014).

A partir dessa perspectiva, alguns estudos vêm sendo realizados a fim de entender de que maneira as lectinas poderiam se tornar um potente biofármaco no tratamento de feridas cutâneas. Destaca-se que o repositório mais importante de novas moléculas para aplicação em saúde é sem dúvida os compostos naturais. O impacto dos produtos naturais no processo de desenvolvimento de novos compostos para utilização em saúde nas últimas duas décadas é inegável e a busca de novos produtos que possam apresentar aplicações biotecnológicas também tem crescido (KESIK-BRODACKA, 2018). Neste sentido as lectinas têm desempenhado um papel de destaque, já que estas proteínas têm um grande potencial para o desenvolvimento de novos produtos terapêuticos ou no diagnóstico de doenças (TOEGEL *et al.*, 2007).

Para isso, a bioprospecção dessas lectinas a partir de recursos biotecnológicos como encapsulamento de proteínas em nanocarreadores (lipossomas) e formulações de hidrogel vêm sendo uma das estratégias mais utilizadas para favorecer a manutenção da atividade biológica das mesmas nos tecidos-alvos, permitindo a proteção da integridade e estabilidade da proteína, além de fornecer sua liberação controlada e permitir o transporte direcionado da substância no local alvo da lesão cutânea (DOS SANTOS, M. C. *et al.*, 2018).

4.7.1. Encapsulamento em Lipossomas

Uma das estratégias utilizadas são as interações moleculares entre proteínas e lipossomas, que são vesículas nanométricas biodegradáveis e não tóxicas, constituídas de uma ou mais bicamadas lipídicas que permitem preservar a conformação proteica (DOS SANTOS, M. C. *et al.*, 2018). Os lipossomas se tornaram transportadores eficazes que permitem encapsular drogas com diferentes níveis de solubilidade que podem atingir altas proporções entre o fármaco e o lipídeo, permitindo que a molécula seja mantida segura da degradação nos fluídos biológicos (ANDRADE *et al.*, 2004; WIJETUNGE *et al.*, 2018). O estudo de Andrade e colaboradores (2004) demonstra o potencial dessa interação, na qual a lectina de *Cratylia mollis* apresentou atividade anti-sarcoma em camundongos, e sua atividade foi potencializada após seu encapsulamento em lipossomas, atribuindo preservação da conformação da proteína e à atividade de aglutinação (ANDRADE *et al.*, 2004). Também foi

investigado a interação da lectina de *Bauhinia variegata* com lipossomas de fosfatidilcolina (PC), na qual os resultados sugeriram que a BvL se acopla tanto no compartimento interno quanto na superfície externa dos lipossomas, demonstrando que estas vesículas carregadas com a lectina podem ser transportadoras de macromoléculas e drogas promissoras para administração local e sistêmica, bem como, esclarecendo que lipossomas melhoram a penetração da droga nas células (DOS SANTOS, M. C. *et al.*, 2018).

Um estudo recente demonstrou que a lectina WGA (Aglutinina do Germe do Trigo) conjugada à lipossomas serviu como um carreador de drogas para se ligarem às células da mucosa oral no tratamento de feridas ulcerativas (WIJETUNGE *et al.*, 2018). Esse conjugado WGA-lipossoma, continha o antibiótico amoxicilina, utilizado em infecções orais causadas por *Streptococcus mutans*, derivadas a partir da lesão ulcerativa. A partir dos experimentos realizados pelos pesquisadores do estudo utilizando a linhagem celular de queratinócitos orais humanos (OKF6 / TERT-2), constatou-se que os conjugados WGA-lipossoma mostraram rápida atividade de ligação às células OKF6 / TERT-2, devido a propriedade de interação da lectina WGA com frações de carboidratos específicos N- acetilglicosamina e ácido siálico contidos em resíduos no receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) destas células, apresentando níveis significativamente mais baixos de danos celulares em comparação com as células não tratadas (WIJETUNGE *et al.*, 2018). Diante dos exemplos citados, os lipossomas vêm se apresentando como um potente adjuvante terapêutico a ser explorado na terapia de doenças e também no tratamento de lesões cutâneas.

4.7.2. Formulações de Hidrogel

Já os hidrogéis são redes de polímeros 3D que vêm sendo usados com frequência em cosméticos e distribuição de medicamentos. São sistemas que apresentam propriedades flexíveis e podem ser facilmente fundidos na forma desejada, podendo ser modificados e projetados de acordo com o uso pretendido, ajustando suas propriedades físico-químicas (BODENBERGER *et al.*, 2018). Esses hidrogéis são fáceis de manusear devido à sua alta estabilidade mecânica e fáceis de produzir, devido ao uso direto de um sistema líquido de

dois componentes para iniciar a transição gel-sol, além de apresentar alta estabilidade em relação a estímulos externos (pH, temperatura etc.) (BODENBERGER *et al.*, 2018). Nesse contexto, os hidrogéis permitem acoplar moléculas biológicas funcionalizadas na sua estrutura, como peptídeos e proteínas, facilitando a administração desses fármacos principalmente em regiões que sofreram algum tipo de lesão cutânea (GAO, W. *et al.*, 2016). Em casos de tratamento de feridas cutâneas, os hidrogéis auxiliam na remoção de tecido morto e promovem a hidratação, cicatrização e proteção da pele, além de aliviar a dor no local da ferida, pois umidifica as terminações nervosas expostas (ZHAO, X. *et al.*, 2017). Alguns relatos já foram encontrados na literatura em relação a utilização de lectinas cicatrizantes em formulações de hidrogel, como é o caso da lectina de *Bauhinia variegata* (REIS *et al.*, 2013), da Frutalina (DE SOUSA *et al.*, 2019) e da Cramoll 1,4 (TAVARES *et al.*, 2012).

A Bvl apresentou um aumento de regeneração nas camadas da pele de camundongos lesionados com feridas excisionais quando incorporada ao Hidroxietilcelulose (hidrogel Natrosol), que é um polímero amorfo, biocompatível e não-tóxico, que tem mostrado grande potencial para a liberação controlada de moléculas bioativas na medicina regenerativa (GAO, J. *et al.*, 2013). Pelo fato de a lectina ser solúvel em água e o Natrosol ser altamente permeável, essa alternativa se torna interessante para o tratamento de lesões cutâneas (REIS *et al.*, 2013). Já a Frutalina foi incorporada ao Galactomano, outro polímero que tem potencial farmacêutico, devido as suas ações antioxidantes e antienvhecimento, na qual a formulação apresentou-se ser eficiente na recuperação total da pele lesionada de camundongos, além de auxiliar na remoção do tecido morto, provando ser um tratamento eficaz, especialmente para feridas infectadas, queimaduras e úlceras relacionadas com doenças (DE SOUSA *et al.*, 2019). Por fim, a Cramoll 1,4 foi acrescida ao polímero Carbopol e se mostrou eficiente no tratamento de queimaduras de segundo grau, auxiliando principalmente na redução da dor (TAVARES *et al.*, 2012). Os hidrogéis são estruturas tridimensionais de reticulação com alto percentual de água que podem ser transferidos do gel para a cicatriz, facilitando a hidratação (TAVARES *et al.*, 2012).

5. Considerações finais.

As feridas originadas por traumas são um dos problemas mais comuns que ocorrem na pele, que geralmente causam a formação de lesões agudas ou crônicas, e se não forem tratados da maneira correta, apresentam como consequência tornar o corpo susceptível a muitas outras infecções e doenças (TABASSUM & HAMDANI, 2014). Contudo, o alto custo voltados às formas de tratamento e medicamentos existentes para esses traumas, impede o seu uso pela maioria dos pacientes portadores de feridas, devido a realidade socioeconômica dos programas de saúde no mundo (ZIELINS *et al.*, 2015). Nesse contexto, as lectinas podem surgir como alternativa eficiente em cuidados de saúde para feridas agudas e crônicas a um custo menor do que os planos de tratamento atuais.

Em síntese, todas as lectinas exploradas nesta revisão apresentam mecanismos envolvidos na cicatrização voltada a feridas cutâneas, demonstrado a partir de experimentos realizados *in vivo*. Como descrito anteriormente, estas proteínas apresentam capacidade de sinalizar células e mediadores inflamatórios responsáveis pela regeneração do tecido epitelial a partir do seu reconhecimento específico a carboidratos presentes na superfície de células (DE SOUSA *et al.*, 2019; KIM, Yeon Jung *et al.*, 2020).

Entretanto, um ponto importante a ser levantado sobre a utilização das lectinas que poderia aumentar ainda mais sua atividade frente à essas lesões cutâneas, seria aprimoramento da sua capacidade de ligação a carboidratos e o reconhecimento dos receptores específicos. Para isso na sua forma nativa, é observado que a oligomerização de domínios conservados e / ou a presença de repetições em *tandem* permitem que as lectinas façam ligações multivalentes, resultando em alta afinidade para o ligante alvo (MONSIGNY; MAYER; ROCHE, 2000). Esse conhecimento permite uma maior liberdade conformacional entre os domínios de reconhecimento à carboidrato (CRDs) e essa modificação estrutural pode resultar em uma melhoria na atividade cicatrizante (MOULAEI *et al.*, 2015). Sendo assim a multiplicação total ou parcial dos CRDs conservados e caracterizados que estejam relacionados na ativação de vias de sinalização celular atuantes no mecanismo cicatrizante, são maneiras interessantes para tentar aumentar a capacidade de ligação a carboidrato. No entanto, até o

momento não existem estudos relacionados à atividade cicatrizante das lectinas apresentadas que indiquem essa abordagem.

Por fim, mais estudos devem ser realizados para comprovar de fato como as lectinas podem atuar no estímulo de vias de sinalização celular envolvidas no processo cicatrizante, por meio de análises de glicoproteínas de superfície celular, possíveis padrões de glicosilação, aprimoramento da sua capacidade de ligação a carboidratos e identificação de receptores celulares específicos.

6. Referências Bibliográficas

ALENCAR, Veruska B.M. *et al.* Pro-inflammatory effect of *Arum maculatum* lectin and role of resident cells. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, [s. l.], v. 37, n. 9, p. 1805–1814, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.02.027>

ALMONDES, Franlayde de Moura Evangelista *et al.* Perfil Sociodemográfico-Clinico E De Lesões Cutâneas De Internados No Programa Melhor Em Casa / Sociodemographic-Clinical Profile and Cutaneous Injuries of Internally in the Best At Home Program. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 6, n. 10, p. 80049–80064, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-434>

AMBROSI, Moira; CAMERON, Neil R.; DAVIS, Benjamin G. Lectins: Tools for the molecular understanding of the glycode. **Organic and Biomolecular Chemistry**, [s. l.], v. 3, n. 9, p. 1593–1608, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/b414350g>

AMIT, M. *et al.* Human Feeder Layers for Human Embryonic Stem Cells1. **Biology of Reproduction**, [s. l.], v. 68, n. 6, p. 2150–2156, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.012583>

ANDRADE, Cesar A.S. *et al.* Antitumor activity of *Cratylia mollis* lectin encapsulated into liposomes. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 278, n. 2, p. 435–445, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.03.028>

ARNAUD, Julie; AUDFRAY, Aymeric; IMBERTY, Anne. Binding sugars: From natural lectins to synthetic receptors and engineered neolectins. **Chemical Society Reviews**, [s. l.], v. 42, n. 11, p. 4798–4813, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c2cs35435g>

BADIU, Diana; VASILE, Monica; TERENCE, Ovidiu. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. **Wound Healing: Process, Phases and Promoting**, [s. l.], p. 73–93, 2011.

BALBINO, Carlos Aberto; PEREIRA, Leonardo Madeira; CURI, Rui. Mecanismos envolvidos na cicatrização: Uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências**

Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 27–51, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1516-93322005000100004>

BODENBERGER, Nicholas *et al.* Lectin-Functionalized Composite Hydrogels for “capture-and-Killing” of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Biomacromolecules**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. 2472–2482, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00089>

BOYD, W. C; SHAPLEIGH, E. Specific Precipitating Activity of Plant Agglutinins (Lectins) I Geology and Coal Resources of the Cen- tralia-Chehalis District , Lewis and Thurston Counties , Washington. **Science**, [s. l.], v. 119, n. 3091, p. 1954, 1954.

BRUSTEIN, V. P. *et al.* A novel antimicrobial lectin from *Eugenia malaccensis* that stimulates cutaneous healing in mice model. **Inflammopharmacology**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 315–322, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10787-011-0113-5>

BUYEL, J F. Plants as sources of natural and recombinant anti-cancer agents. **Biotechnology Advances**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 506–520, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.02.002>

CAGLIARI, Rafael; KREMER, Frederico Schmitt; PINTO, Luciano da Silva. Bauhinia lectins: Biochemical properties and biotechnological applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 119, p. 811–820, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.07.156>

CARNEIRO, Romulo F. *et al.* Elucidation of the primary structure and molecular modeling of *Parkia pendula* lectin and in vitro evaluation of the leishmanicidal activity. **Process Biochemistry**, [s. l.], v. 101, n. November, p. 1–10, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.11.004>

CASSANDRA, Luana *et al.* Lectins , Interconnecting Proteins with Biotechnological / Pharmacological and Therapeutic Applications. [s. l.], v. 2017, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/1594074>

CELL LINES SERVICE. HaCaT. Disponível em <http://www.clsgmbh.de/artikeldet.php?sprachnrs=2&sid=2bv11t49lt2e4s5msp8>

t7isho1&proid=800>

CHAHUD, Fernando *et al.* The lectin KM+ induces corneal epithelial wound healing in rabbits. **International Journal of Experimental Pathology**, [s. l.], v. 90, n. 2, p. 166–173, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2008.00626.x>

COLTRI, Kely C. *et al.* Therapeutic administration of KM+ lectin protects mice against *Paracoccidioides brasiliensis* infection via interleukin-12 production in a toll-like receptor 2-dependent mechanism. **American Journal of Pathology**, [s. l.], v. 173, n. 2, p. 423–432, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.080126>

CORIOLANO, Marília Cavalcanti *et al.* Parkia pendula seed lectin: Potential use to treat cutaneous wounds in healthy and immunocompromised mice. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, [s. l.], v. 172, n. 5, p. 2682–2693, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12010-013-0692-2>

CORREIA, Maria T.S.; COELHO, Luana C.B.B. Purification of a glucose/mannose specific lectin, isoform 1, from seeds of *Cratylia mollis* Mart. (Camaratu Bean). **Applied Biochemistry and Biotechnology**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 261–273, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02786865>

CRAIK, David J. *et al.* The Future of Peptide-based Drugs. **Chemical Biology and Drug Design**, [s. l.], v. 81, n. 1, p. 136–147, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cbdd.12055>

CROVETTI, Giovanni *et al.* Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. **Transfusion and Apheresis Science**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 145–151, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2004.01.004>

DAMME, Els J. M. Van *et al.* Plant Lectins: A Composite of Several Distinct Families of Structurally and Evolutionary Related Proteins with Diverse Biological Roles. **Critical Reviews in Plant Sciences**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 575–692, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07352689891304276>

DAWID-PAC, Renata. Medicinal plants used in treatment of inflammatory skin diseases. **Postepy Dermatologii i Alergologii**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 170–177, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.35620>

DE MENDONÇA, Ricardo José; COUTINHO-NETTO, Joaquim. Aspectos celulares da cicatrização. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s. l.], v. 84, n. 3, p. 257–262, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000300007>

DE OLIVEIRA FIGUEIROA, Evelyne *et al.* Lectin-Carbohydrate Interactions: Implications for the Development of New Anticancer Agents. **Current Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 24, n. 34, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170523110400>

DE SOUSA, Felipe Domingos *et al.* Hydrogel and membrane scaffold formulations of Frutalin (breadfruit lectin) within a polysaccharide galactomannan matrix have potential for wound healing. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 121, p. 429–442, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.050>

DIAS, A. S. F. **Lectina da esponja marinha *Tedania ignis*: purificação, caracterização e interação com leishmanias**. 2006. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, 2006.

DIEGELMANN, Robert F.; EVANS, Melissa C. Departments of Biochemistry, Anatomy, Emergency Medicine and Virginia Commonwealth University, Richmond Virginia. **Frontiers in Bioscience**, [s. l.], n. 4, p. 283–289, 2004.

DOS SANTOS, Marinalva Cardoso *et al.* Elucidating Bauhinia variegata lectin/phosphatidylcholine interactions in lectin-containing liposomes. **Journal of Colloid and Interface Science**, [s. l.], v. 519, p. 232–241, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.02.028>

DUBOIS, Bénédicte *et al.* Regulation of gelatinase B (MMP-9) in leukocytes by plant lectins. **FEBS Letters**, [s. l.], v. 427, n. 2, p. 275–278, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)00449-9](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)00449-9)

DZIARSKI, Roman; GUPTA, Dipika. Role of MD-2 in TLR2- and TLR4-mediated recognition of Gram-negative and Gram-positive bacteria and activation of chemokine genes. **Journal of Endotoxin Research**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. 401–405, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/09680519000060050101>

FREED, D. L.J. Lectins. **British Medical Journal (Clinical research ed.)**, [s. l.],

v. 290, n. 6468, p. 584–586, 1985. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.290.6468.584>

GABOR, Franz *et al.* The lectin-cell interaction and its implications to intestinal lectin-mediated drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 56, n. 4, p. 459–480, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.015>

GANIKO, Luciane *et al.* Lectin KM +-induced neutrophil haptotaxis involves binding to laminin. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, [s. l.], v. 1721, n. 1–3, p. 152–163, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2004.10.012>

GAO, Jie *et al.* Enzyme-controllable delivery of nitric oxide from a molecular hydrogel. **Chemical communications (Cambridge, England)**, England, v. 49, n. 80, p. 9173–9175, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c3cc45666h>

GAO, Weiwei *et al.* Nanoparticle-Hydrogel: A Hybrid Biomaterial System for Localized Drug Delivery. **Annals of Biomedical Engineering**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 2049–2061, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10439-016-1583-9>

GONZAGA, Luiz *et al.* Effect of the Lectin of *Bauhinia variegata* and Its Recombinant Isoform on Surgically Induced Skin Wounds in a Murine Model. [s. l.], n.16, p. 9298–9315, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules16119298>

GUEST, Julian F. *et al.* Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. **BMJ Open**, [s. l.], v. 5, n. 12, p. 1–9, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009283>

HAMELRYCK, Thomas W *et al.* The Crystallographic Structure of Phytohemagglutinin-L *. [s. l.], v. 271, n. 34, p. 20479–20485, 1996.

HAN, George; CEILLEY, Roger. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. **Advances in Therapy**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 599–610, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0478-y>

HE, Chuan Hua *et al.* N-glycosylation regulates chitinase 3-like-1 and IL-13 ligand binding to IL-13 receptor α 2. **American Journal of Respiratory Cell and**

Molecular Biology, [s. l.], v. 63, n. 3, p. 386–395, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0446OC>

HECKER, Louise *et al.* NADPH oxidase-4 mediates myofibroblast activation and fibrogenic responses to lung injury. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 15, n. 9, p. 1077–1081, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nm.2005>

HENDRICKSON, O D; ZHERDEV, A V. Analytical applications of lectins. [s. l.], v. 8347, n. January, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1422965>

HSIEH, S. H. *et al.* Galectin-1, a novel ligand of neuropilin-1, activates VEGFR-2 signaling and modulates the migration of vascular endothelial cells. **Oncogene**, [s. l.], v. 27, n. 26, p. 3746–3753, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1211029>

HURLOW, J.; BOWLER, P. G. Potential implications of biofilm in chronic wounds: A case series. **Journal of Wound Care**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 109–119, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.12968/jowc.2012.21.3.109>

INGALE, A. G.; HIVRALE, A. U. Plant as a plenteous reserve of lectin. **Plant Signaling and Behavior**, [s. l.], v. 8, n. 12, p. 37–41, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/psb.26595>

JAIN, Shelly *et al.* Role of GSK-3 β in Regulation of Canonical Wnt/ β -catenin Signaling and PI3-K/Akt Oncogenic Pathway in Colon Cancer. **Cancer Investigation**, [s. l.], v. 35, n. 7, p. 473–483, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07357907.2017.1337783>

JAMES, Garth A. *et al.* Biofilms in chronic wounds. **Wound Repair and Regeneration**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 37–44, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x>

JIANG, Shu Ye; MA, Zhigang; RAMACHANDRAN, Srinivasan. Evolutionary history and stress regulation of the lectin superfamily in higher plants. **BMC Evolutionary Biology**, [s. l.], v. 10, n. 1, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-79>

JOHANSEN, Claus. Generation and culturing of primary human keratinocytes

from adult skin. **Journal of Visualized Experiments**, [s. l.], v. 2017, n. 130, p. 1–5, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3791/56863>

KAWAI, Taro; AKIRA, Shizuo. TLR signaling. **Seminars in Immunology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 24–32, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.12.004>

KENNEDY, J. F. *et al.* Lectins, versatile proteins of recognition: a review. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 219–230, 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0144-8617\(94\)00091-7](https://doi.org/10.1016/0144-8617(94)00091-7)

KESIK-BRODACKA, Malgorzata. Progress in biopharmaceutical development. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, [s. l.], v. 65, n. 3, p. 306–322, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bab.1617>

KIM, Yeon J. *et al.* Topical application of the lectin Artin M accelerates wound healing in rat oral mucosa by enhancing TGF- β and VEGF production. **Wound Repair and Regeneration**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 456–463, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/wrr.12041>

KIM, Yeon Jung *et al.* Topical application of lectin Artin M improves wound healing in defects created in the palatal mucosa: an in vivo study in dogs. **Odontology**, [s. l.], v. 108, n. 4, p. 560–568, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00495-y>

KIOI, Mitomu *et al.* N-linked glycosylation of IL-13R α 2 is essential for optimal IL-13 inhibitory activity. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 20, n. 13, p. 2378–2380, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1096/fj.06-5995fje>

KUONEN, R. *et al.* Effects of lipophilic extract of *Viscum album* L. and oleanolic acid on migratory activity of NIH/3T3 fibroblasts and on HaCat keratinocytes. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 2013, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/718105>

LAGARDA-DIAZ, Irlanda; GUZMAN-PARTIDA, Ana Maria; VAZQUEZ-MORENO, Luz. Legume lectins: Proteins with diverse applications. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 1–18, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms18061242>

LAM, Sze Kwan; NG, Tzi Bun. Lectins: Production and practical applications. **Applied Microbiology and Biotechnology**, [s. l.], v. 89, n. 1, p. 45–55, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2892-9>

LENTINI, Karen; POLIVINELI, Flavio; FINARDI, Filho. As Múltiplas Funções das Lectinas Vegetais / The Multiple Functions of Plant Lectins. **J. Brazilian Soc. Food Nutr.**, [s. l.], v. 24, p. 135–156, 2002.

LI, Bin; WANG, James H.C. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing: Force generation and measurement. **Journal of Tissue Viability**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 108–120, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2009.11.004>

LI, Jin Xia *et al.* Gadolinium-containing bioparticles as an active entity to promote cell cycle progression in mouse embryo fibroblast NIH3T3 cells. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 547–557, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00775-010-0622-5>

LIN, Yueh Te *et al.* Galectin-1 accelerates wound healing by regulating the neuropilin-1/Smad3/NOX4 pathway and ROS production in myofibroblasts. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 135, n. 1, p. 258–268, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.288>

LIU, Bo; BIAN, He jiao; BAO, Jin ku. Plant lectins: Potential antineoplastic drugs from bench to clinic. **Cancer Letters**, [s. l.], v. 287, n. 1, p. 1–12, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.05.013>

LO, Zhiwen J. *et al.* Clinical and economic burden of wound care in the tropics: a 5-year institutional population health review. **International Wound Journal**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 790–803, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iwj.13333>

LORIS, Remy. Principles of structures of animal and plant lectins. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, [s. l.], v. 1572, n. 2–3, p. 198–208, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(02\)00309-4](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(02)00309-4)

LU, Yong Chen; YEH, Wen Chen; OHASHI, Pamela S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. **Cytokine**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 145–151, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.01.006>

MELO, Cristiane Moutinho Lagos De *et al.* Healing activity induced by Cramoll

1,4 lectin in healthy and immunocompromised mice. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 408, n. 1–2, p. 113–119, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.02.011>

MISHRA, Abtar *et al.* Structure-function and application of plant lectins in disease biology and immunity. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 134, n. September, p. 110827, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110827>

MITRAGOTRI, Samir; BURKE, Paul A.; LANGER, Robert. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: Formulation and delivery strategies. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 655–672, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd4363>

MØLLER-KRISTENSEN, Mette *et al.* Burn injury reveals altered phenotype in mannan-binding lectin-deficient mice. **The Journal of investigative dermatology**, [s. l.], v. 127, n. 6, p. 1524–1531, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700748>

MONSIGNY, M.; MAYER, R.; ROCHE, A. C. Sugar-lectin interactions: Sugar clusters, lectin multivalency and avidity. **Carbohydrate Letters**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 35–52, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chin.200106266>

MOREIRA, Renato A. *et al.* Isolation and partial characterization of a lectin from *Artocarpus incisa* L. seeds. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 47, n. 7, p. 1183–1188, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00753-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00753-X)

MORENO, A. N. *et al.* Mast cell degranulation induced by lectins: Effect on neutrophil recruitment. **International Archives of Allergy and Immunology**, [s. l.], v. 132, n. 3, p. 221–230, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000074303>

MOULAEI, Tinoush *et al.* Griffithsin tandemers: Flexible and potent lectin inhibitors of the human immunodeficiency virus. **Retrovirology**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–14, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12977-014-0127-3>

MURPHY, K.; WEAVER, C. *Janeway's Immunobiology*. 9.ed. Nova York: Garland Science, 2017.

NAGASE, Hideaki; VISSE, Robert; MURPHY, Gillian. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. **Cardiovascular Research**, [s. l.], v. 69, n. 3, p. 562–573, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>

NAUTA, A.; GURTNER, G. C.; LONGAKER, M. T. Wound healing and regenerative strategies. **Oral Diseases**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 541–549, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01787.x>

NAVÉ, Barbara T. *et al.* Mammalian target of rapamycin is a direct target for protein kinase B: Identification of a convergence point for opposing effects of insulin and amino-acid deficiency on protein translation. **Biochemical Journal**, [s. l.], v. 344, n. 2, p. 427–431, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3440427>

OMAR, Amin *et al.* Microbial Biofilms and Chronic Wounds. **Microorganisms**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 9, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms5010009>

PEREIRA-DA-SILVA, Gabriela *et al.* Neutrophil activation induced by the lectin KM+ involves binding to CXCR2. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, [s. l.], v. 1760, n. 1, p. 86–94, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2005.09.011>

PEUMANS, Willy J. *et al.* Fruit-specific lectins from banana and plantain. **Planta**, [s. l.], v. 211, n. 4, p. 546–554, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s004250000307>

PINTO, Luciano S *et al.* Purification and molecular cloning of a new galactose-specific lectin from Bauhinia variegata seeds. **Journal of Biosciences**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 355–363, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12038-008-0055-2>

PINTO, Silva *et al.* International Journal of Biological Macromolecules Heterologous expression and characterization of a new galactose-binding lectin from Bauhinia forficata with antiproliferative activity. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 128, p. 877–884, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.090>

POL-FACHIN, Laercio. Insights into the effects of glycosylation and the monosaccharide-binding activity of the plant lectin CrataBL. **Glycoconjugate Journal**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 515–522, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10719-017-9766-7>

REIS, L.B.; RIZZI, C.; BIDONE, J.; FONSECA, A.F.; MAIDANA, M.; PINTO, L.S. Efeito da lectina extraída de *Bauhinia variegata* incorporada ao hidrogel natrosol na cicatrização in vivo. **Congresso de Iniciação Científica 2013**. Universidade Federal de Pelotas

REN, Sen *et al.* Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT and ERK signaling pathways. **Stem Cell Research and Therapy**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1–14, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1152-x>

RHETT, J. Matthew *et al.* Novel therapies for scar reduction and regenerative healing of skin wounds. **Trends in Biotechnology**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 173–180, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2007.12.007>

ROSA, José César *et al.* KM+, a mannose-binding lectin from artocarpus integrifolia: Amino acid sequence, predicted tertiary structure, carbohydrate recognition, and analysis of the β -prism fold. **Protein Science**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 13–24, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1110/ps.8.1.13>

ROSENFELD, Rakefet *et al.* A lectin array-based methodology for the analysis of protein glycosylation. **Journal of Biochemical and Biophysical Methods**, [s. l.], v. 70, n. 3, p. 415–426, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jbbm.2006.09.008>

RÜDIGER, Harold; GABIUS, Hans J. Plant lectins: Occurrence, biochemistry, functions and applications. **Glycoconjugate Journal**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 589–613, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/A:1020687518999>

SANSONE, Ana Claudia Miranda Brito *et al.* Oral administration of banana lectin modulates cytokine profile and abundance of T-cell populations in mice. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 89, p. 19–24, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.049>

SANTOS, A. F.S. *et al.* Lectins: Function, structure, biological properties and

potential applications. **Current Topics in Peptide and Protein Research**, [s. l.], v. 15, n. December 2014, p. 41–62, 2014.

SELL, Ana Maria; DA COSTA, Celso Paulino. Effects of plant lectins on in vitro fibroblast proliferation. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 349–354, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-89132003000300006>

SEN, Chandan K. *et al.* Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy: PERSPECTIVE ARTICLE. **Wound Repair and Regeneration**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 763–771, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x>

SEO, Ga Young *et al.* TMF and glycerin act synergistically on keratinocytes and fibroblasts to promote wound healing and anti-scarring activity. **Experimental & Molecular Medicine**, [s. l.], v. 49, n. 3, p. e302, 2017a. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/emm.2016.167>

SEO, Ga Young *et al.* TMF and glycerin act synergistically on keratinocytes and fibroblasts to promote wound healing and antiscarring activity. **Experimental and Molecular Medicine**, [s. l.], v. 49, n. 3, p. e302-13, 2017b. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/emm.2016.167>

SHEETS, Anthony R. *et al.* Matrix- and plasma-derived peptides promote tissue-specific injury responses and wound healing in diabetic swine. **Journal of Translational Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–13, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0946-1>

SHEPHARD, Pierre *et al.* Dissecting the roles of endothelin, TGF- β and GM-CSF on myofibroblast differentiation by keratinocytes. **Thrombosis and Haemostasis**, [s. l.], v. 92, n. 2, p. 262–274, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1160/th03-11-0669>

SILVA, Helton C. *et al.* BUL: A novel lectin from *Bauhinia unguolata* L. seeds with fungistatic and antiproliferative activities. **Process Biochemistry**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 203–209, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2013.10.020>

SINGER, A J; CLARK, R A. Cutaneous wound healing. **The New England**

Journal of Medicine, United States, v. 341, n. 10, p. 738–746, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411006>

TABASSUM, Nahida; HAMDANI, Mariya. Plants used to treat skin diseases. **Pharmacognosy Reviews**, [s. l.], v. 8, n. 15, p. 52–60, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.125531>

TAVARES, Santos *et al.* Topical Application Effect of the Isolectin Hydrogel (Cramoll 1 , 4) on Second-Degree Burns: Experimental Model. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, [s. l.], v. 2012, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/184538>

TAZIMA, Maria De Fatima G.S.; DE ANDRADE VICENTE, Yvone A.Morais V.; MORIYA, Takachi. Biologia da ferida e cicatrização. **Medicina**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 255–260, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v41i3p259-264>

TOEGEL, S. *et al.* Lectin binding studies on C-28/I2 and T/C-28a2 chondrocytes provide a basis for new tissue engineering and drug delivery perspectives in cartilage research. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 117, n. 1, p. 121–129, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.10.004>

TOKER, Alex. Akt signaling: a damaging interaction makes good. **Trends in Biochemical Sciences**, [s. l.], v. 33, n. 8, p. 356–359, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2008.05.003>

VAN DAMME, Els J.M. Lectins as tools to select for glycosylated proteins. **Methods in Molecular Biology**, [s. l.], v. 753, p. 289–297, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-61779-148-2_19

VAN DAMME, Els J.M.; LANNOO, Nausicaa; PEUMANS, Willy J. Chapter 3 Plant Lectins. **Advances in Botanical Research**, [s. l.], v. 48, n. 08, p. 107–209, 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0065-2296\(08\)00403-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2296(08)00403-5)

VANDENBORRE, Gianni; SMAGGHE, Guy; VAN DAMME, Els J.M. Plant lectins as defense proteins against phytophagous insects. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 72, n. 13, p. 1538–1550, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.02.024>

WAIKEL, Rebekah L. *et al.* Deregulated expression of c-Myc depletes epidermal stem cells. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 165–168, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/88889>

WANG, Zhe *et al.* Coculture with human fetal epidermal keratinocytes promotes proliferation and migration of human fetal and adult dermal fibroblasts. **Molecular Medicine Reports**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 1105–1110, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2798>

WERNER, Sabine; KRIEG, Thomas; SMOLA, Hans. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 127, n. 5, p. 998–1008, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700786>

WIDMALM, Göran. A perspective on the primary and three-dimensional structures of carbohydrates. **Carbohydrate Research**, [s. l.], v. 378, n. February, p. 123–132, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carres.2013.02.005>

WIJETUNGE, Sashini S. *et al.* Lectin-Conjugated Liposomes as Biocompatible, Bioadhesive Drug Carriers for the Management of Oral Ulcerative Lesions. **ACS Applied Bio Materials**, [s. l.], v. 1, n. 5, p. 1487–1495, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsabm.8b00425>

WOLCOTT, R. D. *et al.* Chronic wounds and the medical biofilm paradigm. **Journal of Wound Care**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 45–53, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.12968/jowc.2010.19.2.46966>

WU, Albert M. *et al.* Lectins as tools in glycoconjugate research. **Glycoconjugate Journal**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 899–913, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10719-008-9119-7>

XIAO, Weirong *et al.* Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. **Bioscience Reports**, [s. l.], v. 37, n. 6, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/BSR20170658>

YANG, Hsin Ling *et al.* Lucidone Promotes the Cutaneous Wound Healing Process via Activation of the PI3K/AKT, Wnt/ β -catenin and NF- κ B Signaling Pathways. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**, [s. l.],

v. 1864, n. 1, p. 151–168, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.10.021>

ZANETTI, G.D. Lectinas dos Rizomas de *Arundo donax* L.: Purificação, Caracterização, Propriedades, Imuno-histoquímica e separação das isoformas. **Tese (Doutorado em Ciências Biológicas - Botânica)** - Programa de Pós-Graduação em Botânica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.

ZHAO, Jiajia *et al.* The effects of cytokines in adipose stem cell-conditioned medium on the migration and proliferation of skin fibroblasts in vitro. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2013, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/578479>

ZHAO, Xin *et al.* Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing. **Biomaterials**, [s. l.], v. 122, p. 34–47, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.01.011>

ZIELINS, Elizabeth R. *et al.* Emerging drugs for the treatment of wound healing. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 235–246, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1517/14728214.2015.1018176>