

Vicente de Paulo Teixeira
Pinto¹

Márcio Viana Ramos e
Benildo Sousa Cavada²

Lectinas em Cancerologia: Revisão

1. Doutorando do BioMol-
Lab, Universidade
Federal do Ceará;

2. Professores Drs. do
BioMol-Lab,
Universidade Federal
do Ceará, Campus do
Pici.

RESUMO

Lectinas são proteínas que interagem especificamente com carboidratos. Estas proteínas são encontradas em organismos de diversas origens. A habilidade das lectinas para discriminar pequenas diferenças estruturais em glicanos complexos tem sido explorada em estudos de isolamento e caracterização estrutural destes glicoconjugados. Ainda associada a esta característica, as lectinas têm sido introduzidas com sucesso na análise e diagnóstico e transformações celulares patogênicas e no estabelecimento dos processos de metástase. A introdução de lectinas em estudos de oncologia e o seu potencial uso terapêutico são criticamente discutidas.

ABSTRACT

Lectins are carbohydrate-binding proteins widely spread in nature. Their ability to specifically discriminate minor differences in complex glycan structures naturally occurring on cell surface membranes make them powerful tools in the isolation and structural characterisation of these glycoconjugates. Even, the lectins have been successfully introduced in the analysis of cellular transformation in the establishment of the metastasis process. The present status and further progress of lectins in oncology is critically discussed.

INTRODUÇÃO

A habilidade de lectinas em reconhecer, de forma específica, carboidratos simples e complexos Sharon & Lis, (1989) vem sendo utilizada para caracterizar estruturas glicanas complexas através de técnicas de cromatografia de afinidade associada a radiomarcagem

(Debray et al., 1981, Cavada et al., 1993). Mais recentemente, com o auxílio desta técnica, as lectinas têm sido introduzidas como ferramentas para o estudo das estruturas de glicoconjugados presentes na superfície membranar, visando à identificação de alterações dos padrões de glicosilação durante o desenvolvimento e diferen-

ciação celular. Essa aplicação tem gerado um grande número de modelos experimentais que permitem a investigação de proteínas de superfície e sua relação com a perda e/ou comprometimento das funções celulares. Estas investigações são conduzidas utilizando-se painéis de lectinas que apresentam especificidades a diferentes carboidratos e através de testes que determinam a capacidade de uma determinada lectina reconhecer uma subpopulação de células distintas, não apenas em relação à diferenciação no decorrer de seu ciclo vital (totipotência, grau de maturação, processo apoptótico, etc.) como também distinguir, dentre uma população de células provenientes de um mesmo tecido, células normais de outras que apresentem algum grau de modificação induzida por carcinogênese.

Lectinas podem ser utilizadas acopladas a cromóforos, a fim de definir características relacionadas à progressão tumoral, mapeando sua distribuição durante o estabelecimento de metástase (Gabiús & Gabiús, 1991). De modo semelhante, a descoberta do envolvimento de moléculas distintas na comunicação intercelular é vista como indicador clínico importante. Uma vez detectadas as alterações nas superfícies celulares, as lectinas poderiam ser utilizadas para promover uma mitose dirigida, na qual linhagens de células específicas (especialmente linfócitos T) são estimuladas a fim de conferir um maior potencial de defesa ao tecido agredido. Portanto, a investigação sobre a estrutura de glicoconjugados expressos apenas na superfície de células tumorais é baseada na perspectiva de que lectinas sejam capazes de promover uma detecção fidedigna destes, o que permitiria sua utilização para fins diagnóstico e terapêutico.

IMUNOMODULAÇÃO INDUZIDA POR LECTINAS

Quando Nowell (1960) descreveu a atividade mitogênica de lectinas sobre linfócitos humanos do sangue periférico, estudando a lectina de sementes de

Phaseolus vulgaris - PHA, um novo e importante ramo de pesquisa surgia tanto para a lectinologia quanto para a imunologia. Esta descoberta desencadeou um grande número de pesquisas nas quais lectinas vegetais, que apresentavam especificidade a diferentes tipos de carboidratos, foram utilizadas frente a diversos sistemas celulares a fim de estudar sua ação biológica (Barral *et al.*, 1992, Ferreira *et al.*, 1996; Bento *et al.*, 1993; Barral *et al.*, 1996, Hermenio *et al.*, 1998). Pouco tempo após a descoberta de Nowell, Aub *et al.*, (1963) relataram que a lectina de trigo (WGA) era capaz de distinguir células normais de outras malignas dentro de um mesmo tecido, através da aglutinação específica das células doentes. Contudo, na medida em que novas lectinas foram testadas, foi observado que lectinas de diferentes origens induziam diferentes respostas celulares. Um exemplo é a lectina do fungo *Agaricus bisporus* (ABL) (Kilpatrick, *et al.*, 1987), que promove efeito antagônico na ativação e proliferação de linfócitos. Estes resultados contribuíram para a formação de hipóteses de que lectinas de organismos diferentes reconhecem com alta especificidade receptores membranares e que esta especificidade de interação induz diferentes respostas celulares.

O efeito resultante da interação lectina-célula passou a ser investigado levando-se em consideração não apenas o efeito mitogênico ou supressor. A participação de mediadores químicos, como Interleucinas e Interferons, liberados por células do sistema imune em resposta à interação com lectinas, teve grande apelo científico.

Na verdade, a maioria das lectinas parece interferir nos processos de síntese e liberação de citocinas, (Kubasova *et al.*, 1994). De fato, lectinas podem alterar a síntese e liberação de mediadores químicos celulares, bloqueando a proliferação de células T estimuladas com antígenos ou interleucinas, além de inibir a produção de imunoglobulinas em células B, *in vitro*. Recentes experimentos com lectinas de leguminosas mostraram que a lectina de sementes de *Canavalia brasiliensis* (Con Br) estimula o sistema imune *in vivo* conferindo proteção parcial contra a infecção provocada

por *Leishmania* em camundongos susceptíveis e que a lectina induz a síntese e liberação de g-Interferon. Estes efeitos podem ser abolidos na presença do açúcar inibidor, o que caracteriza o mecanismo de ação das lectinas como dependente da participação de mediadores celulares endógenos glicosilados, além de confirmar que a atividade antes observada era resultante da interação lectina-célula (Barral *et al.*, 1996). Entretanto o principal resultado obtido foi que a resistência à infecção não estava relacionada ao aumento

da produção de interferon. Na ausência da lectina, associada à administração direta de interferon, os camundongos foram fortemente afetados pelo parasita. Assim, os efeitos induzidos por lectinas são ainda pobremente interpretados e apenas o estudo contínuo poderá fornecer dados adicionais para o uso clínico destas proteínas. Outras lectinas também demonstram atividades sobre células normais ou transformadas, como apresentado na tabela 1.

Tabela 1*. Ação de Lectinas Sobre Linfócitos T

| Planta | lectinas | atividade mitogênica | Atividade antimitogênica |
|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------------|
| <i>Phaseolus vulgaris</i> | PHA | +++ | |
| <i>Canavalia ensiformis</i> | Con A | +++ | |
| <i>Canavalia brasiliensis</i> | Con Br | +++ | |
| <i>Lycopersicum sculentum</i> | LSA | | +++ |
| <i>Solanum tuberosum</i> | STA | | +++ |
| <i>Datura stramonium</i> | DSA | + | |
| <i>Triticum vulgare</i> | WGA | ++ | |
| <i>Arachys hypogea</i> | PNA | +++ | |
| <i>Dolichos biflorus</i> | DBA | ++ | |
| <i>Ricinus communis</i> | RCA | | ++ |

As atividades acima são expressas em escala arbitrária de acordo com o potencial indutor de (+) a (+++). Tabela extraída e adaptada de Gabius & Gabius, (1991).

O USO DE LECTINAS NA IDENTIFICAÇÃO DE CÉLULAS TUMORAIS

Um dos principais achados no estudo de células transformadas é que estas perdem a capacidade de reconhecer células originalmente semelhantes. O reconhecimento entre células é mediado por receptores membranares que interagem quimicamente formando complexos químicos entre células vizinhas. Estas interações moleculares são traduzidas biologicamente como informações para regular crescimento e diferenciação celular. Além disso, uma das principais estruturas envolvidas neste processo de reconhecimento é um glicoconjugado denominado *glicocalix*. Assim, a hipótese de que a perda de reconhecimento e sinalização entre células normais e

transformadas em um tecido é influenciada por mudanças estruturais nas glicoproteínas de receptores torna-se bastante atrativa.

A capacidade de discriminar pequenas mudanças estruturais em glicanos complexos tornaram as lectinas ferramentas potenciais no diagnóstico e identificação de células em diferentes condições biológicas. Um exemplo da alta especificidade que as lectinas exibem por glicoconjugados foi elegantemente demonstrado através de um estudo comparativo utilizando-se várias lectinas similares e uma larga variedade de glicoconjugados que diferenciam levemente em suas estruturas (Dam *et al.*, 1998). Assim, a capacidade de reconhecimento celular de uma lectina pode ser medida através da marcação radioativa da proteína, seguida de exposição a uma população de células

desejada e determinação ou não da presença de radioatividade na membrana celular. Alternativamente, o mesmo experimento pode ser quantificado através de testes de ELISA. Deste modo, populações de células carcinogênicas poderiam ser reconhecidas em suspensão e, conseqüentemente, diferenciadas de outras normais através da utilização de lectinas que reconheçam, especificamente, células transformadas (Gabiús & Gabiús, 1991). Objetivamente, diferenças na expressão de carboidratos da superfície celular, associados a processos neoplásicos ou certos estágios de diferenciação ou ativação celular, podem explicar a preferência de lectinas por determinadas populações de células.

Uma outra técnica que vem sendo introduzida na identificação e caracterização estrutural de glicoconjugados de células normais e transformadas utiliza lectinas imobilizadas em suportes cromatográficos. As células são lisadas e os fragmentos membranares são cromatografados nestes suportes. As frações retidas são posteriormente caracterizadas por ressonância magnética nuclear. A detecção de glicoconjugados obtidos a partir da lise celular de membrana de células tumorais constitui-se em uma ferramenta alternativa à classificação do estágio de diferenciação celular apresentado, uma vez que os padrões de glicosilação são freqüentemente alterados na medida em que avança o processo oncogênico. Quando comparado à utilização de células em suspensão, o emprego de técnicas cromatográficas permite uma investigação detalhada e rápida das alterações dos glicoconjugados.

Um exemplo do uso de lectinas na identificação de células transformadas foi demonstrado através do estudo da síntese de hormônios tireoidianos a partir de células de tireóide normais e carcinomatosas. A lectina de sementes de *Canavalia ensiformis* (Con A) foi capaz de reconhecer a glicoproteína tireoblobulina proveniente de extratos de células tumorais, o mesmo não acontecendo em extratos de células normais (Maruyama *et al.*, 1998). Em trabalho recente

(Huang *et al.*, 1996), demonstraram as mudanças nos padrões de glicosilação das células de carcinoma nasofaríngeo, utilizando as lectinas Con A (específica para glicose/manose) e de sementes de *Ulex europaeus* UEA-I (específica para fucose). Foi observado que o nível de receptores para UEA-I parecia aumentar durante a progressão do carcinoma nasofaríngeo não metastático para metastático. De modo contrário, uma redução acentuada no nível de receptores para Con A foi constatada.

A redução ou ausência de glicoconjugados de superfície em carcinoma de células escamosas da laringe foi estudada através da utilização de lectinas com especificidade para monossacarídeos diferentes (Tsambaos *et al.*, 1998). Neste ensaio, utilizando-se lectinas imobilizadas em colunas cromatográficas, foi observada uma acentuada redução no grau de interação dos açúcares provenientes da hidrólise dos glicoconjugados de membrana com a lectina imobilizada e que esta redução era inversamente proporcional à evolução do processo tumoral.

Tem sido mostrado que algumas linhagens de células do melanoma humano expressam glicoproteínas de superfície envolvidas no processo de iniciação da metástase. Experimentos preliminares sugerem que essas glicoproteínas são reconhecidas pela lectina de *Arachis hypogaea* (PNA), que tem especificidade pelo monossacarídeo galactose (Dore *et al.*, 1997). As lectinas Con A e a de sementes de *Phaseolus vulgaris* (PHA) também demonstraram capacidade de diferenciar lesões neoplásicas de outras não neoplásicas, oriundas de tecidos uterino e, ainda, distingui-las quanto a origem, se endometrial ou endocervical (Toda *et al.*, 1998). Recentemente, foi demonstrado que UEA-I é capaz de reconhecer células tumorais em carcinoma medular renal e que este reconhecimento é efetivo apenas para as células da face luminal do tumor (Wesche *et al.*, 1998).

Não apenas as alterações nos padrões de glicosilação dos glicoconjugados

de superfície detectados por lectinas são utilizados para o diagnóstico de células tumorais. Na tentativa de se desenvolverem métodos diagnósticos diferenciados utilizando lectinas, baseados na dosagem de mediadores químicos liberados pelas células, foi observado que indivíduos descendentes de portadores de câncer de mama apresentam uma significativa redução na ativação de células T e NK (Shevde *et al.*,

1998). Além disto, linfócitos de pacientes portadores de câncer de mama maligno, quando estimulados com Con A, secretam uma quantidade significativamente maior de IL-10, quando comparados com linfócitos de portadores de câncer de mama benigno (Rosen *et al.*, 1998). De modo geral, as lectinas frequentemente empregadas no diagnóstico de doenças neoplásicas são descritas na tabela 2.

TABELA 2 - Lectinas vegetais utilizadas no diagnóstico de doenças neoplásicas

| Lectinas | Especificidade | Aplicação/diagnóstico |
|----------|----------------------------------|---|
| Con A | glicose/manose | carcinoma de tireóide e de mama |
| PNA | galactose-N-acetil-galactosamina | carcinoma nasofaríngeo, melanoma maligno, carcinoma de células renais |
| UEA-I | fucose | carcinoma nasofaríngeo |
| GSA-II | glicose-N-acetilglicosamina | metaplasia de pâncreas |
| DBA | galactose-N-acetilgalactosamina | adenocarcinoma endocervical |
| PHA | oligossacarídeos complexos | adenocarcinoma endocervical |
| VAA | galactose | neoplasia urotelial |

LECTINAS COMO INDICADORES DE PROGNÓSTICO DE DOENÇAS NEOPLÁSICAS

O crescimento ou desenvolvimento tumoral é acompanhado por uma fraca resposta imune que se caracteriza por uma diminuição da resposta proliferativa e da regulação da atividade citolítica dos linfócitos T (Choi *et al.*, 1998). Invariavelmente, lectinas endógenas também estão envolvidas neste processo e sua importância tem sido mostrada na regulação da migração celular, maturação embrionária e durante vários outros processos normais e patológicos (Kieda *et al.*, 1998).

Na medida em que são capazes de detectar alterações nas glicoproteínas da superfície celular, as lectinas podem ser utilizadas para correlacionar estas alterações com o potencial carcinogênico de uma dada massa tumoral. A lectina obtida do molusco *Helix pomatia* tem sido empregada na avaliação do grau de agressividade de carcinoma gástrico em humanos e os resultados obtidos por Okuyama *et al.*, (1998) tem revelado que a malignidade do tumor está

diretamente relacionada com a intensidade da interação lectina-célula tumoral. De modo semelhante, esta lectina é capaz de diferenciar células malignas de câncer de mama das células sadias deste tecido (Mitchell *et al.*, 1998).

Tem sido demonstrado que a presença de glicoproteínas contendo fucose (α -2-1) galactose terminal na superfície de células do carcinoma de cólon é um indicador direto da malignidade do tumor e parece estar associado à mobilidade destas células cancerosas, aumentando seu potencial metastático (Galanina *et al.*, 1998). A lectina de sementes de *Phaseolus vulgaris* tem sido empregada para diferenciar células malignas de outras benignas e, também, como indicador do potencial metastático deste tipo de célula (Mitchell *et al.*, 1998).

Em mesotelioma de pulmão, a utilização de lectinas tem demonstrado que o prognóstico parece ser mais favorável para indivíduos em cujas células, em início do processo de transformação, se observa um número elevado de fragmentos glicosil, quando comparados a fragmentos galactosil (Kayser *et al.*, 1998).

INTRODUÇÃO DE LECTINAS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEOPLÁSICAS

Lectinas são capazes de conter a proliferação de células tumorais por atuarem sobre as células T, induzindo a mitose, o aumento da liberação de mediadores inflamatórios ou, ainda, por apresentarem atividade citotóxica quando endocitadas por células tumorais (Kilpatrick D.C. 1988).

A lectina de sementes de *Ricinus communis* (RCA), que é constituída de duas subunidades proteicas (A e B, sendo a subunidade A capaz de ligar-se ao ribossomo, bloqueando a síntese proteica) tem sido utilizada para fins terapêuticos (Mota *et al.* 1997; 1998). Recentemente foi demonstrado que RCA é capaz de inibir o crescimento de células do câncer epidermoide em humanos, através de sua ação citotóxica (Fang *et al.*, 1998). Entretanto, o maior objetivo científico do uso de proteínas inativadoras de ribossomos (RIPs) é na produção de mísseis biológicos. Estas proteínas, covalentemente ligadas a anticorpos produzidos contra amostras de células transformadas, tornam-se mísseis biológicos direcionados especificamente para as células alvos. O anticorpo reconhece com alta especificidade as células malignas e a toxina é internalizada na célula, inativando os ribossomos e causando a morte celular direcionada. Esta técnica já vem sendo usada com sucesso na retirada de células de defesa em transplante de medula.

A lectina de trigo (WGA), específica para N-acetil-D-glicosamina, tem sido

empregada no tratamento de portadores de carcinoma urotelial. Nestes casos, a lectina parece promover uma diminuição do potencial metastático das células (Dus *et al.*, 1984). A lectina galactose-específica de sementes de *Viscum album* (VAA) vem sendo utilizada no combate a vários tipos de câncer. Diferindo de outras lectinas estudadas, a VAA apresenta uma atividade citotóxica quando administrada em altas doses e imunomodulação satisfatória quando administrada em pequenas doses. Esta atividade citotóxica da lectina foi demonstrada por (Lenartz *et al.*, 1998) frente a células de glioma. Ao contrário da ação biológica da RCA, a lectina VAA promove um aumento da liberação de citocinas responsáveis pela ativação de células NK (Natural Killer), resultando na diminuição da massa tumoral. Um resultado semelhante é observado quando se utiliza a lectina em indivíduos portadores de câncer de mama. Neste caso, VAA parece estimular a liberação de β -endorfina, aumentando a atividade das células NK no sangue periférico (Heiny *et al.*, 1998). Outro dado relevante desta pesquisa é que a resposta observada neste experimento foi obtida com a utilização de doses extremamente pequenas desta lectina ($0,5 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}$). Portanto, pelo fato de algumas lectinas promoverem imunoproteção, elas poderiam ser empregadas como terapia de suporte em conjunto com rádio e/ou quimioterapia (Gabiús & Gabiús, 1991). De modo geral, as lectinas comumente utilizadas como coadjuvantes no tratamento de doenças neoplásicas são descritas na tabela 3.

TABELA 3 - Lectinas vegetais utilizadas no tratamento de alguns tipos de neoplasias

| Lectinas | Especificidade | Aplicação |
|----------|----------------------------------|----------------------------|
| VAA | galactose | Melanoma urotelial, Glioma |
| RCA | galactose | Câncer epidermoide |
| WGA | N-acetil-glicosamina | Carcinoma urotelial |
| PNA | galactose-N-acetil-galactosamina | Câncer de cólon |

PERSPECTIVAS

Embora o potencial clínico de lectinas no tratamento do câncer esteja relativamente

estabelecido e diferentes técnicas tenham sido desenvolvidas para o diagnóstico, os resultados ainda não são conclusivos. Diferentes estratégias metodológicas estão

em desenvolvimento e lectinas de diferentes organismos têm sido testadas. Exatamente por apresentarem reações específicas sobre cada sistema biológico, diferentes lectinas deveriam ser testadas para cada tipo de célula tumoral. Além disto, é necessário que alguns aspectos da ação de uma dada lectina sobre um determinado tipo celular seja previamente conhecido antes de sua utilização clínica.

Se, por um lado, as pesquisas até hoje realizadas apontam as lectinas como ferramentas biológicas relevantes no tratamento de portadores de câncer, o mecanismo de ação destas proteínas ainda não é conhecido em detalhes. O fato de serem as lectinas entidades proteicas distintas em relação às suas características química e físico-química requer a realização de estudos visando à investigação de seus efeitos sobre o organismo de modo sistêmico.

Finalmente, a utilização de lectinas em cancerologia tem estabelecido um novo campo alternativo aplicável no entendimento e combate dos processos de desdiferenciação celular desencadeados por células normais em tecidos saudáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AUB, J.C. TIESLAU, C. & LANKESTER, A. (1963). Proc. Natl. Acad. Sci. 50: 613-619. In: **The Lectins, Properties, Functions and Applications in Biology and Medicine**. Irvin E. Liener, Nathan Sharon & Irwin J. Goldstein Eds. ACADEMIC PRESS, INC. 1986.
- BARRAL-NETTO, M., SANTOS, S.B., BARRAL, A., MOREIRA, L.I.M., SANTOS, C.F., MOREIRA, R.A., OLIVEIRA, J.T.A. & CAVADA, B.S. (1992). **Human lymphocyte stimulation by legume lectins from the *Diocleae* tribe**. Immunol. Invest. 21(4): 297-303.
- BARRAL-NETTO, M.M., VON SOHSTEN, R.L., TEIXEIRA, M., CONRADO DOS SANTOS, W.L., POMPEU, M.L., MOREIRA, R.A., OLIVEIRA, J.T.A., CAVADA, B.S., FALCOFF, E. & BARRAL, A. (1996). In vivo protective effect of the lectin from ***Canavalia brasiliensis*** on BALB/c mice infected by ***Leishmania amazonensis***. Act. Trop. 60: 237-250.
- BENTO, C.A.M., CAVADA, B.S. OLIVEIRA, J.T.A. MOREIRA, R.A. & BARJA-FIDALGO, C. (1993). **Rat paw edema and leukocyte immigration induced by plant lectins**. Ag. Act. 38: 48-54.
- CAVADA, B.S., MOREIRA, R.A., OLIVEIRA, J.T.A. & GRANGEIRO, T.B. (1993). Primary structure and functions of plant lectins. **Rev. Bras. Fisiol. Veg.** 5(2): 193-202.
- CHOI, S.H., CHUNG, E.J., WHANG, D.Y., LEE, S.S., JANG, Y.S. & KIM, C.W. (1998). Alteration of signal-transducing molecules in tumor-infiltrating lymphocytes and peripheral blood T lymphocytes from human colorectal carcinoma patients. **Cancer Immunol. Immunother.** 45(6): 299-305.
- DAM, T.K., CAVADA, B.S., GRANGEIRO, T.B., SANTOS, C.F., SOUSA, F.A.M., OSCARSON, S. & BREWER, C.F. (1998). **Diocleinae lectins are a group of proteins with conserved binding sites for the core trimannoside of asparagine-linked oligosaccharides and differential specificities for complex carbohydrates**. J. Biol. Chem. 273(20): 12082-12088.
- DEBRAY, H., DECOUT, D., STRECKER, G., SPIK, G. & MONTREUIL, J. (1981). **Specificity of twelve towards oligosaccharides and glycoproteins related to N-glycoproteins**. Eur. J. Biochem. 177: 41-55.
- DORE, J.F., MAISONNEUVE, P., CATTARUZZA, M.S., AUTIER, P. COCHRAN, A.J. & BOYLE, P. (1997). A molecular epidemiological approach to the study of expression of a metastasis marker in primary melanomas and its correlation with individual patient's risk of recurrence or metastasis. **Melanoma Res.** 7(2): 121-125.
- DUS, D., RADZIKOWSKI, C., DEBRAY, H., MONTREUIL, J., CHRISTENSEN, B. & KIELER, J. Lectin binding to non-malignant and malignant human uroepithelial cells in vitro. In: **Lectins, biology, biochemistry, clinical biochemistry**, Vol. 4: 65-74. T.C. Bog-Hansen, Eds.

- FANG, K. (1998). A toxin conjugate containing transforming growth factor- α and ricin A specifically inhibits growth of A431 human epidermoid cancer cells. *Proc. Natl. Sci. Counc. Repub. China*. 22(2): 76-82.
- FERREIRA, R.R., CAVADA, B.S., MOREIRA, R.A., OLIVEIRA, J.T.A. & GOMES, J.C. (1996). Characteristics of the histamine release from hamster cheek pouch mast cells stimulated by lectins from brazilian beans and concanavalina A. *Inflam. Res.* 45(9): 442-447.
- GABIUS, H.J. & GABIUS, S. (1991). A glyco-biological approach to tumor diagnosis and therapy. In: **Lectins, biology, biochemistry, clinical biochemistry**, Vol. 6: 91-102. T.C. Bog-Hansen, Eds.
- GALANINA, O, HALLOUIN, F., GOUPILLE, C., BOVIN, N. & LE PENDU, J. (1998). Detection of a potential receptor for the H-blood-group antigen on rat colon-carcinoma cells and normal tissues. *Int. J. Cancer*. 76(1): 136-140.
- HEINY, B.M., ALBRECHT, V. & BEUTH, J. (1998). Correlations of immune cell activities and beta-endorphin release in breast carcinoma patients treated with galactose-specific lectin standardized mistletoe extract. *Anticancer Res.* 18(1B): 583-586.
- HERMENIO C. LIMA, FRANCISCO H.F. COSTA, ALEXANDRE H. SAMPAIO, SAMYA A. NEVES, NORMA M.B. BENEVIDES, DARLIO I.A. TEIXEIRA, DAVID J. ROGERS & ANA LÚCIA P. FREITAS (1998). Induction and inhibition of human lymphocyte transformation by the lectin from the red marine alga **Amansia multifida**. *J. Appl. Phycol.* 10: 153-162.
- HUANG, H., JIANG, D. & LI, Z. (1996). Metastatic potential correlates with cell surface carbohydrate profiles of nasopharyngeal carcinoma. *Chung Hua Erh Pi Yen Hou Ko Tsa Chin* 31(3): 165-167.
- KAYSER, K., ZIEHMS, S., KAYSER, G., ANDRE, S., BOVIN, N.V., DONG, X., KALTNER, H. & GABIUS, H. J. (1998). Glycohistochemical properties of malignancies of lung and pleura. *Int. J. Oncol.* 12(5): 1189-1194.
- KIEDA, C. (1998). Role of lectin-glycoconjugate recognitions in cell-cell interactions leading to tissue invasion. *Adv. Exp. Med. Biol.* 435: 75-82.
- KILPATRICK, D.C., STODDART, R.W. & JONES, C.J.P. (1987). Glycoprotein oligosaccharide sequences of mast cell granules: a lectin-based study. In *Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical biochemistry*. Vol. 6: 69-80. T.C. Bog-Hansen, Eds.
- KILPATRICK, D.C. (1988). Accessory cell paradox: monocytes enhance or inhibit lectin-mediated human T lymphocyte proliferation depending on the choice of mitogen. *Scand. J. Immunol.* 24: 247-249.
- KUBASOVA, T. & KOTELES, G.J. (1994). Influence of concanavalin A on the proliferation of cultured tumor cells detected in a cytotoxicity test. In **Lectins, biology, biochemistry, clinical biochemistry**. Vol 10: 99-102. E. Van Driessche, J. Ficher, S. Beeckmans, T.C. Bog-Hansen, Eds.
- LENARTZ, D., ANDERMAHR, J., PLUM, G., MENZEL, J. & BEUTH, J. (1998). Efficiency of treatment with galactose-specific lectin from mistletoe against rat glioma. *Anticancer Res.* 18(2A): 1011-1014.
- MARUYAMA, M., KATO, R., KOBAYASHI, S. & KASUGA, Y. (1998). A method to differentiate between thyroglobulin derived from normal thyroid tissue and from thyroid carcinoma based on analysis of reactivity to lectins. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 122(8): 715-720.
- MITCHELL, B.S., BROOKS, S.A., LEATHEM, A.J. & SCHUMACHER, U. (1998). Do HPA and PHA-L have the same binding pattern in metastasizing breast and colon cancers? *Cancer Lett.* 123(1): 113-119.
- MOTA, D.M. & RAMOS, M.V. (1997). Plant lectins as biological agents. *RECCS*. 09: 40-45.

- MOTA, D.M., BONFIM, L.R., MADEIRA, S.V.F & RAMOS, M.V. (1998). Proteínas inativadoras de ribossomos: Um veneno vegetal com aplicações farmacológicas: Características físico-químicas, estruturais e biológicas. **RECCS**. 10: 42-50.
- NOWELL, P.L. (1960). Phytohaemagglutinin: an indicator of mitosis in cultures of normal human leucocytes. **Cancer Res**. 20: 462-466.
- OKUYAMA, T., MAEHARA, Y., KAKEJI, Y., TSUIJITANI, S., KORENAGA, D. & SUGIMACHI, K. (1998). Interrelation between tumor-associated cell surface glycoprotein and host immune response in gastric carcinoma patients. **Cancer**. 82(8): 1468-1475.
- ROSEN, H.R., AUSCH, C., REINEROVA, M., ZASPIN, E., RENNER, K., ROSEN, A. C., SCHIESSEL, R. & MOROZ, C. (1998). Activated lymphocytes from breast cancer patients express the characteristics of type 2 helper cells: a possible role for breast cancer-associated p43. **Cancer Lett**. 127(1-2): 129-134.
- SHARON, N. & LIS H. (1989). Science (246): 227-234. In Lectins, Biology, Biochemistry, **Clinical Biochemistry**. Vol. 6: 91. T.C. Bog-Hansen, Eds.
- SHEVDE, L.A., JOSHI, N.N., SHINDE, S.R. & NADKARNI, J.J. (1998). Studies on functional status of circulating lymphocytes in unaffected members from cancer families. **Hum. Immunol**. 59(6): 373-381.
- TSAMBAOS, D., PASMMATZI, E., MANOLOPOULOS, L., KAPRANOS, N., GOUMAS, P. & ADAMOPOULOS, G. (1998). Lectins histochemistry of laryngeal squamous cell carcinomas. **Otolaryngeal Head Neck Surg**. 118(6): 886-891.
- TODA, T., SADI, A.M., EGAWA, H., ATARI, E., QURESHI, B. & NAGAI, Y. (1998). Affinity of four lectins for endocervical and endometrial non-neoplastic and neoplastic glandular epithelium. **Histopathology**; 32(3): 257-263.
- WESCHE, W.A., WILIMAS, J., KHARE, V. & PARHAM, D.M. (1998). **Renal medullary carcinoma: a potential sickle cell nephropathy of children and adolescents**. *Pediatr. Pathol. Lab. Med.* 18(1): 97-113.