

INTERAÇÃO IMUNOMODULATORIA PARA CONTROLE DE DOENÇAS INFECCIOSAS E NÃO INFECCIOSAS PELA ATIVIDADE DE LECTINA ARTIN M

Interaction immunomodulatory for control of infectious diseases and noninfectious by activity of lectin Artin M

Jullyana Egito¹, Gabryele Daghetti², Leana Ferreira Crispim³, Carlo José Freire Oliveira⁴, Tony de Paiva Paulino⁵, Javier Emílio Lazo Chica⁶, Wellington Francisco Rodrigues⁷⁺, Camila Botelho Miguel⁸⁺

¹Graduanda em Medicina. Faculdade Morgana Potrich - FAMP - Mineiros, GO, Brasil.

²Graduanda em Medicina. Faculdade Morgana Potrich - FAMP - Mineiros, GO, Brasil.

³Dentista. Professora da Faculdade Morgana Potrich - FAMP - Mineiros, GO, Brasil.

⁴Médico Veterinário. Professor da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

⁵Farmacêutico Industrial. Professor do Centro de Educação Profissional - CEFORES, Universidade Federal do Triângulo Mineiro UFTM. - Uberaba, MG, Brasil.

⁶Médico. Professor da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

⁷Biomédico. Professor da Faculdade Morgana Potrich - FAMP - Mineiros, GO, Brasil; Doutorando em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

⁸Biomédica. Doutoranda em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

*Não há conflito de interesse.

RESUMO

O sistema imunitário tem uma variedade de moléculas que regulam e orquestram uma variabilidade de mecanismos do corpo humano. A interação entre as respostas imunitárias e processos inflamatórios é o que irá determinar a evolução ou a cura de uma doença. Assim, há uma busca intensa pela ciência por entender todos os mecanismos que participam nas vias do sistema imunológico, bem como, uma forma de sua manipulação. Isso permitirá a propagação e ações que visam o diagnóstico, cura e compreensão de doença. Algumas Lectinas têm atividades biológicas interessantes, com ênfase na Lectina Artin M antes chamada de KM+, onde possui uma interação com receptores de células imunes. Assim, o presente estudo teve por objetivo abordar as obras principais associados com a Lectina Artin M. Esperamos entender quais são as principais linhas de pesquisas relacionadas a este assunto, bem como seus resultados. Com isso, permitir um direcionamento para as próximas abordagens com esta molécula fabulosa. Para isto utilizamos o banco de dados norte-americano Pubmed, Lilacs e Google Acadêmico, no período que inclui os últimos quinze anos. Foram utilizados em conjunto os descritores "Artin M" e "KM+". Nós mostramos estudos com parasitas (*Leishmania sp*, *Paracoccidioides*, *Neospora caninum* e *Toxoplasma gondii*), fungo (*Candida albicans*), e processos de reparação (regeneração e cicatrização), em alguns modelos diferentes. Todos os resultados foram satisfatórios em que a Lectina Artin M tinha uma relação direta com a imunomodulação. Estes dados também indicaram que estudos com a Lectina Artin M devem ser extrapolados para outros modelos experimentais, porque pode ser encontrado mecanismos interessantes que podem favorecer o controle de várias doenças infecciosas e não infecciosas.

Palavras-chave: Lectina Artin M, KM+, Imunomodulação

ABSTRACT

The immune system has an array of molecules that orchestrate and regulate a variability of human body mechanisms. The interaction between immune responses and inflammatory processes will determine the evolution or cure of a disease. Thus there is a quest for science by understanding all the mechanisms that participate in the pathways of the immune system, as well as, a form of its manipulation. So will allow the propagation and actions that aimed at diagnosis, healing and understanding of disease courses. Some lectins have interesting biological activities, with emphasis on Lectin Artin M before call of KM+, it has an interaction with immune cell receptors. Thus the present study aimed to approach the works main associated with the Artin M Lectin. We hope to understand which are the main lines of research related to this subject, as well as your results. With this, allow a targeting to next approaches with this fabulous molecule. We used the database North-American Pubmed, Lilacs and Academic google in the period that includes the last fifteen years. Were utilized together the descriptor “Artin M” and “KM +”. We showed studies with parasites (*Leishmania sp*, *Paracoccidioides*, *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii*), fungus (*Candida albicans*), and repair processes (regeneration and cicatrization), in some different models. All results proved satisfactory where the lectin Artin M had a direct relation with immunomodulation. These data also indicate that studies with lectin Artin M should be extrapolated to other experimental models, because it may be find interesting mechanisms that may favor the control of various infectious and noninfectious diseases.

Keywords: Lectin Artin M, KM+, Immunomodulation

INTRODUÇÃO

A saúde da população mundial é afetada por várias doenças com as mais variadas formas de infecciosidade, está diretamente relacionada com a resposta imune e desencadeia na célula o poder de proliferação, migração, morte celular ou produção de mediadores químicos. Deste modo a intervenção patológica deixa de ser geral e passa a ser pontual para a doença. O sistema complemento na imunologia, via da lectina, é ativado por um microrganismo que tem como lise ação final da célula, é de extrema importância para o combate de infecções, doenças auto-imune e tumor [1].

Durante mais de 20 anos, Maria Cristina Roque Antunes Barreira extraiu uma proteína de *Artocarpus integrifolia* (extrato da semente da jaca), uma lectina ligada à manose na superfície de células do sistema imunológico que estimula a produção de substâncias contra patógenos [2-4]. A purificação da proteína foi designada a proteína KM+, atualmente chamada Artin M. O estudo de Artin M é realizado para a indução de células do sistema imunológico para a produção de citocinas, onde uma resposta imune mais eficaz ocorre para certos microorganismos a serem estudados [3-5]. A seguir serão listadas algumas doenças com interposição de ligante de manose purificada, que se destina a um elevado grau de melhora.

O exemplo do Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) uma doença auto-imune órgão-específica caracterizada pela destruição seletiva de células beta pancreáticas produtoras de insulina. A análise imunohistoquímica do tecido pancreático mostra que os primeiros tipos de células que se infiltram nas ilhotas de Langerhans são células dendríticas e macrófagos, os quais promovem a insulite; a apresentação de auto-antígenos específicos em células beta pancreáticas para células TCD4+ poderia ser limitada através da modulação da ligação por manose [6]. Ao inibir a resposta será bloqueada assim a liberação de citocinas pró-inflamatórias.

Outra doença tal como a Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória auto-imune, de natureza crônica e progressiva que afeta as membranas sinoviais das articulações. A prevalência dessa doença na América Latina é de cerca de 0,4%, com uma taxa de 0,24% -1,0%. Embora a sua etiologia não é explícita, sabe-se que a cascata de fatores celulares e humorais desencadeiam a ativação do sistema imunológico [7].

No entanto a lectina Artin M pode demonstrar uma interação molecular importante e pode ser aplicada em várias situações, tais como para o tratamento, prevenção e cura de doenças.

Assim, o presente estudo tem por objetivo abordar as principais obras associados com a lectina Artin M. Esperamos entender quais são as principais linhas de pesquisa relacionadas a este assunto, bem como seus resultados e com isso, permitir um direcionamento para as próximas abordagens com esta fabulosa molécula.

MATERIAL E MÉTODOS

Tipo de Estudo

Realizar uma abordagem retrospectiva a partir de uma revisão sistemática e meta-análise. Para a condução da seleção, avaliação, exposição e conclusões dos dados foram conduzidas em concordância com o *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses-PRISMA* [8].

Critérios de Inclusão e Exclusão

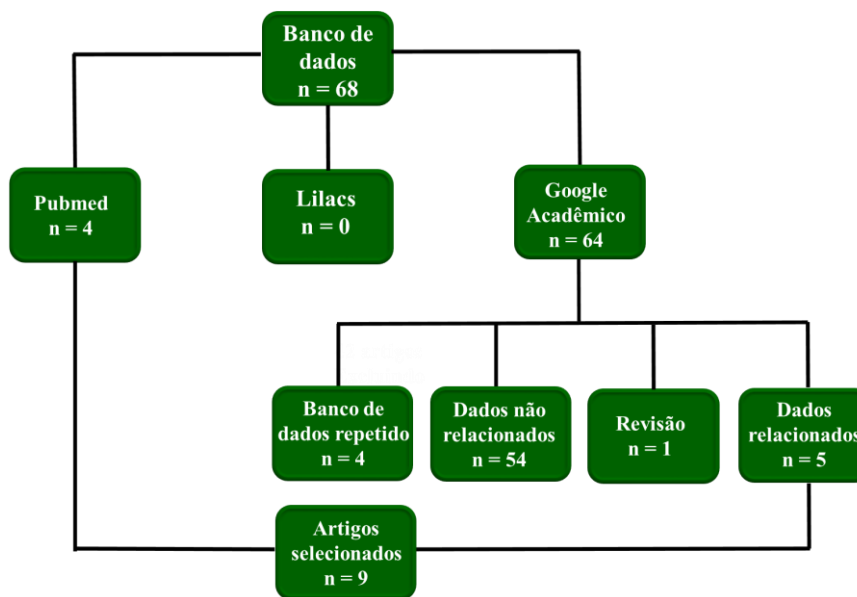
Utilizou-se o banco de dados norte-americano Pubmed, América Latina e Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Google Acadêmico no período que inclui os últimos quinze anos. Foram utilizados em conjunto o descritor "Artin M" e "KM+". O estudo abordou os itens: autores, objetivos, modelo utilizado e conclusões dos trabalhos avaliados. Não foram considerados para este estudo, trabalhos de revisão e/ou que não demonstraram correlações com os descritores.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa "Instat e Prisma" o Graphpad (<http://www.graphpad.com>). Os dados foram analisados de forma descritiva em porcentagem. Análise univariada não-paramétrica (teste de Kruskal-Wallis) foi usada para separar grupos com distribuição não-gaussiana. Diferenças estatisticamente significativas foram consideradas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Depois de consultados os bancos de dados PubMed, Lilacs e Google Acadêmico, foram encontrados 68 artigos, dos quais 4 eram do Pubmed e 64 do Google Acadêmico. Curiosamente não encontramos dados listados na base Lilacs. Após o uso dos critérios de inclusão foram selecionados apenas 7 artigos para avaliação (Fluxograma 1).



Fluxograma 1. Distribuição de artigos encontrados nos últimos 13 anos em três bancos de dados. Para a seleção dos artigos, foram utilizados os bancos de dados Pubmed, Lilacs e Google Acadêmico.

Posteriormente os dados foram distribuídos e organizados de acordo com o ano de publicação, os objetivos da pesquisa, o tipo de modelo utilizado e a conclusão (Quadro 1).

Quadro 1. Descrição dos dados: Autor, Objetivo, Modelo e Conclusão

AUTOR	OBJETIVO	MODELO	CONCLUSÃO
Souza L; 2015 [9]	Avaliar o efeito imunomodulador de lectinas no controle da infecção por <i>T. gondii</i> .	C57BL/6 infectados pela cepa ME-49 de <i>T. gondii</i> .	Os mecanismos de imunomodulação mediada por lectinas ScLL e Artin M pode contribuir para a infecção por <i>T. gondii</i> .
Kim YJ <i>et al.</i> , 2013 [10]	Avaliar os efeitos de Artin M na cicatrização de feridas na mucosa palatina de ratos.	Uso de uma secreção de fibroblastos gengivais de ratos.	Artin M foi eficaz na cicatrização de feridas da mucosa bucal de ratos e foi associado com o aumento de TGF- β e liberação de VEGF, proliferação celular, reepitelização, deposição de colágeno e arranjo das fibras.
Loyola W <i>et al.</i> , 2012 [11]	As atividades de dectina-1 e receptor de manose na fagocitose de <i>Candida albicans</i> e a produção de TNF- α pelos macrófagos.	Os macrófagos de camundongos foram incubados com <i>C. albicans</i> CR15 (levedura).	Artin M, mas não jacalina presente no extrato jaca aumentou significativamente a produção de TNF- α , a atividade dos receptores de manose e Dectina-1.

Custodio L. <i>et al.</i> , 2011 [12]	Investigar o efeito imunoregulador de Artin M e jacalina a partir do extrato de sementes de <i>Artocarpus integrifolia</i> contra a infecção por <i>Candida albicans</i> .	Camundongos Swiss receberam extracto jaca contendo 500 ug de proteína/ml de PBS por via intraperitoneal (i.p.) ou PBS sozinho e, após 72 h foram infectados por via i.p. com <i>C. albicans</i> CR15.	Artin M, por si só, ou associada com jacalina presente no extracto jaca é capaz de induzir a resposta Th1 e Th17 imunitárias protetoras contra infecção por <i>Candida albicans</i> .
Cardoso M. <i>et al.</i> , 2011 [13]	Avaliação do papel de lectina Artin M e jacalina como adjuvantes na imunização de camundongos contra a infecção por <i>N. caninum</i> associados ou não com o antígeno lisado Neospora.	A imunização de camundongos contra a infecção por <i>N. caninum</i> associada ou não com o antígeno lisado de Neospora.	ArtinM apresenta forte efeito imunoestimulante e adjuvante de jacalina na imunização de camundongos contra neosporose, induzindo uma resposta imunológica pró-inflamatória protetora Th1-tendenciosa e maior proteção após o desafio com o parasita.
Chahud F. <i>et al.</i> , 2009 [14]	Investigar um possível efeito da KM+ sobre a regeneração da córnea em coelhos.	Uma área de 6,0 mm de diâmetro de desbridamento foi criada na córnea de ambos os olhos por raspagem mecânica. Os olhos experimentais receberam gotas de KM+ cada 2 h.	Assim, a aplicação tópica de KM+ pode facilitar a cicatrização de feridas epiteliais da córnea em coelhos por meio de um mecanismo que envolve o aumento do influxo de neutrófilos para a área ferida induzida por lectina.
Coltri K <i>et al.</i> , 2008 [2]	Verificar experimentos realizados para avaliar a atividade terapêutica de KM+ do fruto jaca (fjKM+) e sua contrapartida recombinante (rKM+) na paracoccidioidomicose experimental.	fjKM+ ou rKM+ foi administrado a camundongos BALB/c 10 dias após a infecção com <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> . Trinta dias após a infecção, os pulmões dos ratos foram tratados com KM+.	Efeito benéfico do KM + na gravidade da infecção por <i>P. brasiliensis</i> pode expandir seu uso potencial como uma nova molécula imunoterapêutica.
Teixeira CR. <i>et al.</i> , 2006 [4]	Avaliação das lectinas <i>Canavalia brasiliensis</i> (ConBr), <i>Pisum arvense</i> (PAA) e <i>Artocarpus integrifolia</i> (KM+) como moléculas imunoestimulatórias na vacinação contra a infecção por <i>Leishmania amazonensis</i> .	Induzida a produção de IFN- γ , a combinação das lectinas com a vacinação contra a infecção amazonensis.	Estas observações indicam que o papel modulador de lectinas de plantas na vacinação para leishmaniose pode estar relacionado com a sua ação sobre a resposta inata inicial.
Panunto Castelo <i>et al.</i> , 2001 [15]	Verificar o perfil de resposta à infecção por <i>Leishmania</i> , quando estimulados por IL-12 e IL-4 respectivamente.	A drenagem linfática a partir de nódulos de células de camundongos BALB/c imunizados (em contraste com células de animais imunizados apenas com o antígeno de <i>Leishmania</i> solúvel [SLA]) que secretam altos níveis de IFN- γ e níveis baixos de IL-4.	As observações indicam que o KM+ induzida por IL-12 p40 <i>in vivo</i> tem um efeito protetor contra a infecção por <i>L. major</i> .

Os trabalhos selecionados foram reportados, com autores, objetivos, modelo utilizado no estudo e conclusão da abordagem (Tabela 1). Foram listados 7 artigos que relataram os

descritores relatados neste estudo (descrito em Material e Métodos). Os artigos flutuam em relação ao ano de publicação entre 2001-2013, com uma frequência de publicação de 0,54/ano. Houve uma associação de 14,28% dos artigos publicados para os anos em que houve relatos com os descritores usados (Figura 1).

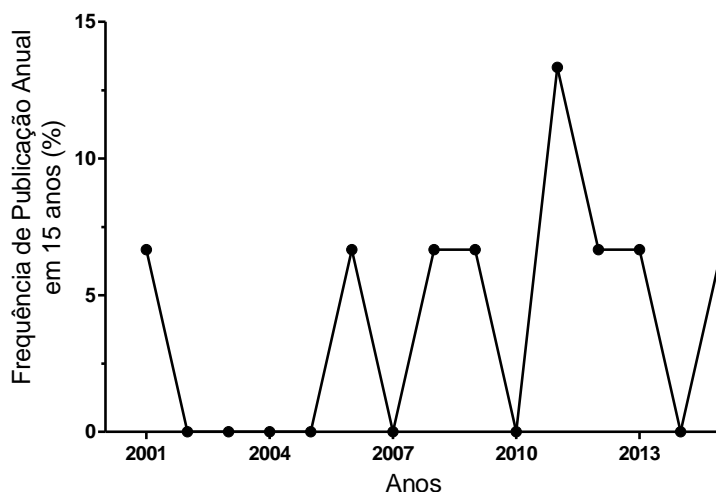


Figura 1. Frequência de publicação anual em treze anos, com descritores: "Artin M" e "KM+". Obtivemos aqui uma representação de publicação por ano em um total de 9 trabalhos.

Observou-se a frequência do tipo de modelo, assim como a descrição sobre a atividade nestes modelos e as moléculas envolvidas nos mecanismos de ação (Tabela 1). Entre os processos induzidos para avaliar lectina Artin M ou KM+, são o uso de parasitas (*Leishmania sp*, *Paracoccidioides*, *Neospora caninum* e *Toxoplasma gondii*), fungo (*Candida albicans*), e processos de reparação (regeneração e cicatrização).

Tabela 1. Distribuição dos modelos, atividade e moléculas que usaram lectina Artin M e/ou KM +

Processo-Induzido	Camundongo	Rato	Coelho	Atividade	Moléculas
<i>Leishmania sp</i>	+	-	-	Vaccine + Protector	Induces IL-12p40
<i>C.albicans</i>	+	-	-	Immunoregulatory against <i>C. albicans</i>	Stimulates Th1 e Th17 /TNF- α
<i>Paracoccidioides</i>	+	-	-	Beneficial effect against disease	Production of IL-12
<i>Neospora caninum</i>	+	-	-	Immunization	Th1-biased
<i>T.gondii</i>	+	-	-	Lower parasitic load	Induces IL-12, IL-10 e NO
Regeneration	-	-	+	Regenerative	Neutrophil influx
Cicatrization	-	+	-	Cicatrization	Increase of TGF- β

C. albicans = *Candida albicans*, *T.gondii* = *Toxoplasma gondii*, IL = interleucinas, Th = linfócito T helper, TGF = Fator de crescimento tumoral, NO = óxido nítrico

Curiosamente 100% de moléculas relacionadas estão envolvidas nas vias do sistema imunitário. Estas são a IL-12, TNF- α , TGF- β , IL-10 e óxido nítrico (Tabela 1). Além disso, observou-se um aumento da utilização de modelos parasitológicos experimentais ($p < 0,05$), seguido de reparação e fungos (Figura 1A). Em adição a isto uma maior frequência de utilização de camundongos quando comparado com ratos ou coelhos ($p < 0,05$) (Figura 1B).

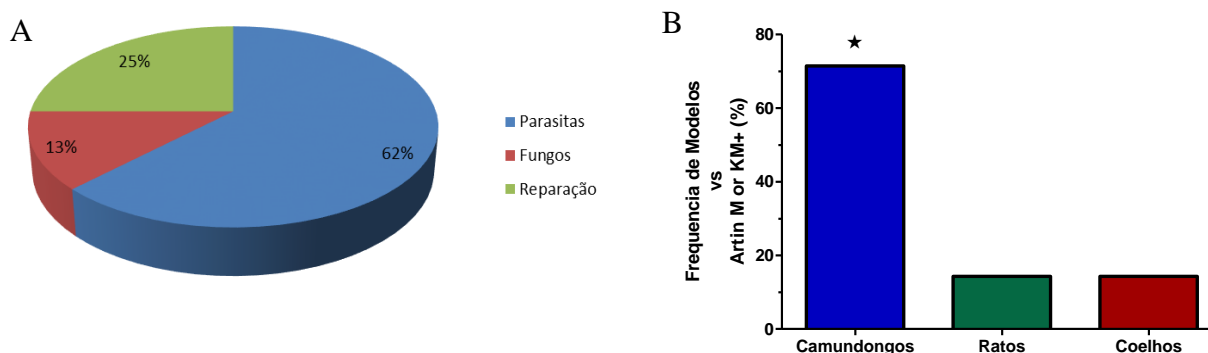


Figura 2. Frequência de estudos com lectina imunorregulatória - Artin M ou KM+. Em A, distribuição de parasitas, fungos e processos de reparação. Em B a distribuição por tipo de modelo animal usado. * = $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

O sistema imunológico tem uma variedade de moléculas reguladoras e uma variabilidade de mecanismos no corpo humano. A interação entre as respostas imunitárias e processos inflamatórios irá determinar a evolução ou a cura de uma doença. Assim, há uma busca pela ciência por entender todos os mecanismos que participam nas vias do sistema imunológico, bem como, uma forma de sua manipulação, permitindo a propagação e ações que visam o diagnóstico, cura e compreensão dos cursos da doença. Algumas lectinas têm atividades biológicas interessantes, com ênfase em lectina Artin M antes chamada de KM+, tem uma interação com receptores de células imunitárias [16]. Assim, nosso estudo pode aproximar-se e demonstrar os principais modelos associados com a administração de lectina Artin M nos últimos 15 anos.

A descoberta de lectina Artin M tem como objetivo capacitar os eventos da imunidade inata. Artin M por si só, associada ou presente no extrato da jacalina é capaz de induzir respostas

imune de proteção Th1 e Th17 contra infecção por *Candida albicans* [12]. O perfil Th1 e Th17 do sistema imune na luta contra a infecção por *C. albicans* já foi abordado em outros estudos utilizando camundongos como modelo experimental [17, 18].

Além disso, Loyola *et al.*, (2012) [11] pode reportar a interação dos receptores D-manose em macrófagos usando a lectina Artin M e a produção de fator de necrose tumoral alfa, uma citocina importante da imunidade inata capaz de mediar vários processos pró-inflamatória [19].

De acordo com Teixeira *et al.*, (2006) [4], a ativação da imunidade inata associada com a produção de IFN-gama induzida, é um importante mecanismo vacinal contra infecção por Leishmaniose. Surpreendentemente, a ação de Artin M aumenta a potência de modulação da resposta desejada para combater a doença.

Panunto Castelo *et al.*, (2001) [15], verificaram a resposta ao perfil de infecção por *Leishmania* quando estimulados por IL-12 ou IL-4, respectivamente. Surpreendentemente observações indicam que Artin M induz IL-12 p40 *in vivo* e tem um efeito protetor contra a infecção por *L. major*.

Além disso, Kim *et al.*, (2013) [10] analisaram os efeitos da Artin M na cicatrização de feridas na mucosa palatina de ratos, e novamente Artin M foi eficaz. A associação do TGF- β e liberação de VEGF, a proliferação celular, a reepitelização e a deposição de colagênio e arranjo das fibras. Somando-se a estes efeitos, Chahud *et al.*, (2009) [14] relataram que a aplicação tópica de KM+, pode facilitar a cicatrização de feridas epiteliais da córnea em coelhos por meio de um mecanismo que envolve o aumento do influxo de neutrófilos para a área ferida induzida por lectina.

No entanto está molécula, Lectina Artin M, demonstrou uma forte associação com o sistema imunitário, o que provou ser eficaz nos processos de modulação da resposta imune frente a diferentes modelos experimentais. Estes dados também indicam que estudos com lectina Artin M devem ser extrapolados para outros modelos experimentais, porque pode-se encontrar mecanismos interessantes que podem favorecer o controle de várias doenças infecciosas e não infecciosas.

REFERÊNCIAS

1. Boschmann SE, Goeldner I, Tuon FF, Schiel W, Aoyama F, de Messias-Reason IJ. Mannose-binding lectin polymorphisms and rheumatoid arthritis: A short review and meta-analysis. *Molecular immunology*. 2016;69:77-85.
2. Coltri KC, Oliveira LL, Pinzan CF, Vendruscolo PE, Martinez R, Goldman MH, et al. Therapeutic administration of KM+ lectin protects mice against *Paracoccidioides brasiliensis* infection via interleukin-12 production in a toll-like receptor 2-dependent mechanism. *The American journal of pathology*. 2008;173(2):423-32.
3. Rosa JC, Greene LJ, De Oliveira PSL, Garratt R, Beltramini L, Resing K, et al. KM+, a mannose-binding lectin from *artocarpus integrifolia*: Amino acid sequence, predicted tertiary structure, carbohydrate recognition, and analysis of the β -prism fold. *Protein science*. 1999;8(1):13-24.
4. Teixeira CR, Cavassani KA, Gomes RB, Teixeira MJ, Roque-Barreira M-C, Cavada BS, et al. Potential of KM+ lectin in immunization against *Leishmania amazonensis* infection. *Vaccine*. 2006;24(15):3001-8.
5. Pereira-da-Silva G, Roque-Barreira MC, Van Damme EJ. Artin M: a rational substitution for the names artocarpin and KM+. *Immunology letters*. 2008;119(1):114-5.
6. Hansen TK, Tarnow L, Thiel S, Steffensen R, Parving HH, Flyvbjerg A. Association between mannose-binding lectin and vascular complications in Type 1 diabetes. *Scandinavian Journal Of Immunology*. 2004;59(6):613-.
7. Arias MVA, Domingues EV, Lozano RB, Flores CV, Peralta MM, Salinas CZ. Estudo de HLA classes I e II em trinta pacientes equatorianos com artrite reumatoide em comparação com alelos de indivíduos sadios e afetados com outras doenças reumáticas. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(4):423-33.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):264-9.
9. Souza LPFd. Efeito imunomodulatório das lectinas de *Synadenium carinatum* (ScLL) e *Artocarpus heterophyllus* (Artin M) no controle da toxoplasmose. 2015.
10. Kim YJ, Carvalho FC, Souza JA, Goncalves PC, Nogueira AV, Spolidorio LC, 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*. 2013;21(3):456-63.

11. Loyola W, Custodio LA, Felipe I, Conchon-Costa I, de Carvalho PG, da Silva Quirino GF, et al. Artin M enhances TNF- α production and phagocytosis of *Candida albicans* mediated by dectin-1 and mannose receptors. *International immunopharmacology*. 2012;12(2):378-83.
12. Custodio LA, Loyola W, Conchon-Costa I, da Silva Quirino GF, Felipe I. Protective effect of Artin M from extract of *Artocarpus integrifolia* seeds by Th1 and Th17 immune response on the course of infection by *Candida albicans*. *International immunopharmacology*. 2011;11(10):1510-5.
13. Cardoso MR, Mota CM, Ribeiro DP, Santiago FM, Carvalho JV, Araujo EC, et al. ArtinM, a D-mannose-binding lectin from *Artocarpus integrifolia*, plays a potent adjuvant and immunostimulatory role in immunization against *Neospora caninum*. *Vaccine*. 2011;29(49):9183-93.
14. Chahud F, Ramalho LN, Ramalho FS, Haddad A, Roque-Barreira MC. The lectin KM+ induces corneal epithelial wound healing in rabbits. *International journal of experimental pathology*. 2009;90(2):166-73.
15. Panunto-Castelo A, Souza MA, Roque-Barreira M-C, Silva JS. KM+, a lectin from *Artocarpus integrifolia*, induces IL-12 p40 production by macrophages and switches from type 2 to type 1 cell-mediated immunity against *Leishmania major* antigens, resulting in BALB/c mice resistance to infection. *Glycobiology*. 2001;11(12):1035-42.
16. Souza MA, Carvalho FC, Ruas LP, Ricci-Azevedo R, Roque-Barreira MC. The immunomodulatory effect of plant lectins: a review with emphasis on ArtinM properties. *Glycoconjugate journal*. 2013;30:641-57.
17. Lin L, Ibrahim AS, Xu X, Farber JM, Avanesian V, Baquir B, et al. Th1-Th17 cells mediate protective adaptive immunity against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* infection in mice. *PLoS Pathog*. 2009;5(12):e1000703.
18. Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, Montagnoli C, Bozza S, Moretti S, et al. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *European journal of immunology*. 2007;37(10):2695-706.
19. Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of pathology*. 2008;214(2):149-60.