



AVANÇOS NA UTILIZAÇÃO DE LECTINAS VEGETAIS NO TRATAMENTO DE LESÕES TECIDUAIS: UMA REVISÃO

Anderson dos Santos Ramos¹; Betsy Dantas de Medeiros²; Joyce Cordeiro Borges³; Geilza Carla de Lima Silva⁴; Karla Patrícia de Oliveira Luna⁵

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

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

³ *Graduanda em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: joyce.cordeiro3@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*

⁵ *Professora Doutora da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: karlaceatox@yahoo.com.br*

Resumo: As feridas cutâneas são resultantes da ruptura da integridade da pele e representam um grande problema na saúde pública. Assim, a busca por novas estratégias terapêuticas que promovam a cura eficaz das feridas vem se tornando destaque nas pesquisas que norteiam a biotecnologia. Dentre as biomoléculas de origem vegetal, as lectinas tem ganhado grande respaldo na pesquisa científica, sendo alvo de investigações quanto às suas atividades biológicas e farmacológicas. Nessa perspectiva, esta revisão objetivou fornecer, a partir de uma revisão sistemática de literatura, uma visão geral sobre as principais lectinas caracterizadas pelo seu potencial em acelerar o processo de reparo de feridas, ressaltando aspectos moleculares envolvidos na imunomodulação dos eventos cicatriciais. A revisão de literatura foi realizada durante o período de 13 de fevereiro a 29 de março de 2017 utilizando artigos científicos nas seguintes bases de dados eletrônicas: NCBI, SCIENCE DIRECT, MDPI e SCIELO. Optou-se por selecionar trabalhos nos idiomas inglês e português com delineamento experimental e resultados satisfatórios, publicados entre 2007 até a atualidade. As lectinas oriundas de vegetais apresentam potencial para acelerar a cicatrização de feridas e regeneração de tecidos epiteliais por interagirem com várias moléculas endógenas envolvidas na resposta imune inata e específica. Logo, essas macromoléculas são capazes de modular o recrutamento de células inflamatórias como neutrófilos e macrófagos, células importantes nos eventos cicatriciais, por possuírem a capacidade de produzir diversas citocinas que atuam como fatores de crescimento. Verificou-se que em todos os estudos apresentados, as lectinas foram capazes de acelerar a cicatrização de lesões teciduais, sendo uma alternativa promissora para o tratamento de feridas.

Palavras-chave: lectinas, cicatrização de feridas, lesões teciduais, biomateriais, reparo de feridas.

1. INTRODUÇÃO

As feridas cutâneas são resultantes da ruptura da integridade da pele e representam um problema na saúde pública e para o gerenciamento de recursos em muitos países (CHEN et al., 2012; NETO et al., 2012). O processo de cicatrização é um arranjo complexo, mas as fases deste processo se sobrepõem, onde células altamente especializadas interagem com a matriz extracelular para resultando no crescimento e reparo tecidual (CLARK, 1991; NETO et al., 2011; CORIOLANO et al., 2014). A compreensão



holística dos processos envolvidos na cicatrização de feridas ampliou o conhecimento no direcionamento de decisões terapêuticas para o desenvolvimento de produtos que fornecem soluções para o problema.

Um processo de cicatrização tardia é considerado um problema terapêutico complexo na medicina moderna, especialmente à luz do conhecimento de que pacientes com diabetes e outros distúrbios fisiológicos ainda necessitam de abordagens diferenciadas (SCHREML et al., 2010; UDEGBUNAM et al., 2015). Neste contexto, a indústria farmacêutica tem se voltado cada vez mais para novas fontes de medicamentos de origem natural.

Dentre as biomoléculas de origem vegetal, as lectinas tem ganhado grande respaldo na pesquisa científica, sendo alvo de investigações quanto às suas atividades biológicas e farmacológicas, com a perspectiva de desenvolver novos agentes terapêuticos. Estudos recentes reportam efeitos positivos de produtos isolados a partir de plantas no reparo tecidual por induzir a liberação de mediadores inflamatórios, fatores de crescimento e componentes da matriz extracelular (KIM et al., 2013).

As lectinas são glicoproteínas de origem não imunológica, capazes de se ligar específica, reversível e não covalentemente a carboidratos ou glicoconjugados, podendo apresentar dois ou mais sítios de ligação específica para mono ou oligossacarídeos e são distribuídas amplamente na natureza (PEUMANS e VAN DAMME, 1995). Essas moléculas são responsáveis por mediar uma variedade de processos biológicos, tais como interações célula-célula e patógeno-hospedeiro, fagocitose, adesão celular, migração, ativação de células, diferenciação celular e apoptose (CHANDRA et al., 2006; SHARON e LIS, 2004). Devido à atuação das lectinas em uma série de importantes processos biológicos, tem sido extensivamente explorada a possibilidade de sua aplicação como ferramenta biotecnológica. (NETO et al., 2011).

Diante dessa problemática, a biotecnologia aplicada à terapia de lesões teciduais vem, gradualmente, ganhando espaço no que tange a prospecção de biomateriais capazes de acelerar o processo de cicatrização. Nesse contexto, as lectinas vegetais apresentam-se como agentes promissores no melhoramento das interações moleculares com o microambiente da ferida, no intuito de acelerar o processo de reparo tecidual. Diante do exposto, esta revisão objetivou fornecer, a partir de uma revisão sistemática de literatura, uma visão geral sobre as principais lectinas caracterizadas pelo seu potencial de reparo e os mecanismos moleculares envolvidos na imunomodulação dos eventos cicatriciais, a fim de estimular o interesse pela pesquisa nesta área fascinante e promover o compartilhamento de conhecimento e a



colaboração científica.

2. METODOLOGIA

As revisões sistemáticas são consideradas estudos secundários, que têm nos estudos primários sua fonte de dados, sendo uma ferramenta útil na área da saúde, dado que possibilita identificar as melhores evidências e sintetizá-las, para fundamentar propostas de mudanças nas áreas de prevenção, diagnóstico e inovações terapêuticas (DE-LA-TORRE-UGARTE et al., 2011).

A revisão de literatura foi realizada durante o período de 13 de fevereiro a 20 de março de 2017, utilizando artigos científicos nas bases de dados eletrônicas NCBI, SCIENCE DIRECT, MDPI e SCIELO, sendo esta escolha sustentada pelo grande número de periódicos encontrados nas mesmas, na área de biologia molecular, patologia e etnofarmacologia.

As combinações de palavras-chave utilizadas no levantamento bibliográfico foram: “*Wound healing*”, “*Tissue repair*”, “*Plant lectins*”, “*Biotechnology*”, “*Skin injury*”, “*Immunomodulatory activity*” e “*Healing activity*”. Nesse contexto, optou-se por selecionar trabalhos nos idiomas inglês e português com delineamento experimental e resultados satisfatórios, publicados entre 2007 até a atualidade, garantindo assim um levantamento bibliográfico atualizado. Foram selecionadas as publicações que abordavam a inter-relação do uso de lectinas no processo de cicatrização.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Lectinas vegetais: Uma breve visão sobre seu papel terapêutico

Lectinas são um grupo diversificado de proteínas com diversas aplicações biomédicas e biotecnológicas, devido ao seu perfil como potentes agentes imunomoduladores, permitindo sua aplicabilidade em diferentes modelos experimentais de lesão tecidual. As lectinas oriundas de vegetais apresentam um potencial para acelerar a cicatrização de feridas e regeneração de tecidos epiteliais por interagirem com várias moléculas endógenas envolvidas na resposta imune inata e específica (ALENCAR et al., 2007; NETO et al., 2011; COELHO et al., 2017). Na tabela 1, é possível verificar as lectinas caracterizadas por sua atividade cicatrizante e suas principais atividades efectoras no processo de reparo.

Logo, essas macromoléculas são capazes de modular o recrutamento de células inflamatórias como neutrófilos e macrófagos, células importantes nos eventos cicatriciais por possuírem a capacidade de produzir diversas citocinas que atuam como fatores de



crescimento, como por exemplo: o Fato de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF), Fator de Crescimento Beta Transformador (TGF-beta), o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e o Fator de Crescimento Epidermal (EGF); bem como citocinas pró-inflamatórias, tais como o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) e a Interleucina-1 (IL-1), como também induzir a proliferação fibroblástica e modular o equilíbrio da resposta imune mediada por Th1/Th2 (BARRIENTOS et al., 2014).

3.2. Lectinas vegetais: Suas aplicações na terapêutica de lesões teciduais

Artin M, uma lectina isolada de *Artocarpus heterophyllus* demonstrou potencial em induzir cicatrização de lesões produzidas na mucosa oral em ratos. Segundo as observações de Kim et al. (2013) frente a análise histopatológica, foi verificado que o grupo tratado com a Artin M apresentou reepitelização mais rápida quando comparado com o grupo controle, sendo ainda verificado aumento na expressão de TGF- β e VEGF, proliferação celular e deposição de colágeno. O efeito pró-cicatrizante da lectina foi associado ao aumento dos fatores de crescimento VEGF e TGF- β .

Estudos recentes estabeleceram que fatores de crescimento endógenos liberados de diferentes células são essenciais na coordenação dos eventos que medeiam a cicatrização de feridas (DINH; BRAUNAGEL; ROSENBLUM, 2015). O TGF- β é liberado pelos macrófagos, plaquetas e fibroblastos e apresenta maior expressão em feridas agudas, como foi descrito por Rhett et al. (2008), que verificou que a deposição de colágeno, formação do tecido de granulação, angiogênese e remodelação dos tecidos moles são estimulados por TGF- β . VEGF é um potente indutor angiogênico que estimula diretamente a proliferação e migração de células endoteliais, sendo esse processo essencial no estabelecimento do tecido de granulação, que por sua vez, executa a função de fornecer nutrientes para as feridas e por drenar metabólitos (JOHNSON et al., 2014).

Tabela 1. Lista das principais lectinas mencionados nesta revisão, incluindo as espécies de plantas pelas quais foram obtidas e ainda alguns dos mecanismos efetores conhecidos envolvidos na cicatrização.

Lectina	Planta fonte	Mecanismo efector	Referência
Artin M	<i>Artocarpus heterophyllus</i>	↑ expressão de VEGF e TGF- β	Kim et al., 2013
KM+	<i>Artocarpus heterophyllus</i>	Influxo de neutrófilos; ↑ expressão de VEGF	Chahud et al., 2009



Cramol 1,4	<i>Cratylia mollis</i>	Imunomodulação – produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-6) e produção de NO	De Melo et al., 2010a / De Melo et al., 2010b
ConBr	<i>Canavalia brasiliensis</i>	Produção de metaloproteinases com atividade colagenolítica	De Oliveira Silva et al., 2009
nBVL e rBVL-1	<i>Bauhinia variegata</i>	Atividade mitogênica sobre células residentes, produção de agentes quimiotáticos para neutrófilos	Neto et al., 2011
-----	<i>Solanum tuberosum</i>	↑ proliferação de EPCs, ↑ da expressão de moléculas adesivas	Iordache et al., 2011

A lectina EmaL, obtida da espécie *Eugenia malaccensis* foi capaz de acelerar o processo de reparo de feridas cutâneas produzidas em camundongos (BRUSTEIN et al., 2012). As feridas cirúrgicas induzidas na pele foram tratadas diariamente com a administração tópica de EmaL, onde observou-se redução na intensidade dos sinais inflamatórios, como edema e hiperemia. Além disso, observou-se maior reepitelização com fibras colágenas bem organizadas no grupo tratamento. EmaL foi eficiente em induzir a reparação de feridas cutâneas e pode ser útil para aplicações terapêuticas.

Brustein et al. (2012) observaram que a lectina EmaL apresentou homologia estrutural com a ConA, uma lectina obtida a partir da *Canavalia ensiformis*, que a partir do estudo realizado por Dubois et al. (1998) demonstrou capacidade em estimular a produção de metaloproteinase-9 (MMP-9). De acordo com Nagase et al. (2006), a MMP-9 participa do processo de cicatrização de feridas, sendo responsável, associada à MMP-2, no metabolismo da elastina, colágeno tipo IV e outros componentes da matriz extracelular (MEC).

Segundo Spector (2001), os biomateriais são definidos como qualquer molécula capaz de interagir com o sistema biológico sem deflagrar uma resposta adversa ao hospedeiro, podendo ser utilizados na reabilitação de lesões, como foi observado para Cramoll (1,4), uma lectina glucose/manose, obtida a partir da espécie *Cratylia mollis*, que foi eficaz no reparo de lesões experimentais em camundongos saudáveis e imunocomprometidos (DE MELO et al., 2011). Nesse estudo, a lectina Cramoll 1,4 foi capaz de induzir melhora nas lesões, possivelmente devido à sua atividade pró-inflamatória e imunomoduladora, por meio de uma elevada produção de óxido nítrico (NO) e INF- γ em estudos *in vivo* (De Melo et al., 2010a) e IL-2, IL-6, NO e ativação de células NK em testes *in vivo* (De Melo et al., 2010b).



A lectina PpeL extraída das sementes de *Pakia pendula* deflagrou aceleração no processo cicatricial tanto em animais saudáveis como em animais imunocomprometidos (COROLIANO et al., 2014). A administração tópica diária da lectina foi realizada sobre as lesões produzidas na região dorsal de ratos. O estudo histopatológico revelou edema e hiperemia inflamatória no período; não houve proliferação bacteriana e foi observado contração completa das feridas dos grupos normais e imunocomprometidos tratados com esta lectina.

Neto et al. (2011) verificaram que a lectina nBVL e sua isoforma recombinante rBVL-1, extraída de sementes de *Bauhinia variegata* induziram uma resposta pró-inflamatória, uma vez que foi observado por análise histopatológica intenso infiltrado inflamatório, confirmando sua eficácia no processo cicatricial quando comparada ao grupo controle. Esse achado é decorrente do efeito da lectina em estimular a atividade mitogênica das células residentes, como macrófagos e mastócitos, transformando-as em potentes agentes quimiotáticos para o recrutamento dos neutrófilos através da liberação de citocinas, como observado em estudos com outras lectinas ligadoras de galactose, *Vatairea macrocarpa* e *Artocarpus integrifolia* (ALENCAR et al., 2007; CHAHUD et al., 2009)

A lectina KM+, obtida da espécie *Artocarpus heterophyllus*, foi capaz de induzir reparo de lesões epiteliais da córnea de coelhos, por aplicação tópica, devido a sua capacidade em provocar maior influxo de neutrófilos para o estroma da córnea durante as 12 h pós indução da lesão. Os eventos posteriores, como afluxo de neutrófilos 24hrs após a indução da lesão, indicam início da fase de proliferação epitelial devido à presença de citocinas e fatores de crescimento liberados pelos neutrófilos. Uma maior expressão de VEGF foi observada no grupo tratado com a lectina no período de 24 h pós-lesão (CHAHUD et al., 2009). Esta observação reforça a ideia de que o KM + pode agir como um estimulador de fase de reepitelização córnea, um fato que pode estar relacionado com o aumento da expressão do VEGF em células epiteliais da córnea durante a restauração da mesma.

Evidências recentes relatam que os neutrófilos produzem vários fatores pró-angiogênicos, incluindo o VEGF e outros (FGF, TGF- β e PDGF) (SEIGNEZ et al., 2017). Por sua vez, mastócitos e macrófagos são células residentes que apresentam em sua superfície celular glicoproteínas e glicolípídeos que podem atuar como ligantes para lectinas, resultando na secreção de grandes quantidades de fatores de crescimento, incluindo TGF- α e β . (MURPHY et al., 2011).



Nesse contexto, Iordache et al. (2011) demonstraram que a lectina de batata (*Solanum tuberosum*) foi capaz de aumentar a proliferação de células progenitoras endoteliais (EPCs) e modular a expressão gênica de moléculas adesivas e quimiotaxia, facilitando a fixação dos EPCs no endotélio lesionado. Esse estímulo das moléculas de adesão (VCAM-1, VE-caderina, ICAM-1, VCAM-1 e P-selectina) e quimiotaxia (receptores CXCR) provoca a migração de células inflamatórias para os tecidos danificados.

A lectina ConBr isolada das sementes da *Canavalia brasiliensis* foi capaz de induzir a síntese de proteases com atividade colagenolítica durante a cicatrização das lesões cutâneas, e a partir desse mecanismo, interferir no processo cicatricial (DE OLIVEIRA SILVA et al., 2009). Esse achado está relacionado à atividade imunomoduladora que a ConBr apresenta, promovendo atração de leucócitos ao local da lesão. Durante a migração leucocitária para o foco inflamatório, os leucócitos secretam proteases como a gelatinase A e a gelatinase B, que são responsáveis pela degradação da matriz extracelular lesada (GRINNELL, 2003).

Em outro estudo, verificou-se a atividade cicatrizante induzida por um hidrogel contendo Cramoll 1,4 em queimaduras de segundo grau em ratos experimentais (DOS SANTOS TAVARES PEREIRA et al., 2012). No 7º dia de tratamento, os grupos tratados apresentaram edema intenso e necrose. Com mais de 7 dias, foi observada reepitelização de tecidos e autólise moderada. Com mais de duas semanas, foi concluída a epitelização do tecido; e no 35º dia, observou-se um colágeno denso modelado. A capacidade em acelerar o reparo de feridas cutâneas e queimaduras tem sido relacionado com o perfil imunomodulador de Cramoll 1,4 descrito em outros estudos, incluindo ação pró-inflamatória em células polimorfonucleares, indução da liberação de citocinas e proliferação de fibroblastos. Esses achados corroboram o estudo realizado por De Melo et. al. (2011) que verificaram a atividade pró-inflamatória que a mesma lectina foi capaz de induzir através de testes *in vivo* e *in vitro*.

Uma lectina isolada da alga vermelha marinha *Bryothamnion seaforthii* (BSL) demonstrou atividade pró-cicatrizante nas lesões cutâneas em ratos (GONZAGA DO NASCIMENTO-NETO et al., 2012). Feridas induzidas na região torácica dorsal dos animais foram submetidas a tratamento tópico com BSL. Durante o tratamento, a lectina demonstrou efeito pró-inflamatório e induziu redução da área das feridas. Depois de 7 a 12 dias, o tratamento com BSL promoveu a síntese de colágeno pelos fibroblastos e a presença ativa dos anexos da pele jovem, resultando na reconstrução do epitélio luminal e um fechamento eficaz da ferida. Nesse estudo, BSL desempenhou um efeito imunomodulador em células do sistema imunológico durante a fase inflamatória e



proliferativa, onde a mesma demonstrou efeito estimulatório sobre a migração de células polimorfonucleares ao local lesionado e ativação dos fibroblastos, promovendo o reparo tecidual.

3.3. Lectinas: Principais avanços e perspectivas

Como já descrito, as pesquisas exploratórias para ações terapêuticas das lectinas no processo de cicatrização de feridas vem ganhando espaço no meio científico, visto que essas moléculas conseguem modular células, do ponto de vista imunológico, para o reparo tecidual. Esse potencial terapêutico perpassa o processo cicatricial e mostra-se eficiente em outras patologias, tais como câncer, atividade inseticida, antifúngica e antiviral (LAM et al., 2011).

As lectinas podem apresentar atividade antiviral por meio da inibição da fusão de partículas virais com as suas células-alvo, tendo em vista que a grande maioria das proteínas responsáveis pelo processo de infecção viral são glicoproteínas, onde sua porção glicídica é alvo para a lectinas. As principais lectinas envolvidas nesse mecanismo de inibição são as específicas para manose e N-acetilglicosamina, onde estudos comprovam a sua ação para os vírus do HIV, citomegalovírus, VSR e Influenza A *in vitro* (KEYAERTS et al., 2007).

Como não podem penetrar no citoplasma de fungos devido à barreira da parede celular, é provável que as lectinas atuem de forma indireta por meio da ligação com carboidratos na superfície da parede celular fúngica, modulando atividades metabólicas, tais como crescimento, síntese de parede celular, morfologia das hifas, colonização endomicorrízica, dentre outros. As únicas lectinas vegetais que podem ser consideradas como proteínas fungicidas são as quimerolectinas, pertencentes às quitinases de classe I (LAM et al., 2011).

No câncer, as lectinas podem ter ação terapêutica por diversas vias de sinalização e em diversas linhagens tumorais. A lectina da *Polygonatum odoratum*, por exemplo, atua em células pulmonares A549 e de fibrossarcoma murinho L929 por meio das vias de sinalização Akt-mTOR, via apoptótica Fas-ligante, bem como a via do TNF α . Por sua vez, a ConA pode ativar vias de indução de caspases e consequente apoptose mitocondrial em células de melanoma A375 e B16, além de fibroblastos 3T3 e células de câncer colorretal (YAU et al., 2015).

Assim, há um vasto campo para se conhecer no que diz respeito às ações terapêuticas das lectinas, tendo em vista que estas podem interferir em diversos processos celulares, sob diferentes condições patológicas.



4. CONCLUSÕES

As lectinas são produzidas por uma miríade de organismos, alguns dos quais são filogeneticamente remotos. Considerando-se a influência dos carboidratos em numerosos fenômenos fisiológicos ou patológicos de sinalização celular, o uso dessas biomoléculas na indução de atividades biológicas que induzem à cura de lesões cutâneas, entre outras doenças, é promissor para o desenvolvimento de terapias.

A aplicação das lectinas na terapêutica de diversas desordens patológicas estimula ainda mais as investigações que visam isolar, caracterizar, observar propriedades biológicas e seus mecanismos de ação, uma vez que, uma parte significativa dos estudos aqui citados apresentam lacunas no que se refere aos eventos moleculares que regem as atividades pró-cicatriciais.

5. REFERÊNCIAS

ALENCAR, Nylane MN et al. Vatairea macrocarpa (Leguminosae) lectin activates cultured macrophages to release chemotactic mediators. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 374, n. 4, p. 275-282, 2007.

BARRIENTOS, Stephan et al. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. **Wound Repair and Regeneration**, v. 22, n. 5, p. 569-578, 2014.

BRUSTEIN, V. P. et al. A novel antimicrobial lectin from Eugenia malaccensis that stimulates cutaneous healing in mice model. **Inflammopharmacology**, v. 20, n. 6, p. 315-322, 2012.

CHANDRA, Nagasuma R. et al. Lectindb: a plant lectin database. **Glycobiology**, v. 16, n. 10, p. 938-946, 2006.

CHAHUD, Fernando et al. The lectin KM+ induces corneal epithelial wound healing in rabbits. **International journal of experimental pathology**, v. 90, n. 2, p. 166-173, 2009.

CHEN, Xi et al. The healing and anti-scar effects of astragaloside IV on the wound repair in vitro and in vivo. **Journal of ethnopharmacology**, v. 139, n. 3, p. 721-727, 2012.

CLARK, R. A. F. Cutaneous wound repair. **Physiology, biochemistry and molecular biology of the skin**, v. 1, p. 577-601, 1991.

COELHO, Luana Cassandra Breitenbach Barroso et al. Lectins, Interconnecting Proteins with Biotechnological/ Pharmacological and Therapeutic Applications. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, 2017.



CORIOLANO, Marília Cavalcanti et al. Parkia pendula seed lectin: potential use to treat cutaneous wounds in healthy and immunocompromised mice. **Applied biochemistry and biotechnology**, v. 172, n. 5, p. 2682-2693, 2014.

DE-LA-TORRE-UGARTE, Mônica Cecilia et al. Revisão sistemática: noções gerais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 5, p. 1260-1266, 2011.

DE MELO, Cristiane Moutinho Lagos et al. Cramoll 1, 4 lectin increases ROS production, calcium levels, and cytokine expression in treated spleen cells of rats. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 342, n. 1-2, p. 163-169, 2010a.

DE MELO, Cristiane Moutinho Lagos et al. Immunomodulatory response of Cramoll 1, 4 lectin on experimental lymphocytes. **Phytotherapy research**, v. 24, n. 11, p. 1631-1636, 2010b.

DE MELO, Cristiane Moutinho Lagos et al. Healing activity induced by Cramoll 1, 4 lectin in healthy and immunocompromised mice. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 408, n. 1, p. 113-119, 2011.

DE OLIVEIRA SILVA, Flávio et al. Perfil de proteases de lesões cutâneas experimentais em camundongos tratadas com a lectina isolada das sementes de Canavalia brasiliensis. **Ciência Rural**, v. 39, n. 6, p. 1808-1814, 2009.

DINH, Thanh; BRAUNAGEL, Shawn; ROSENBLUM, Barry I. Growth factors in wound healing: the present and the future?. **Clinics in podiatric medicine and surgery**, v. 32, n. 1, p. 109-119, 2015.

DOS SANTOS TAVARES PEREIRA, Danielle et al. Topical application effect of the isolectin hydrogel (Cramoll 1, 4) on second-degree burns: experimental model. **BioMed Research International**, v. 2012, 2012.

DUBOIS, Bénédicte et al. Regulation of gelatinase B (MMP-9) in leukocytes by plant lectins. **FEBS letters**, v. 427, n. 2, p. 275-278, 1998.

GONZAGA DO NASCIMENTO-NETO, Luiz et al. Characterization of isoforms of the lectin isolated from the red algae Bryothamnion seaforthii and its pro-healing effect. **Marine drugs**, v. 10, n. 9, p. 1936-1954, 2012.

GRINNELL, Frederick. Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices. **Trends in cell biology**, v. 13, n. 5, p. 264-269, 2003.

IORDACHE, Florin et al. Effects of plant lectin and extracts on adhesion molecules of endothelial progenitors. **Open Life Sciences**, v. 6, n. 3, p. 330-341, 2011.

JOHNSON, Kelly E.; WILGUS, Traci A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair. **Advances in wound care**, v. 3, n. 10, p. 647-661, 2014.

KEYAERTS et al. Plant lectins are potent inhibitors of coronaviruses by interfering with two targets in the viral replication cycle. **Antiviral Research, Belgium**, v. 75, p. 179-187, 2007.



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**, v. 21, n. 3, p. 456-463, 2013.

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

MURPHY, Kelly E. et al. A two-compartment mechanochemical model of the roles of transforming growth factor β and tissue tension in dermal wound healing. **Journal of theoretical biology**, v. 272, n. 1, p. 145-159, 2011.

NAGASE, Hideaki; VISSE, Robert; MURPHY, Gillian. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. **Cardiovascular research**, v. 69, n. 3, p. 562-573, 2006.

NETO, Luiz Gonzaga do Nascimento et al. Effect of the lectin of Bauhinia variegata and its recombinant isoform on surgically induced skin wounds in a murine model. **Molecules**, v. 16, n. 11, p. 9298-9315, 2011.

PEUMANS, Willy J.; VAN DAMME, E. J. Lectins as plant defense proteins. **Plant physiology**, v. 109, n. 2, p. 347, 1995.

RHETT, J. Matthew et al. Novel therapies for scar reduction and regenerative healing of skin wounds. **Trends in biotechnology**, v. 26, n. 4, p. 173-180, 2008.

SCHREML, Stephan et al. Wound healing in the 21st century. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 5, p. 866-881, 2010.

SEIGNEZ, Cédric; PHILLIPSON, Mia. The multitasking neutrophils and their involvement in angiogenesis. **Current Opinion in Hematology**, v. 24, n. 1, p. 3-8, 2017.

SHARON, Nathan; LIS, Halina. History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules. **Glycobiology**, v. 14, n. 11, p. 53R-62R, 2004.

UDEGBUNAM, Sunday Ositadimma et al. Evaluation of wound healing potential of methanolic Crinum jagus bulb extract. **Journal of Intercultural Ethnopharmacology**, v. 4, n. 3, p. 194, 2015.

YAU et al. Lectins with Potential for Anti-Cancer Therapy. **Molecules**, USA, v. 20, p. 3791-3810, 2015.