



IMPLICAÇÕES NA UTILIZAÇÃO DE LECTINAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO

Betsy Dantas de Medeiros¹; Anderson dos Santos Ramos²; Vitória da Silva Barbosa³; Geilza Carla de Lima Silva⁴

¹ *Graduanda em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: betsydantas@hotmail.com*

² *Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: andersongemios@hotmail.com*

³ *Graduanda em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: vitoria21barbosa@gmail.com*

⁴ *Mestranda em Biologia Aplicada à Saúde, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). E-mail: geilza_55@yahoo.com.br*

Resumo: O câncer é uma patologia que resulta do acúmulo de alterações moleculares à nível genético e epigenético, que conduzem as células a um fenótipo proliferativo, metastático e resistente. Assim, há uma incessante busca por novas estratégias terapêuticas que controlem a doença do ponto de vista clínico. Nesse cenário, as lectinas – proteínas capazes de reconhecer frações de carboidratos ou glicoconjugados e ligar-se a estes de maneira reversível - mostram-se como agente promissores para a cancerologia, uma vez que, estas apresentam citotoxicidade, bem como capacidade de ativar mecanismos apoptóticos nas células tumorais. Nessa perspectiva, o presente estudo objetivou abordar, através de uma revisão sistemática de literatura, as principais aplicações terapêuticas das lectinas como agentes ativos no tratamento do câncer. A revisão da literatura foi realizada utilizando artigos científicos das bases de dados eletrônicas SciELO, NCBI, MDPI e SCIENCE DIRECT, durante o período de janeiro a abril de 2017, através de uma combinação específica de palavras-chaves. Como critérios, optou-se por selecionar artigos no idioma inglês, com delineamento descritivo e/ou experimental e com ano de publicação entre 2010-2017. Nos estudos analisados, lectinas provenientes de diversos organismos apresentaram atividade antitumoral em experimentos *in vitro*, principalmente por meio da ativação da via apoptótica mitocondrial (intrínseca) e consequente ativação de caspases específicas. Além disso, as lectinas analisadas obtiveram resultados satisfatórios para mais de uma linhagem celular cancerígena, o que demonstra seu amplo espectro de atuação. Contudo, são necessários mais estudos com outros modelos experimentais mais próximos da realidade fisiológica humana, para assim consolidar a atividade dessas moléculas como potencial terapêutico para o câncer.

Palavras-chave: Lectinas, Câncer, Atividade antitumoral, Apoptose intrínseca, Linhagem celular.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um processo microevolutivo, resultado de alterações à nível genético e epigenético, onde diferentes perfis celulares e moleculares são selecionados pelo microambiente tumoral, seja em aspectos físicos, químicos ou biológicos. Sendo assim, há uma grande heterogeneidade tanto entre diferentes tumores, quanto em um mesmo tumor (POSADA, 2015).

Devido a essa heterogeneidade, o tratamento do câncer ainda é repleto de limitações. A quimioterapia citotóxica, uma das principais formas de tratamento, além de bastante agressiva, é limitada pela resistência das células aos



fármacos, além de causar muitos efeitos colaterais adversos. Assim, tumores são altamente adaptáveis, pois podem ativar rotas de sinalização de resistência bem como inativação da cascata de sinalização de morte, conduzindo à resistência ao tratamento (HOLOHAN et al., 2013). Existe, dessa maneira, a necessidade de desenvolver novas estratégias terapêuticas que sejam mais seletivas quanto aos seus respectivos alvos, poupando as células saudáveis da exposição a esses fármacos.

Diante desta problemática, a busca por biomoléculas viáveis na terapia do câncer vem se tornando um alvo promissor no âmbito da biotecnologia. Nesse cenário, as proteínas de ligação específica a carboidratos tem um importante papel terapêutico e biotecnológico. Sendo proteínas de origem não imune, ao contrário dos anticorpos, as lectinas são capazes de reconhecer frações de carboidratos ou glicoconjugados e ligar-se de maneira reversível, com grande especificidade e sem alterações na estrutura covalente de nenhuma de suas ligações (HUSKENS, 2012). Tais biomoléculas podem conter dois ou mais sítios de ligação ao glicídio, podendo aglutinar células e precipitar conjugados de hidratos de carbono complexos (GOLDSTEIN, 1986 apud MODY et al, 1995). A interação das lectinas com carboidratos específicos pode ser explicada de modo semelhante à interação entre antígeno e anticorpo ou do substrato e da enzima (MINKO, 2004).

As lectinas estão distribuídas amplamente na natureza, sendo encontradas em quase todos os organismos vivos, desde microorganismos, até animais vertebrados e invertebrados e plantas (LAM, 2011). Além disso, estão envolvidas em diversos processos biológicos, como comunicação célula-célula, indução de apoptose, diferenciação, segmentação de células, além do reconhecimento e ligação aos carboidratos (HUSKENS, 2012), como indicado pela ampliação do volume de dados relativos a elas (MODY et al, 1995).

Essas moléculas estão sendo exploradas por possuírem atividade antitumoral, via morte celular programada, que é um mecanismo celular intrínseco para eliminar células prejudiciais e manter a homeostase, incluindo apoptose e autofagia (LI et al., 2009). Para tal, as lectinas são geralmente internalizadas por endocitose, e atuam por meio da inativação de ribossomos de células tumorais, onde se ligam a domínios contendo açúcares de alguns receptores de tais células (FU et al, 2011).

Diante desse contexto, se faz necessário compreender as propriedades antitumorais das lectinas já caracterizadas no meio científico e explorar esse seu potencial biológico. Dessa forma, o presente estudo objetivou abordar, através de uma revisão sistemática de literatura, as principais aplicações terapêuticas das lectinas como agentes ativos no tratamento do



câncer.

2. METODOLOGIA

O presente artigo é fruto de uma revisão de literatura sistemática, sendo esta uma síntese rígida e rigorosa de todas as pesquisas relacionadas com um assunto específico sobre determinado tema, utilizando como fonte de dados à literatura, selecionando publicações importantes que se adequam ao tema (GALVÃO et al., 2004).

A revisão da literatura foi realizada utilizando artigos científicos das bases de dados eletrônicas SciELO, NCBI, MDPI e SCIENCE DIRECT, sendo esta escolha justificada pelo fato de que nessas bases encontram-se um grande número de revistas indexadas da área de cancerologia, biologia molecular e bioquímica. A busca bibliográfica foi realizada no período de janeiro a abril de 2017. A combinação de palavras-chaves utilizadas no levantamento bibliográfico foram “*Lectins*”, “*Antitumor properties*”, “*Apoptosis*” e “*Cancer treatment*”. Além disso, optou-se por selecionar artigos no idioma inglês, com delineamento descritivo e/ou experimental, com ano de publicação entre o período de 2010-2017.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Lectinas e suas propriedades antitumorais

As lectinas são encontradas em abundância em sementes de leguminosas. A lectina de ligação à glucosamina de feijão branco, purificada da semente de *Phaseolus vulgaris* cv (WKBL), possui efeitos anti-proliferativos e apoptóticos contra as células tumorais (Tabela 1). O tratamento com WKBL inibiu com sucesso a proliferação de células HONE1, linhagem celular de tumor epitelial, células HepG2, linhagem celular de câncer de fígado humano, e células MCF7, linhagem celular de câncer de mama. Segundo Chan (2016), verificou-se também que esta lectina induz a ativação de Caspase-3, 8 e 9, proteases envolvidas no mecanismo de apoptose celular. Lectinas de *Phaseolus vulgaris* (PHA-L) são citotóxicas para a linhagem celular de câncer do cólon humano CCL-220 em 48 horas de incubação, como observado por Ghazarian (2011).

A Concanavalina A (ConA), obtida da espécie *Canavalia ensiformis*, possui atividades indutoras de apoptose intrínseca, ou seja, mediada pela via mitocondrial (FU et al, 2011). Sugeriu-se que após a administração desta, as células A375 do melanoma humano e as células tumorais HepG2 de fígado humano poderiam sofrer apoptose intrínseca, com liberação do citocromo C e respectiva ativação das caspases 9/3 (LIU et al, 2010a; FU et al, 2011). Outra



lectina de leguminosa de *Phaseolus coccineus* L. induziu a apoptose dependente de caspase em fibroblastos L929 (CHEN et al, 2009).

Um estudo realizado por Deepa (2012), usando uma lectina isolada de folhas de amoreira, *Morus alba*, a lectina anti-proliferativa (MLL), investigou o mecanismo de indução de apoptose em linhagens celulares de câncer de mama humano (MCF-7) e nas células de câncer do cólon (HCT-15). Foi possível observar um aumento significativo na atividade da caspase-3 nessas células quando tratadas com MLL. Foi utilizada a técnica de citometria de fluxo para analisar a fase em que houve a interrupção do ciclo celular, onde se observou que esta ocorreu na fase G2-M e subsequente apoptose.

Foi observado por Silva et al. (2014) que a lectina do vegetal *Bauhinia forficata* (BfL) inibiu a viabilidade da linhagem celular MCF7 de câncer de mama, através da inibição de caspase-9, causando a fragmentação do DNA e consequente parada do ciclo celular na fase G2/M, indicando que BfL desencadeia morte celular com inibição de caspase-9.

No estudo realizado com a lectina do vegetal *Polygonatum odoratum* (POL), verificou-se que esta pode induzir apoptose e autofagia em células tumorais MCF-7 humanas, pela via Ras-Raf-MEK-ERK mediada por EGFR, além de realizar esse processo também por via mitocondrial (OUYANG, 2014). Outro estudo, realizado por Wu et al (2016), demonstrou que a POL pode induzir a apoptose e autofagia por regulação dos microRNAs 1290 e 15a-3p em células de adenocarcinoma de pulmão humano A549, nas quais o miR-15a-3p foi regulado positivamente com a POL culminando em apoptose e autofagia destas células e a regulação negativa miR-1290 pode amplificar a apoptose induzida por POL em células A549.

As lectinas de visco (MLs) possuem mecanismos anti-proliferativos, sendo lectinas antitumorais citotóxicas potentes e indutores de apoptose - que exercem estes efeitos por inibição da síntese proteica com alta eficácia - em várias células cancerosas como células de leucemia linfoblástica aguda, células de hepatocarcinoma, células de câncer do pulmão A549 (HOESSLI e AHMAD, 2008; FU et al., 2011, GHAZARIAN, 2011).

A lectina do vegetal *Polygonatum cyrtonema* (PCL) possui atividades antitumorais em células HeLa, MCF-7 de câncer de mama, A375 de melanoma e fibroblastos L929 (LIU et al, 2010b; WANG et al, 2011).

A Lectina ABL, de *Agaricus bisporus*, possui efeitos antiproliferativos em linhagens celulares de câncer colorretal humano HT29 e de câncer de mama humano MCF-7. Por sua vez, a AAL, lectina de *Agrocybe aegerita*, tem efeitos nas linhagens celulares de câncer do cólon SW-480, de câncer gástrico SCG-7901 e BGC-823, bem como de leucemia



promielocítica HL-60. A lectina isolada de *Armillaria luteo-virens* inibiu a proliferação da linhagem celular leucêmica MBL2 (SINGH, 2016).

A lectina KL-15, de *Boletopsis leucomelas*, induziu apoptose em células de linfoma de monócitos leucêmicos humanos (U937) (Tabela 1). A BEL, do fungo *Boletus edulis*, desempenhou efeitos antiproliferativos em linhagens HT29, HepG2 e MCF-7. A HEA, isolada a partir de corpos de frutificação secos de *Hericium erinaceum*, inibiu a proliferação de células tumorais HepG2 e MCF-7. A LFL, de *Lactarius flavidulus*, inibiu a proliferação de HepG2 e L1210, de leucemia linfocítica, ainda segundo a tabela feita por Singh (2016). Lectinas isoladas da hemolinfa de *Gluttonous beatus*, um milípede, foram purificadas para descobrir os efeitos citotóxicos *in vitro* em células de câncer de mama humanas (MCF-7). Segundo Ponraj (2016), essas lectinas, podem induzir a apoptose através da ativação da caspase-3. A apoptose é um mecanismo importante no controle da proliferação celular como parte do desenvolvimento normal. Assim, a lectina é uma forte candidata para o tratamento de câncer de mama, apesar de ainda serem necessários diversos estudos, visto que os que já foram desenvolvidos restringem-se a testes *in vitro*.

Tabela 1 - Lista das principais lectinas mencionadas nesta revisão, incluindo as espécies de organismos pelas quais foram obtidas e ainda alguns dos mecanismos efetores conhecidos envolvidos na atividade antitumoral.

Lectina	Fonte	Linhagem celular tumoral afetada	Mecanismo efector	Referência
BfL	<i>Bauhinia forficata</i>	MCF-7	Inibição da caspase-9	Silva et al, 2014
ConA	<i>Canavalia ensiformis</i>	A375 (melanoma), HepG2	Via mitocondrial Ativação da Caspase 9 e 3	LIU et al, 2010a FU et al, 2011
MLL	<i>Morus alba L.</i> ,	MCF-7 e HCT-15 (câncer de cólon)	Ativação da caspase-3	DEEPA, 2012
MLs	<i>Mistletoe</i>	A549 (câncer do pulmão), leucemia linfoblástica aguda, hepatocarcinoma.	Inibição da síntese proteica.	FU et al., 2011 GHAZARIAN, 2011



POL	<i>Polygonatum odoratum</i>	MCF-7 e A549	Via Ras-Raf-MEK-ERK; Via mitocondrial; e regulação de MiRNA.	OUYANG, 2014 WU, 2016
WKBL	<i>Phaseolus vulgaris cv</i>	HONE1 (tumor epitelial), HepG2 e MCF-7	Induz a ativação de Caspase-3, 8 e 9	CHAN, 2016
PCL	<i>Polygonatum cyrtonema</i>	HeLa, MCF-7, A375 e L929 (fibroblastos)	Via da caspase, via mitocondrial, Via Ras-Raf	LIU, 2010b; WANG, 2011

3.2 Lectinas: avanços e perspectivas

Como já descrito, diversos estudos exploram as ações terapêuticas das lectinas no câncer, em respeito de sua potencial atividade em induzir apoptose de células tumorais. Tais observações vem ganhando respaldo no meio científico, uma vez que essas moléculas conseguem induzir a regressão de alguns tumores, sendo, do ponto de vista biotecnológico, uma ferramenta promissora na terapia dessa patologia. Além da atividade antitumoral, observa-se diversas aplicações terapêuticas das lectinas, tais como reparo de feridas e atividade antiviral (YAU et al., 2015).

Neste cenário, tem se observado uma ampla aplicação de tais biomoléculas na terapêutica de diversas desordens patológicas, tendo em vista que estas podem interferir em diversos processos celulares, deflagrando respostas biológicas que podem ser inferidas a processos terapêuticos.

4. CONCLUSÕES

As lectinas de diferentes fontes possuem propriedades antitumorais por meio da citotoxicidade, apoptose, autofagia e inibição do crescimento tumoral. A internalização dessas moléculas ou sua ligação com moléculas da superfície celular propicia uma grande variedade de sinais bioquímicos endógenos, importantes para a regulação celular e desempenho dos mecanismos de ação supracitados.

Pelo seu potencial biológico, as lectinas apresentam-se como agentes promissores na terapêutica do câncer, área tão carente de novas estratégias de tratamento. Contudo, observa-se que a maioria dos estudos limitam-se a um modelo *in vitro*. Assim, se faz necessário estudos *in vivo* mais elaborados, onde os



pesquisadores possam analisar a ação das lectinas em um contexto mais próximo à realidade fisiológica humana. No mais, o uso dessas moléculas para fins terapêuticos conduzem, sem dúvidas, a um caminho auspicioso a ser trilhado.

5. REFERÊNCIAS

CHAN, Y.S.; XIA, L.; NG, T.B. White kidney bean lectin exerts anti-proliferative and apoptotic effects on cancer cells. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 85, p. 335–345, 2016.

CHEN, J. et al. A novel sialic acid-specific lectin from *Phaseolus coccineus* seeds with potent antineoplastic and antifungal activities. **Phytomedicine**, v. 16, n. 4, p. 352–360, 2009.

DEEPA, M.; SURESHKUMAR, T.; SATHEESHKUMAR, P. K.; PRIYA, S. Purified mulberry leaf lectin (MLL) induces apoptosis and cell cycle arrest in human breast cancer and colon cancer cells. **Chemico-Biological Interactions**, v. 200, n. 1, p. 38–44, 2012.

FU, L.L.; ZHOU, C.C.; YAO, S.; YU J.Y.; LIU, B.O.; BAO, J. K. Plant lectins: Targeting programmed cell death pathways as antitumor agents. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 43, n. 10, p. 1442–1449, 2011.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. Revisão sistemática. **Revista Latino-americana de enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 549-56, 2004.

GHAZARIAN, H. IDONI, B. OPPENHEIMER, S.B. A glycobiology review: Carbohydrates, lectins and implications in cancer therapeutics. **Acta Histochemica**, v. 113, n. 3, p. 236–247, 2011.

HOESSLI, D.C.; AHMAD, I. Mistletoe lectins: carbohydrate-specific apoptosis inducers and immunomodulators. **Current Organic Chemistry**, v. 12, n. 11, p. 918–925, 2008.

HOLOHAN, C.; VAN SCHAEYBROECK, S.; LONGLEY, D.B.; JOHNSTON, P.G. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. **Nature Reviews Cancer**, v. 13, n. 10, p. 714-26, 2013.

HUSKENS, D.; SCHOLS, D. Algal lectins as potential HIV microbicide candidates. **Marine Drugs**, v. 10, n. 7, p 1476-1497, 2012.

LAM, S.K., NG, T.B. Lectins: production and practical applications. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 89, n.1, p. 45-55, 2011.

LI, C.Y; MENG, L.; LIU, B.; BAO, J.K. *Galanthus nivalis* agglutinin (GNA)-related lectins: traditional proteins, burgeoning drugs. **Current Chemical Biology**. v. 3, n. 3, p. 324–33, 2009.

LIPINSKI, Kamil A. et al. Cancer evolution and the limits of predictability in precision cancer medicine. **Trends in cancer**, v. 2, n. 1, p. 49-63, 2016.



LIU, Z.Y.; LI, X.F.; DING, X.P.; YANG, Y. *In silico* and experimental studies of Concanavalin A: insights into its antiproliferative activity and apoptotic mechanism. **Applied Biochemistry and Biotechnology**. v. 162, n. 1, p. 134–45, 2010a.

LIU, Bo. et al. *Polygonatum cyrtonema* lectin induces murine fibrosarcoma L929 cell apoptosis and autophagy via blocking Ras–Raf and PI3K–Akt signaling pathways. **Biochimie**. v. 92, n. 12, p. 1934–1938, 2010b.

MINKO T. Drug targeting to the colon with lectins and neoglycoconjugates. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 56, n. 4, p. 491–509, 2004.

MODY, R; JOSHI S.; CHANEY, W. Use of Lectins as Diagnostic and Therapeutic Tools for Cancer. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**. v. 33, p. 1–10, 1995.

OUYANG, L. et al. *Polygonatum odoratum* lectin induces apoptosis and autophagy via targeting EGFR-mediated Ras-Raf-MEK-ERK pathway in human MCF-7 breast cancer cells. **Phytomedicine**. v. 21, p. 1658–1665, 2014.

PEUMANS, WJ; VAN DAMME, EJM. Lectins as plant defense proteins. **Plant Physiology**. v. 109, p. 347–352, 1995.

PONRAJ, T. et al. Protein regulation and Apoptotic induction in human breast carcinoma cells (MCF-7) through lectin from *G. beaus*. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 95, p. 1235–1245, 2016.

POSADA, David. Cancer Molecular Evolution. **Journal of molecular evolution**, v. 81, n. 3–4, p. 81–83, 2015.

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

SILVA, M. C. C.; PAULA, C. A. A.; FERREIRA, J. G. et al. *Bauhinia forficata* lectin (BfL) induces cell death and inhibits integrin-mediated adhesion on MCF7 human breast cancer cells. **Biochimica et Biophysica Acta**. v. 1840, n. 7, p. 2262–2271, 2014.

SINGH, R. S.; KAUR, H. P.; KANWAR, J. R. Mushroom Lectins as Promising Anticancer Substances. **Current Protein and Peptide Science**, v. 17, n. 8, p. 797–807, 2016.

YAU, Tammy et al. Lectins with potential for anti-cancer therapy. **Molecules**, v. 20, n. 3, p. 3791–3810, 2015.

WANG, S.; YU, Q.; BAO, J.; LIU, B. *Polygonatum cyrtonema* lectin, a potential antineoplastic drug targeting programmed cell death pathways. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. V. 406, p. 497–500, 2011.

WU, Lei. et al. *Polygonatum odoratum* lectin induces apoptosis and autophagy by regulation of microRNA-1290 and microRNA-15a-3p in human lung adenocarcinoma A549 cells. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 85, n. 4, p. 217–226, 2016.