

Atividades biológicas das lectinas PHA, WGA, jacalina e artocarpina

Ana Maria Sell^{1*} e Celso Paulino da Costa²

¹Laboratório de Imunogenética, Departamento de Análises Clínicas, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá-Paraná, Brazil. e-mail: amsell@uem.br. ²Laboratório de Imunologia e Microbiologia, Departamento de Diagnóstico Oral, FOP, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba-São Paulo, Brazil. *Author for correspondence.

RESUMO. As lectinas são (glico)proteínas que se ligam a açúcares. O interesse destas moléculas na investigação científica se deve às diversas atividades biológicas a elas atribuídas. Além da identificação de grupos sanguíneos, da caracterização de microorganismos e da estimulação mitogênica de células imunes, as lectinas estão envolvidas nos processos de reconhecimento e das interações celulares. No presente trabalho, revisamos algumas atividades biológicas das lectinas PHA (fitohemaglutinina de *Phaseolus vulgaris*), WGA (aglutinina de germe de trigo), jacalina e artocarpina (lectinas de *Artocarpus integrifolia*). PHA, jacalina e artocarpina são mitogênicas para os linfócitos, estimulam a produção de citocinas endógenas, a atração e a ativação de leucócitos. WGA é uma lectina não-mitogênica, no entanto, modula a resposta de defesa estimulando a liberação de superóxido pelos neutrófilos. O entendimento das atividades biológicas permitirá o uso destas moléculas como uma ferramenta útil no diagnóstico e tratamento de muitas doenças.

Palavras-chave: lectinas, PHA, WGA, jacalina, artocarpina, atividades biológicas.

ABSTRACT. Biological activities of PHA, WGA, jacalin and artocarpin lectins.

Lectins are ubiquitous (glyco)proteins, which exhibit a specific and reversibly carbohydrate binding activity. Because of their structural complexity and variability, they can participate in many physiological functions. Besides the blood groups identification, microorganism characterization and mitogenic immune cell proliferation, they are involved in the cell recognition and cell-cell interaction. In the present work we revised some biological activities of the PHA (*Phaseolus vulgaris* phytohemagglutinin), WGA (wheat germ agglutinin), jacalin and artocarpin (*Artocarpus integrifolia* lectins). PHA, jacalin and artocarpin may stimulate lymphocyte proliferation, attract and activate mononuclear cells and stimulate endogenous cytokines production. WGA is a nonmitogenic lectin, however it may stimulate neutrophil superoxide production. The understanding of the lectin biological activities may provide a basis for improving diagnosis and treatment of many diseases.

key words: lectins, PHA, WGA, jacalin, artocarpin, biological activities.

As lectinas representam uma classe de (glico)proteínas de origem não imune que se ligam, específica e reversivelmente, a açúcares. Amplamente distribuídas na natureza, são encontradas em plantas, animais vertebrados, invertebrados e microorganismos (Lis e Sharon, 1986; Mody *et al.*, 1995, Kennedy *et al.*, 1995), sendo freqüentemente encontradas na superfície celular ou em partículas intracelulares (Sharon e Lis, 1989).

Estas moléculas foram descritas no final do século passado como proteínas de plantas capazes de aglutinar eritrócitos. Em 1888, Stilmark observou que extratos tóxicos de *Ricinus communis* aglutinavam hemáceas de animais de diferentes espécies. Em 1908, Landsteiner e Raubitschek identificaram

diferenças nas atividades hemaglutinantes de vários extratos de sementes, frente a hemáceas de diversas espécies, evidenciando a seletividade das aglutininas vegetais. A especificidade das fitohemaglutininas para diferentes grupos sanguíneos foi descrita por Renkonen (1948), Boyd e Requena (1949), Watkins e Morgan (1952) e Morgan e Watkins (1953). Estes estudos contribuíram para o estabelecimento das bases químicas das substâncias que caracterizam os grupos sanguíneos do sistema ABO.

Boyd e Shapleigh, em 1954, sugeriram que as fitohemaglutininas fossem denominadas de lectinas, palavra originada do latim *lectus*, que significa escolher.

A primeira purificação de aglutinina vegetal foi realizada por Summer, em 1919, quando obteve a

concanavalina (*Canavalia ensiformes*) através de precipitação salina e cristalização (Sharon e Lis, 1987). Agraw e Goldstein, em 1965, descreveram um método pioneiro de purificação de lectinas baseando-se na especificidade de ligação aos carboidratos; a concanavalina A (Con A), uma lectina com especificidade de ligação a D-glicose, foi purificada através da adsorção específica em coluna de Sephadex-Dextran, seguida de eluição com solução de D-glicose.

Em 1960, a atividade mitogênica da lectina de *Phaseolus vulgaris* (PHA) sobre os linfócitos foi demonstrada por Nowell e, em 1963, Aub *et al.* demonstraram, pela primeira vez, a capacidade das lectinas em aglutinar células neoplásicas.

Estas moléculas, por possuírem sítios específicos de ligação a carboidratos, são capazes de interagir com diversas moléculas dos fluidos biológicos e receptores de superfície celular, agindo como decodificadores das informações trocadas entre moléculas, células e organismos (Misquith *et al.*, 1994). Desta forma, as lectinas vem sendo utilizadas na investigação científica como uma ferramenta útil na avaliação e no entendimento de diversos sistemas biológicos.

Este trabalho tem como objetivo apresentar algumas atividades biológicas das lectinas PHA (lectina do feijão, *Phaseolus vulgaris*), WGA (lectina de germe de trigo, *Triticum vulgaris*), jacalina e artocarpina (lectinas da semente de jaca, *Artocarpus integrifolia*).

Atividades biológicas

Dentre as diversas atividades biológicas atribuídas às lectinas, destacam-se a identificação de grupos sanguíneos, a caracterização de microorganismos, a estimulação mitogênica de células imunes, a detecção e o isolamento de carboidratos em solução nas macromoléculas ou em superfície celular (Beuth *et al.*, 1995).

Estas moléculas estão envolvidas nos processos de reconhecimento e das interações celulares, atividades essenciais na proliferação, diferenciação, inibição por contato e morte celular, assim como na formação de órgãos, migração celular, defesa imunológica, metástases, iniciação de infecções e simbiose (Lis e Sharon, 1986; Sharon e Lis, 1989; Holmskov *et al.*, 1994; Beuth *et al.*, 1995 e Mody *et al.*, 1995).

Estas funções biológicas estão relacionadas à diversidade estrutural das lectinas e dos carboidratos presentes em células opostas, as quais podem ser do mesmo tipo ou não. Além disso, lectinas ou carboidratos solúveis podem agir como pontes

ligando-se às células opostas e à matriz extracelular (Sharon e Lis, 1989; Mody *et al.*, 1995).

As lectinas mitogênicas possuem a capacidade de aumentar a síntese de DNA e de induzir a transformação blástica de populações específicas de linfócitos. A ativação mitogênica de linfócitos é policlonal e induz alterações morfológicas, modulação fenotípica dos determinantes de superfície e secreção de linfocinas ou imunoglobulinas (Whisler e Yates, 1980).

A estimulação de leucócitos na presença das lectinas pode resultar na produção de diversas citocinas, como as interleucinas (IL-2, IL-3, IL-5, IL-6), GM-CSF (fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos) e INF- γ (interferon-gama). A estimulação de células do baço com lectinas é utilizada como fonte de IL-2 (Dalmau *et al.*, 1989).

A função das lectinas endógenas na interação célula - célula e célula - matriz é fundamental na proliferação, diferenciação e migração celular (Stulnig *et al.*, 1993). O processo é mediado pelas interações entre as glicoproteínas de superfície celular, as moléculas de adesão e seus receptores.

Fitohemaglutinina de *Phaseolus vulgaris* (PHA). A lectina presente em *Phaseolus vulgaris*, fitohemaglutinina (PHA), possui potente atividade aglutinadora sobre eritrócitos e mitogênica para linfócitos. Estas atividades são decorrentes de uma mistura de proteínas com atividades biológicas diferentes denominadas isolectinas.

As isolectinas foram caracterizadas por Leavitt *et al.*, em 1977, através da separação em cromatografia de troca iônica e, mais tarde, por Fleishmann *et al.* (1985) em cromatografia de afinidade. Esta última técnica permitiu a purificação em etapa única.

As isolectinas apresentam propriedades físicas e químicas semelhantes. Elas possuem composição semelhante de aminoácidos e formam, em SDS-PAGE, uma única banda de 33 kDa e, por ultracentrifugação, demonstram ter massa molecular de 115 kDa. Possuem, portanto, estrutura tetramérica. De acordo com suas atividades biológicas, foram classificadas como L₄, L₃E₁, L₂E₂, L₁E₃ e E₄, onde E e L representam as subunidades reativas com eritrócitos ou linfócitos e o subscrito representa a composição da subunidade. A maior afinidade aos eritrócitos humanos aumenta com o número de subunidades E no tetrâmero. A L₄ não liga significativamente aos eritrócitos, apesar de ligar com alta afinidade aos linfócitos e agir como mitógeno.

Segundo Cummings e Kornfield (1982), as isolectinas possuem especificidades diferentes aos

carboidratos. Na presença de resíduos de galactose, E e L-PHA interagem com os oligossacarídeos ligados à asparagina. As diferenças de afinidade estão relacionadas à forma de ligação dos resíduos de N-acetilglicosamina e manose aos resíduos de galactose. E-PHA interage com maior afinidade quando os glicopeptídeos contêm dois resíduos externos de galactose e um de N-acetilglicosamina ligados (β -1,4) a resíduos de manose. L-PHA, por outro lado, interage melhor quando os resíduos de manose estão ligados nas posições C-2 e C-4 ou C-2 e C-6 aos resíduos de N-acetilglicosamina.

Glad e Borrebaeck (1984) atribuíram as diferenças nas atividades biológicas das isolectinas à maior ou menor afinidade entre as frações E ou L com as glicoproteínas séricas. Desta forma, a subunidade L apresenta baixa afinidade com as proteínas séricas, ficando livre para ativar os linfócitos.

Kanellopoulos *et al.* (1985) descreveram que a molécula de PHA liga-se à superfície dos linfócitos através da interação com os carboidratos presentes nos receptores para antígenos de células T (Ti). O receptor de ligação de PHA é diferente de Con A, o qual se liga à T3.

A análise comparativa de sessenta e dois cultivares de *P. vulgaris* foi feita por Felsted *et al.* (1981), os quais observaram considerável homologia em suas atividades biológicas e estruturais. Derbyshire *et al.* (1988) demonstraram que PHA purificada da variedade Goiano precoce possui perfil eletroforético semelhante ao do mitógeno comercial. A lectina purificada apresentou atividade estimulatória de linfócitos cerca de 12 a 15 vezes maior.

Peumans e Van Damme (1993) e Bardocz *et al.* (1993) citam a atividade estimuladora de crescimento que esta lectina exerce sobre as células intestinais de ratos *in vivo*, após serem endocitadas.

Células presentes no sangue humano total, cultivadas na presença de PHA, secretam diversas citocinas (Van Waune *et al.*, 1995). Dentre elas, as citocinas IL-2, IL-5, GM-CSF e INF- γ apresentam funções importantes no processo inflamatório crônico. Interleucina-2 é a principal citocina necessária ao desenvolvimento de células T durante a resposta imune. IL-5 estimula o crescimento, a diferenciação e a atividade de eosinófilos. GM-CSF induz a hematopoiese e a ativação de monócitos, eosinófilos e neutrófilos, enquanto que INF- γ estimula a função de monócitos e macrófagos.

Mody *et al.* (1995) citam que L-PHA pode exercer diversos efeitos terapêuticos em função de suas atividades biológicas. Incluem, entre diversas

outras atividades, a habilidade de L-PHA em estimular a linfopoiese, atrair células mononucleares ao sítio de injeção, agir como imunoestimulante, ativando a proliferação e ativação das células efectoras, estimular a produção de citocinas endógenas e agir como adjuvante.

Quando avaliado *in vivo*, PHA acelera o processo de reparação tecidual em pele de ratos Wistar (Sell e Costa, 1998).

Lectina de germe de trigo (WGA). A aglutinina de germe de trigo (WGA) foi caracterizada em 1974, por Nagata e Burger, como uma molécula de massa molecular igual a 17 kDa e coeficiente de sedimentação 2,1 S, em solução ácida, porém como um dímero de 35 kDa, em pH neutro. WGA possui afinidade a N-acetil-glucosamina, existindo dois sítios de ligação por molécula, mas também possui alta afinidade a di e trissacarídeos β -1,4 ligados. Além destes, possui afinidade aos resíduos de ácido siálico (Kearse e Singer, 1994).

Embora seja capaz de aglutinar várias células, incluindo as células linfóides (Greene *et al.*, 1981), foi caracterizada como uma lectina não mitogênica para as células linfóides humanas ou de roedores (Shumann *et al.*, 1973).

Greene *et al.* (1981) demonstraram que WGA, em condições apropriadas como baixas doses e na presença de células mononucleares, estimula *in vitro* a síntese e a secreção de imunoglobulinas por linfócitos B. A estimulação tem natureza poli-isotípica, pois aumenta a síntese e secreção das imunoglobulinas das classes IgG, IgM e IgA. Provavelmente a ativação é policlonal, mas certamente é dependente das células T. Envolve a interação de WGA com glicoproteínas e glicolípídeos da membrana celular. Estes mesmos autores observaram que, em baixas doses, estimulam a síntese de DNA em linfócitos totais ou subpopulação de células T. Em contraste a este mecanismo estimulatório, em doses maiores, acima de 15 μ g/mL, WGA induz a supressão da síntese de DNA de linfócitos estimulados por outras lectinas ou antígenos. Assim, esta lectina poderia ter efeitos opostos, atuando como mitógeno e anti-mitógeno para linfócitos humanos.

Ito *et al.* (1984) estudaram vinte e duas lectinas em relação a sua habilidade de produzirem interferon, em cultura de células esplênicas de camundongos. Observaram que entre as lectinas com especificidade para os resíduos de D-manose, D-glucose ou N-acetil-D-glucosamina, algumas com maior atividade mitogênica como Con A induzem a produção de INF- γ , enquanto que WGA

induz a síntese de INF- β (interferon-beta). WGA também induz a produção de interferon na circulação após injeção intraperitoneal em camundongos.

A capacidade de retardar o desenvolvimento do tecido de granulação e a síntese e organização das fibras de colágeno, durante o processo de reparação tecidual de pele de ratos, foi evidenciada (Sell e Costa, 1999).

Efeitos sobre a modulação da resposta de defesa do organismo têm sido atribuídos a esta lectina. Mody *et al.* (1995) citam a capacidade de WGA em estimular a liberação de superóxido pelos neutrófilos.

Lectinas de *Artocarpus integrifolia* (jacalina e artocarpina). Entre as lectinas de plantas usadas como ferramenta experimental, as lectinas extraídas de *Artocarpus integrifolia*, por apresentarem propriedades bioquímicas e imunológicas interessantes, têm atraído vários pesquisadores. Compreendem a jacalina, lectina específica aos resíduos de D-galactose, e a artocarpina, com especificidade para a D-manose.

A jacalina foi inicialmente purificada e caracterizada por dois grupos independentes (Moreira e Ainouz, 1981 e Sureshkumar *et al.*, 1982). Esta lectina é capaz de aglutinar eritrócitos humanos, sem discriminação entre os diferentes grupos sanguíneos, e outras espécies animais (Moreira e Ainouz, 1978). A jacalina é específica a D-galactose, e seus derivados e análises de ligações de sacarídeos revelaram o reconhecimento da estrutura β -D-gal(1-3)DgalNac. Santos-de-Oliveira *et al.* (1994) a caracterizaram como uma molécula tetramérica, com massa molecular de 39,5 kDa, constituída pelas cadeias α e β , com massas moleculares de 11,8 e 14,7 kDa. Estas cadeias podem apresentar variações gerando isoformas (Young *et al.*, 1991).

A jacalina é um ligante das glicoproteínas IgA sérica e IgA secretora (Roque-Barreira e Campos Neto, 1985) ligando-se especificamente à subclasse IgA-1 humana. Liga-se também à IgD e possui atividade imunomoduladora sobre a resposta de IgE.

A ação mitogênica do extrato de semente de jaca sobre os linfócitos foi demonstrada por Bunn-Moreno e Campos Neto (1981), os quais observaram seletividade para as células T. A ativação policlonal sobre os linfócitos B somente ocorreu na presença de concentrações elevadas do extrato.

Saxon *et al.*, em 1987, utilizando a jacalina purificada, observaram que esta lectina exerceu atividade mitogênica sobre as células T, porém não houve ativação policlonal das células B, de forma T-

dependente ou T-independente. Ao contrário, ocorreu inibição da produção de imunoglobulinas, mediada pelas células T supressoras.

Pineau *et al.* (1990) também estudaram a atividade mitogênica da lectina purificada e revelaram que a jacalina induz à proliferação de linfócitos T CD4. No entanto, a cinética de síntese de DNA, expressão de CD25 e a secreção de IL-2 foram distintas daquela observada após estimulação com PHA. Observaram, ainda, que a ativação dos linfócitos depende da população de monócitos autólogos, sendo necessário maior tempo de reação.

Lafont *et al.* (1997) demonstraram que, além da especificidade de ligação e ativação dos linfócitos CD4, a jacalina também se liga aos linfócitos T CD8. No entanto, a ativação da tirosina quinase p56lck, que está associada a CD4 e CD8, e a transdução do sinal até o núcleo da célula somente ocorrem nos linfócitos CD4. Favero *et al.* (1993) e Lafont *et al.* (1997) demonstraram que a jacalina, extraída das sementes de *Artocarpus heterophyllus*, estimula linfócitos T CD4 e que, ao interagir em baixas concentrações com este receptor, inibe a infecção de células linfóides pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana).

Segundo Miranda-Santos *et al.* (1991), a jacalina estimula a produção de IL-3/GM-CSF, mas não outros fatores de crescimento. Crane *et al.* (1984) demonstraram que hibridomas de células T, obtidos pela fusão das células T estimuladas com a jacalina e células T tumorais, secretam INF- γ . Dalmau *et al.* (1989) demonstraram a produção de fatores de crescimento pelas células esplênicas de ratos estimuladas pela jacalina.

A jacalina tem atividade quimiotática sobre neutrófilos em camundongos Balb/c e CBA, após a sua administração intraperitoneal (Sakamoto *et al.*, 1995a; Felipe *et al.*, 1995). A atividade quimiotática não ocorreu em camundongos suíços, C57B16 ou ratos. Isto sugere a existência de seletividade na quimiotaxia induzida por moléculas que reconhecem os carboidratos (Sakamoto *et al.*, 1995a). Em camundongos suíços, Felipe *et al.* (1995) demonstraram que a jacalina aumenta as células fagocitárias, principalmente macrófagos, em número e atividade. A ativação dos fagócitos foi dependente da liberação de citocinas de células T, provavelmente INF γ , tornando-os mais resistentes a infecção à *Cândida albicans*.

Albuquerque *et al.* (1999) demonstraram que a jacalina é um potente adjuvante sobre a resposta imune humoral, quando conjugada ao hapteno trinitrofenil (TNP) e quando administrada concomitantemente às formas epimastigotas de

Trypanosoma cruzi, sendo útil como carreador e imunestimulante em protocolos de imunização.

O uso da jacalina em diversas áreas tem como vantagem a sua abundante fonte, a facilidade de purificação e a sua estabilidade. Atualmente a jacalina está sendo empregada no isolamento de glicoproteínas plasmáticas, como IgA1 e proteína inibidora de C-1, na investigação de nefropatias por IgA, na detecção de tumores e na avaliação da imunidade de indivíduos infectados com HIV-1 (Kabir, 1998).

A presença de mais uma lectina no extrato total de sementes de *A. integrifolia* foi sugerida por Moreira e Ainouz (1981), Roque-Barreira e Campos-Neto (1985) e Costa (1989).

Segundo Miranda-Santos *et al.* (1991) esta lectina pertence ao grupo ligante de D-manose e possui atividade estimulatória inespecífica sobre os linfócitos. Apresenta a propriedade de se ligar a hemáceas de carneiro e de coelho, porém não aglutina eritrócitos humanos, independente da especificidade. Sua massa molecular foi determinada como sendo de 65 kDa. Os autores a denominaram como artocarpina.

Santos-de-Oliveira *et al.* (1994) purificaram a lectina com especificidade a D-manose das sementes de *A. integrifolia* e a denominaram, provisoriamente, de KM⁺. A lectina purificada por este grupo foi caracterizada como uma molécula que possui massa molecular de 52 kDa, estruturada como uma molécula tetramérica, formada por cadeias de 13 kDa. A atividade aglutinante das hemáceas humanas dos grupos A, B ou O ocorreu na concentração de 25 µg/mL de lectina. Segundo esses autores, a lectina induz a migração de neutrófilos na cavidade peritoneal e *air pouch* em ratos, e possui atividade quimiotática para neutrófilos *in vitro* (Sakamoto *et al.*, 1995b).

Os trabalhos de Miranda-Santos *et al.* (1991) e de Santos de Oliveira *et al.* (1994) revelaram que a lectina é mitogênica, induzindo a proliferação de células esplênicas de camundongos Balb/c. A ativação de linfócitos ocorreu através de um mecanismo diferente da jacalina, como demonstrado em experimentos de inibição com anticorpos anti-CD2 e anti-CD3. Em experimentos realizados por Aliberti *et al.* (1995), KM⁺ induziu a produção de altos níveis de INF-γ, em células esplênicas de camundongos Balb/c ativadas, e de óxido nítrico por macrófagos isolados da cavidade peritoneal.

Perspectivas

As múltiplas atividades biológicas atribuídas às lectinas são decorrentes da diversidade estrutural

destas moléculas, da capacidade de ligação a carboidratos específicos e das características da ligação química. Por possuírem sítios específicos de ligação aos carboidratos, são capazes de interagir com diversas moléculas dos fluidos biológicos e receptores de superfície celular, agindo como decodificadores das informações trocadas entre moléculas, células e organismos. Além disso, podem substituir os ligantes naturais e ativar as células, através dos diferentes caminhos de sinalização intracelular.

As lectinas PHA, WGA, jacalina e artocarpina apresentam atividades biológicas distintas e de grande interesse científico. Desta forma, estas lectinas vêm sendo amplamente utilizadas com ferramenta útil na investigação, na avaliação e no entendimento de diversos sistemas biológicos. O melhor conhecimento da função biológica destas e de outras lectinas, no reconhecimento e nas interações celulares, poderá servir de suporte no diagnóstico e no tratamento de muitas doenças.

Agradecimentos

Agradecemos as agências de fomento à pesquisa CNPq e Capes.

Referências bibliográficas

- Agraw, B.B.L.; Goldstein, I.J. Specific binding of concanavalin A to cross-linked dextran gels. *Biochem. J.*, 96:23C-25C, 1965.
- Albuquerque, D.A.; Martins, G.A.; Campos-Neto, A.; Silva, J.S. The adjuvant effect of jacalin on the mouse humoral immune response to trinitrophenyl and *Trypanosoma cruzi*. *Immunol. Lett.*, 68(2-3):375-381, 1999.
- Aliberti, J.C.; Souto, J.T.; Minelli, L.M.S.; Souza, M.A.; Mineo, J.R.; Gazzinelli, R.T.; Roque-Barreira, M.C. Silva, M. KM⁺, uma lectina ligante de D-manose, induz produção de IL-12 por macrófagos de camundongos. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA, 20, 1995, Angra dos Reis. *Anais...* Angra dos Reis, 1995, p.114.
- Aub, J.C.; Tieslau, C.; Lankester, A. Reactions of normal and tumor cells surfaces to enzymes. I- Wheat-germ lipase is associated mucopolysaccharides. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 50:613-619, 1963.
- Bardocz, S.; Ewen, S.W.B.; Pusztai, A. Binding and endocytosis of *Phaseolus vulgaris* L₄ lectin and insulin by 3T3 and L₆ cells - effects on protein synthesis. In: Van Driessche, E. *et al.*, (ed). *Lectins: Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*. Denmark: Textop, 1993. v.8., p.258-264.
- Beuth, J.; Pulverer, G.; Uhlenbruck, G.; Pichlmaier, H. Importance of lectins for the prevention of bacterial infections and cancer metastases. *Glycoconj. J.*, 12:1-6, 1995.

- Boyd, W.C.; Requera, R. M. Hemagglutinating substances for human cells in various plants. *J. Immunol.*, 62:333-339, 1949.
- Boyd, E.C.; Shapleigh, E. Specific precipitating activity of plants (agglutinins). *Science*, 119:419, 1954.
- Bunn-Moreno, M.M.; Campos-Neto, A. Lectin(s) extracted from seeds *Artocarpus integrifolia* (jackfruit): potent and selective stimulator(s) of distinct human T and B cell functions. *J. Immunol.*, 127(2):427-429, 1981.
- Costa, C.P. Interações de lectinas de semente de jaca (*Artocarpus integrifolia*) com glicoproteínas da saliva e do soro humano. Piracicaba, 1989. (Doctoral Thesis) - Universidade Estadual de Campinas.
- Crane, I.; Leung, H.; Barwick, S.; Parti, S.; Maeger, A. The preparation of interferon gamma- producing T-cell hybridomas from jacalin stimulated T lymphocytes and the SH9 T-cell line. *Immunol.*, 53:855-859, 1984.
- Cummings, R.D.; Kornfeld, S. Characterization of the structural determinants required for the high affinity interaction of asparagine-linked oligosaccharides with immobilized *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinating and crytoagglutinating lectins. *J. Biol. Chem.*, 25(19):11230-11234, 1982.
- Dalmau, S.R.; Maciel, C.M.; Freitas, C.S. Jacalin: an excellent lectin for obtaining T cell growth activity from rat spleen cells. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 22:1111-1120, 1989.
- Derbyshire, E.; Carvalho, M.T.V.; Vitti, D.M.S.S.; Costa, C.P. The mitogenic activities of bean proteins determined by assay of the incorporation of ³H-thymidine by human lymphocytes. *Energ. Nucl. Agric.*, 9(1):21-27, 1988
- Favero, J.; Corbeau, P.; Nicolas, M.; Benkirance, M.; Dixons, J.F.P.; Auconturier, P.; Rasheed, S.; Parkers, J.W.; Devaux, C.; Dornand, J. Jacalin, a lectin from *Artocarpus heterophyllus*, interacts with the CD4 cell surface and demonstrates ant-viral properties against human immunodeficiency virus. In: Van Driessche, E. et al. (ed.) *Lectins: Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*. Denmark : Textop, 1993. v. 8. p334-340.
- Felipe, I.; Bim, S.; Somensi, C.C. Increased clearance of *Candida albicans* from the peritoneal cavity of mice pretreated with concanavalin A or jacalin. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 28:477-483, 1995.
- Felsted, R.L.; Li, J.; Pokrywka, G.; Egorin, M.J.; Spiegel, J.; Dale R.M.K. Comparison of *Phaseolus vulgaris* cultivars on the basis of isolectins differences. *Int. J. Biochem.*, 13:549-557, 1981.
- Fleishmann, G.; Mauder, I.; Illert, W.; Rüdiger, H. A one-step procedure for isolation and resolution of the *Phaseolus vulgaris* isolectins by affinity chromatography. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 366:1029-1032, 1985.
- Glad, C.; Borrebaeck, C.A.K. Affinity of phytohemagglutinin (PHA) isolectins for serum proteins and regulation of the lectins-induced lymphocyte transformation. *J. Immunol.*, 114(4):2126-2132, 1984.
- Greene, W.C.; Goldman, C.K.; Marshall, S.T.; Fleisher, T.A.; Waldmann, T.A. Stimulation of immunoglobulin biosynthesis in human B cells by wheat germ agglutinin. I. Evidence that WGA can produce both a positive and negative signal for activation of human lymphocytes. *J. Immunol.*, 127(2):799-804, 1981.
- Holmskov, U.; Malhotra, R.; Sim, R.B.; Jensenius, J.C. Collectins: collagenous C-type lectins of the innate immune defense system. *Immunol. Today*, 15(2):67-73, 1994.
- Ito, Y.; Tsurudome, M.; Yamada, A.; Hishiyama, M. Interferon induction in mouse spleen cells by mitogenic and nonmitogenic lectins. *J. Immunol.*, 132(5):2440-2444, 1984.
- Kabir, S. Jacalin: a jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) seed-derived lectin of versatile applications in immunological research. *J. Immunol. Meth.*, 212(2):193-211, 1998.
- Kanellopoulos, J.M.; Petris, S.; Leca, G.; Crumpton M. J. The mitogenic lectin from *Phaseolus vulgaris* does not recognize the T3 antigen of human T lymphocytes. *Eur. J. Immunol.*, 15: 457-486, 1985.
- Kearse, K.P.; Singer, A. Isolation of immature and mature T cell receptor complexes by lectin affinity chromatography. *J. Immunol. Methods*, 167:75-81, 1994.
- Kennedy, J.F.; Palva, P.M.G.; Corella, M.T.S.; Cavalcanti, M.S.M.; Coelho, L.C.B.B. Lectins, versatile proteins of recognition: a review. *Carbohydrate Polymers*, 26:219-230, 1995.
- Lafont, V.; Hivroz, C.; Carayon, P.; Favero J. The lectin jacalin specifically triggers cell signaling in CD4+ T lymphocytes. *Cell. Immunol.*, 181(1):23-29, 1997.
- Landsteiner, K.; Raubitschek, H. Beobachtungen über hemolyse and hamagglutination. *Balsteriol.*, 45:660-667, 1908.
- Leavitt, R.D.; Felsted, R.L.; Bachur, N.R. Biological and biochemical properties of *Phaseolus vulgaris* isolectinas. *J. Biol. Chem.*, 252(9):2961-2966, 1977.
- Lis, H.; Sharon, N. Lectin as molecules and as tools. *Annu. Rev. Biochem.*, 55:35-67, 1986.
- Miranda-Santos, I.K.F.; Delgado, M.; Bonini, P.V.; Bunn-Moreno, M. M.; Campos-Neto, A. A crude extract of *Artocarpus integrifolia* contains two lectins with distinct biological activities. *Immunol. Lett.*, 31:65-72, 1991.
- Misquith, S.; Rani, P.G.; Surolia, A. Carbohydrate binding specificity of the B-cell maturation mitogen from *Artocarpus integrifolia* seeds. *J. Biol. Chem.*, 269(48):30393-30401, 1994.
- Mody, R.; Joshi, S.; Chaney, W. Use of lectins as diagnostic and therapeutic tools for cancer. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 33(1):1-10, 1995.
- Moreira, R.A.; Ainouz, I.L. Isolectins from jackfruit (*Artocarpus integrifolia*) seeds. *Plant. Physiol.*, 61:118, 1978. (Supplement).
- Moreira, R.A.; Ainouz, I.L. Lectins from seeds of jackfruit (*Artocarpus integrifolia*): isolation and purification of two isolectins from the albumin fractions. *Biol. Plant.*, 23(3):186-192, 1981.

- Morgan, W.T.J.; Watkins, W.M. The inhibition of the hemagglutinins in plant seeds by human blood-group substances and simple sugars. *Br. J. Exp. Pathol.*, 34:94-103, 1953.
- Nagata, Y.; Burger, M.M. Wheat germ agglutinin molecular characteristics and specificity for sugar binding. *J. Biol. Chem.*, 249(10):3116-3122, 1974.
- Nowell, P.C. Phytohemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leucocytes. *Cancer Res.*, 20:426-426, 1960.
- Peumans, W.J.; Van Damme, E.J.M. The role of lectins in the defense of plants. In: Van Driessche, E. et al. (ed). *Lectins: Biology, Biochemistry, and Clinical Biochemistry*. Denmark : Textop, 1993. v. 8, p.82-91.
- Pineau, N.; Aucounturier, P.; Brugier, J.C.; Preud'Homme. Jacalin: a lectin mitogenic for human CD4 T lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.*, 80:420-425, 1990.
- Renkonen, H. O. Studies on hemmagglutinins present in seeds of some representatives of family of leguminosae. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* 26:6672-6676, 1948.
- Roque-Barreira, M.C.; Campos-Neto, A. Jacalin: an IgA-binding lectin. *J. Immunol.*, 134 (3):1740-1743, 1985.
- Roque-Barreira, M.C.; Greene, L.J.; Campos-Neto, A. Purification of jacalin on agarose-D-galactose. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 19(4/5):638A, 1986.
- Sakamoto, M.; Dias-Baruffi, M.; Roque-Barreira, M. C. A. Seletividade na migração de neutrófilos induzida por jacalina. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA, 20, 1995, Angra dos Reis. *Anais...* Angra dos Reis, 1995a, p.110.
- Sakamoto, M.; Dias-Baruffi, M.; Santos-de-Oliveira, R.; Cunha, F.Q.; Roque-Barreira, M.C. Lectina quimioatracante intravascular: Inibição da migração de neutrófilos. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA, 20, 1995, Angra dos Reis. *Anais...* Angra dos Reis, 1995b, p.111.
- Santos-de-Oliveira, R.; Dias-Baruffi, M.; Thomaz, S.M.O.; Beltrami L.M.; Roque-Barreira, M.C. A neutrophil migration-inducing lectin from *Artocarpus integrifolia*. *J. Immunol.*, 153:1798-1807, 1994.
- Saxon, A.; Tsui, F.; Martinez-Maza, O. Jacalin, an IgA-binding lectin, inhibits differentiation of human B cells by both a direct effect and by activating T-suppressor cells. *Cell. Immunol.*, 104:134-141. 1987.
- Sell, A.M.; Costa, C.P. PHA: a lectin that enhanced wound healing in the skin rats. In: INTERANATIONAL MEETING ON VACCINES, 1998, Salvador. *Summary...* Salvador, 1998, p.124.
- Sell, A.M.; COSTA, C.P. Influência da lectina de germe de trigo, WGA, no processo de reparação tecidual de pele de ratos. In: FeSBE 99, 1999, Caxambu. *Anais...* Caxambu, 1999, p.306.
- Sharon, N.; Lis, H. A century of lectin research. *TIBBS*, 12:488-491, 1987.
- Sharon, N.; Lis, H. Lectins as cell recognition molecules. *Science*, 246:227-234, 1989.
- Shumann, G.; Schenebli, H.P.; Dukor, P. Selective stimulation of mouse lymphocyte population by lectins. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 45:331-335, 1973.
- Stilmark, H. Ueber Ricin, ein giftiges Fermente aus dem Samen von Ricinus communis. And einigen Euphorbiaceen. Dorpant University. 1888. Inaug. Diss.
- Stulnig, T.; Schuweiger, M.; Hirsch-Kauffmann, M. Duchenne muscular dystrophy: lack of differences in the expression of endogenous carbohydrate-an heparin-binding proteins (lectins) in culture fibroblast. *Eur. J. Cell Biol.*, 62:173-181, 1993.
- Summer, J. B. The globulins of the jack bean *Canavalia ensiformis*. *J. Biol. Chem.*, 37:137-142, 1919.
- Sureshkumar, G.; Appukuttan, P.S.; Basu, D. α -D-galactose-specific lectin from jackfruit (*Artocarpus integrifolia*) seed. *J. Biosci.*, 4:257-261, 1982.
- Van Waune, J.; Aerts, F.; Boer, M. Cytokine production by phytohemagglutinin-stimulated human blood cells: Effects of corticosteroids, T cell immunosuppressants and phosphodiesterases IV inhibitors. *Inflamm. Res.*, 44: 400-405, 1995.
- Watkins, W.M.; Morgan, W.T.J. Neutralization of the anti-H agglutinin in serum by simple sugars. *Nature*, 169(4307):825-826, 1952.
- Whisler, R.L.; Yates, A.J. Regulation of lymphocyte responses by human gangliosides. I- characteristics of inhibitory effects and the induction of impaired activation. *J. Immunol.*, 125: 2106-2111, 1980.
- Young, N.M.; Johnston, R.A.Z.; Watson, D.C. The amino acid sequences of jacalin and the *Madura pomira* agglutinin. *Fed. Eur. Biochem. Soc.*, 282:382-384, 1991.

Received on February 16, 2000.

Accepted on April 06, 2000.