

Galectina-1: regulador negativo de la respuesta inmune inflamatoria y posible agente terapéutico

BLANCA ORTIZ-QUINTERO ✉

Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Trabajo recibido: 09-XI-2009; aceptado: 19-I-2010

Conflicto de intereses: ninguno

RESUMEN

La respuesta inflamatoria es un proceso esencial, autolimitado y altamente regulado para la eliminación de patógenos. La falta de regulación de la respuesta inflamatoria conduce al desarrollo de condiciones patológicas tales como autoinmunidad e inflamación crónica, mientras que la carencia de una respuesta inflamatoria permite la progresión de infecciones microbianas o el desarrollo de tumores.

Galectina-1 es una proteína endógena de la familia de las lectinas, con capacidad de regular la homeostasis inmunológica a través del reconocimiento de estructuras glicosiladas en la superficie de linfocitos T inmaduros y activados, induciendo la muerte celular por apoptosis. Estudios recientes indican que el tratamiento con galectina-1 induce un cambio en el balance de la respuesta inmunológica tipo TH1 hacia TH2 en diferentes modelos experimentales de autoinmunidad, inflamación crónica y cáncer. Estos hallazgos señalan la función antiinflamatoria de la galectina-1 y su uso potencial como agente antiinflamatorio en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, rechazo a trasplante, inflamación crónica y abortos espontáneos recurrentes. La presente revisión describe el conocimiento actual acerca de la expresión y función de la galectina-1 en la homeostasis de linfocitos T, así como su papel en la regulación de la respuesta inmunológica en el tratamiento de enfermedades de origen inflamatorio en modelos experimentales.

Palabras clave:

Galectina-1, inflamación, linfocito, célula T, apoptosis, glicosilación, agente antiinflamatorio.

Key words: Galectin-1, inflammation, lymphocyte, T-cell, apoptosis, glycosylation, anti-inflammatory agent.

ABSTRACT

The inflammatory response is an essential, self-limited and highly regulated process for pathogens elimination. A defective regulation of the inflammatory response leads to the development of pathological conditions such as autoimmunity and chronic inflammation, while a lack of an inflammatory response allows the progression of microbial infections or tumor development. Galectin-1 is an endogenous protein of the lectins family that regulates immune homeostasis through its specific binding to glycosylated structures on the cell surface of immature and activated T cells, resulting in induction of cell death by apoptosis. Recent evidences indicate that treatment with galectin-1 skews the balance from a TH₁- toward a TH₂-polarized immune response in different experimental models of autoimmunity, chronic inflammation and cancer. These findings draw attention to the anti-inflammatory function of galectin-1 and its potential use as an anti-inflammatory agent for the treatment of autoimmune diseases, graft rejection, chronic inflammation and recurrent fetal loss. This review summarizes the current knowledge about galectin-1 expression and function on T cell homeostasis, and its role in experimental models of inflammation-mediated disorders.

INTRODUCCIÓN

La inducción de la respuesta inmunológica implica la activación simultánea de múltiples mecanismos de regulación que aseguren un estado de homeostasis después de la eliminación del antígeno y la tolerancia hacia antígenos propios. La falla en la activación de mecanismos reguladores tales como la muerte celular por apoptosis y la activación de linfocitos T reguladores (Treg), así como un balance inadecuado de citocinas producidas por linfocitos TH1, TH2 o TH17, pueden conducir al desarrollo de respuestas inflamatorias no controladas y enfermedades autoinmunes. En particular, la apoptosis de células T es estrictamente regulada durante la maduración, activación y sobrevivencia, constituyéndola un mecanismo central de homeostasis de la respuesta inmunológica.¹⁻³ Distintas familias de proteínas que regulan la apoptosis de linfocitos T han sido descritas, entre ellas los conocidos miembros de la familia del Bcl-2 y miembros de la familia del TNF (del inglés, *B-cell leukemia/lymphoma 2 y tumor necrosis factor*).⁴⁻⁶ Recientemente se describió un nuevo mecanismo de regulación de la respuesta inmunológica, mediado por galectina-1, un miembro de la familia de las galectinas que reconoce la porción glicosilada de receptores específicos en linfocitos T e induce su muerte por apoptosis. Las galectinas son una familia de proteínas endógenas con capacidad de unirse a su ligando mediante un dominio de reconocimiento de carbohidratos (CDR) que tiene afinidad por residuos β -galactósidos; su función se asocia a la regulación de la muerte celular de diversos tipos celulares y se han descrito 15 miembros de esta familia en mamíferos.⁷⁻¹⁰ Las galectinas se clasifican de acuerdo con su estructura en galectinas "prototipo" que presentan un solo dominio en CDR y pueden formar homodímeros (galectina-1, -2, -5, -7, -10, -13, -14 y -15); galectinas con "secuencias repetidas" (*tandem-repeat galectins*) que presentan dos dominios CDRs diferentes, unidos por un péptido >70 aminoácidos, (galectina-4, -6, -8, -9 y -12); y la galectina "tipo-quimera" (galectina-3) que presenta un dominio CDR conectado a una región amino terminal que no reconoce carbohidratos.¹¹ Galectina-1 es una galectina "prototipo" que posee la capacidad de in-

ducir apoptosis de timocitos inmaduros y linfocitos T activados mediante un mecanismo distinto a la apoptosis inducida por Fas o glucocorticoides,¹²⁻¹⁴ emergiendo como un nuevo modulador de la homeostasis de linfocitos T. Aunado a lo anterior, la galectina-1 modula la actividad supresora de los linfocitos Treg, inhibe la respuesta inflamatoria mediada por linfocitos TH1/TH17 en modelos experimentales de enfermedades inflamatorias, y su bloqueo en tejidos tumorales incrementa la respuesta antitumoral mediada por linfocitos TH1.¹⁵⁻¹⁸ Lo anterior ha generado un creciente interés en el entendimiento de la función de la galectina-1, no sólo como un modulador de la respuesta inmunológica, sino como un posible agente antiinflamatorio en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y rechazo a trasplante e inflamación crónica, así como posible blanco en el tratamiento de tumores.

La presente revisión se enfoca en el conocimiento actual acerca de la expresión y función de la galectina-1 en la homeostasis de linfocitos T, y su papel en la regulación de la respuesta inmunológica en el tratamiento de enfermedades de origen inflamatorio en modelos experimentales.

GALECTINA-1 EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO: LIGANDOS Y EXPRESIÓN

Galectina-1 forma homodímeros constituidos por dos subunidades de galectina-1 unidas no covalentemente y con un dominio CDR cada una, a través del cual se une a glicoproteínas de superficie de linfocitos T inmaduros y activados que expresen residuos de polilactosamina ($\text{Gal}\beta 1,4\text{-GlcNAc}^n$).^{19,20} A pesar de que los residuos de lactosamina se encuentran de manera ubicua sobre la superficie de muchas glicoproteínas, la galectina-1 reconoce específicamente dichos residuos sólo sobre las moléculas CD43, CD45 y CD7 en linfocitos T para inducir la apoptosis.^{12,13,21,22} La glicosilación de estas moléculas es estrictamente regulada por glicosiltransferasas durante el desarrollo, activación y diferenciación de linfocitos T, controlando la síntesis del ligando para la galectina-1 y la susceptibilidad de los linfocitos T a la apoptosis mediada por dicha galectina.^{17,23-25} En particular, la síntesis del ligan-

do para la galectina-1 requiere de la acción de la enzima β 1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa-I (C2GnT), que sintetiza la estructura glicosilada "núcleo 2 de O-glicanos" o "core 2 O-glycan structure" a quien se adicionan los residuos de lactosamina (Figura 1). La Figura 1 resume las glicosiltransferasas involucradas en la síntesis, así como

la regulación de la síntesis del ligando para la galectina-1.

La distribución de la galectina-1 en el sistema inmunológico indica su función reguladora: galectina-1 se expresa por células epiteliales de timo donde induce la apoptosis de timocitos inmaduros;^{13,23} además galectina-1 es secretada

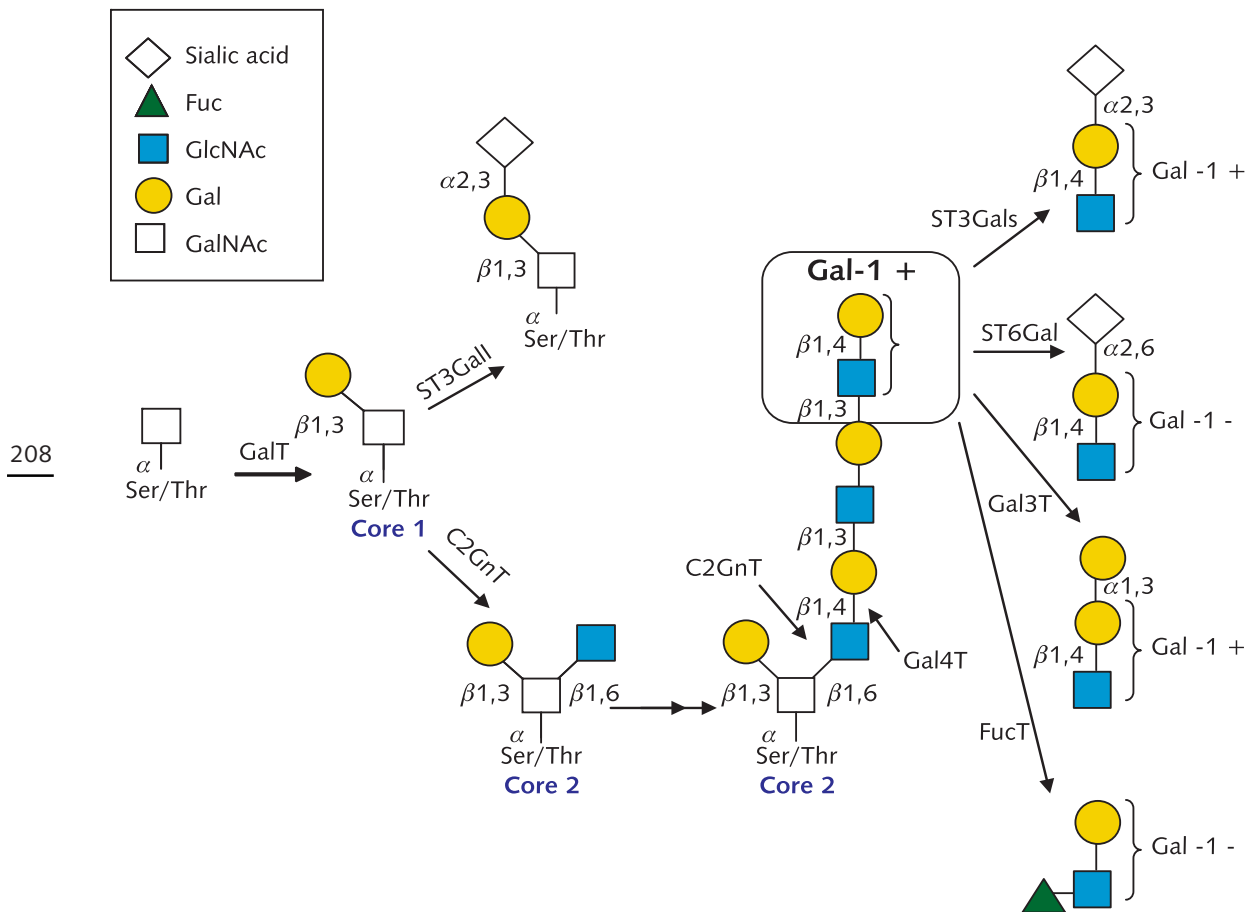


Figura 1. Diagrama simplificado de la biosíntesis de la estructura "núcleo 1" y "núcleo 2" de O-glicanos. La O-glicosilación se inicia con la adición GalNAc a los residuos de serina o treonina mediante la enzima N-acetilgalactosiltransferasa (GalNAcT), seguido por la adición de galactosa mediada por la enzima β 1,3-galactosiltransferasa (GalT), lo cual forma la estructura "núcleo 1" de O-glicanos ("core 1 O-glycans"). Al "núcleo 1" se le adiciona GlcNAc mediante la enzima 1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa (C2GnT) para formar la estructura "núcleo 2" de O-glicanos ("core 2 O-glycans"), que permite la posterior adición de residuos de lactosamina (Gal β 1,4-GlcNAc) mediante la enzima β 1,4-galactosiltransferasa (Gal4T). Alternativamente, el "núcleo 1" puede ser sialilado por la enzima α 2,3-sialiltransferasa I (ST3Gal-I), la cual adiciona ácido siálico e inhibe la acción de la C2GnT. El "núcleo 2" puede ser modificado por otras enzimas tales como α 2,6-sialiltransferasa I (ST6Gal-I) o α 1,3-fucosiltransferasa VII (FucT-VII). **Gal-1+** indica un reconocimiento positivo de la galectina-1 hacia su ligando, **Gal-1-** indica no reconocimiento.

Gal: galactosa; GalNAc: N-acetilgalactosamina; GlcNAc: N-acetilglucosamina; Sia: sialic acid; Fuc: fucosa.

por linfocitos T y B activados,^{26,27} macrófagos activados,²⁸ y linfocitos Treg CD4⁺CD25⁺,¹⁵ sugiriendo un mecanismo de control de la activación celular.

Por otro lado, galectina-1 es expresada abundantemente en sitios inmunoprivilegiados, como la placenta, testículos, y retina,²⁹⁻³¹ sugiriendo una función reguladora negativa de la respuesta inmunológica.

GALECTINA-1 EN LA REGULACIÓN DE LA SOBREVIVENCIA DE LINFOCITOS T

Galectina-1, regula la homeostasis de linfocitos T a través de **a)** la regulación de la sobrevivencia de timocitos inmaduros en el timo; y **b)** de linfocitos T activados en la periferia, induciendo la muerte celular por apoptosis a través del reconocimiento de su ligando lactosamina sobre la superficie de las glicoproteínas CD7, CD43 y CD45 del linfocito T (Figura 2). La síntesis del ligando de la galectina-1 es regulada por cambios de la glicosilación de dichas moléculas a lo largo del desarrollo y activación del linfocito T de la siguiente manera: en la corteza del timo, los timocitos inmaduros expresan abundantemente la glicosiltransferasa C2GnT, adicionando residuos de *N*-acetilglucosamina (GlcNAc) a la estructura glicosilada basal "núcleo 1" ("core 1 *O*-glycan structure") que presentan las *O*-glicoproteínas para formar la estructura "núcleo 2" ("core 2 *O*-glycan structure"), permitiendo la adición de los residuos de lactosamina y la formación del ligando de la galectina-1 (Figura 1). Por el contrario, los timocitos maduros de la médula del timo y linfocitos T naive no expresan niveles detectables de la C2GnT, pero expresan la β -galactósido α 2,3-sialiltransferasa (ST3Gal-I), quien adiciona ácido siálico a la estructura "núcleo 1" e inhibe la actividad de la C2GnT bloqueando la formación del ligando de la galectina-1.^{25, 32, 33} Otra enzima, la β -galactósido α 2,6-sialiltransferasa (ST6Gal-I), cataliza la adición de ácido siálico a galactosas terminales de glicoproteínas presentes sólo en timocitos de médula y linfocitos T naive, enmascarando el ligando de la galectina-1 e impidiendo su reconocimiento.³³ En la periferia, la activación de linfocitos T induce la expresión de la C2GnT e inhibe la síntesis de la ST3Gal-I y

ST6Gal-I, permitiendo la síntesis y exposición del ligando de la galectina-1.^{12,32,34}

En cuanto al mecanismo de apoptosis inducido por galectina-1, se conoce que la muerte mediada por galectina-1 produce externalización de fosfatidilserina en la membrana, formación de vacuolas citoplasmáticas y fragmentación del DNA; no obstante, el mecanismo de muerte presenta características distintivas a los mecanismos de apoptosis conocidos.^{12-14,21} La apoptosis mediada por galectina-1 induce la activación del factor de transcripción AP-1, disminuye la expresión del factor antiapoptótico Bcl-2 e induce la liberación de ceramidas mediada por esfingomielinasa.^{35,36} Sin embargo, algunos estudios reportan que la apoptosis mediada por galectina-1 no requiere de la activación de caspasas y no induce la liberación de citocromo c de la mitocondria;³⁷ mientras que otros estudios reportan que la galectina-1 induce la activación de las caspasas 9 y 3³⁸ y sensibiliza a linfocitos T a la apoptosis mediada por Fas y caspasa 8.³⁹ Lo anterior sugiere que la galectina-1 podría inducir diferentes mecanismos de apoptosis en distintas células y distintos microambientes inmunológicos.

GALECTINA-1 EN LA REGULACIÓN DEL BALANCE DE LINFOCITOS TH1, TH2 Y TH17

La respuesta inmunológica es polarizada a una respuesta tipo TH2 para combatir patógenos extracelulares mediante la producción de anticuerpos, mientras que una respuesta tipo TH1 o TH17 favorece una reacción inflamatoria para inducir una respuesta inmune celular. El balance de estas subpoblaciones de linfocitos T cooperadores, así como el balance de las citocinas pro- y antiinflamatorias que producen es vital para el mantenimiento de la homeostasis inmunológica y control de la respuesta inflamatoria.

Galectina-1 regula la polarización de la respuesta inmunológica en dos niveles: **a)** regulando la sobrevivencia de los linfocitos TH1, TH2 y TH17; y **b)** promoviendo la síntesis de citocinas tipo TH2 mediante mecanismos no-apoptóticos. Toscano *et ál* demostraron que los linfocitos TH1 y TH17 expresan el ligando para la galectina-1 en la molécula CD45, incrementando su sensibilidad

a morir por apoptosis; mientras que los linfocitos TH2 sobreexpresan la glicosiltransferasa ST6Gal-I que adiciona ácido siálico al CD45 y enmascara el ligando de la galectina-1, induciendo resistencia a la apoptosis mediada por dicha galectina-1.¹⁷ En concordancia con lo anterior, en un modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental, los ratones deficientes en galectina-1 (*Lgals1^{-/-}*) desarrollaron una respuesta inmunológica tipo TH1 (IFN γ) y TH17 (IL-17) y mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad autoinmune con respecto a los ratones controles.¹⁷ Estos hallazgos indican un mecanismo de eliminación selectivo de linfocitos proinflamatorios TH1 y TH17 mediado por galectina-1.

Por otro lado, varios estudios sugieren que galectina-1 promueve la producción de citocinas tipo TH2 mediante mecanismos que no involucran apoptosis.^{40,41} Más aún, Motran *et ál* demostraron que linfocitos TH2 murinos sobreexpresan y secretan galectina-1, la cual incrementa la síntesis de citocinas tipo TH2 (IL-4, IL-5, e IL-10) inducida por anticuerpos anti-TCR/CD28, y produce la apoptosis de linfocitos TH1 cercanos. A su vez, los linfocitos TH1 secretan galectina-1, que promueve la síntesis de citocinas tipo TH2 en co-cultivos de linfocitos TH1/TH2 estimulados con anticuerpos anti-TCR/CD28,⁴¹ revelando un mecanismo dual de regulación donde se promueve la eliminación de linfocitos TH1 y la síntesis de citocinas TH2. La Figura 2 muestra el efecto de la galectina-1 en la supervivencia y balance de subpoblaciones de linfocitos T.

GALECTINA-1 EN LA REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN DE CÉLULAS T REGULADORAS (TREG)

La función supresora de los linfocitos Treg es esencial para el mantenimiento de la homeostasis periférica al regular el grado de activación de los linfocitos T durante la respuesta inmunológica. La carencia de la actividad de linfocitos Treg conduce a condiciones patológicas caracterizadas por una exacerbada respuesta inmunológica. En 2007, Garín *et ál* reportaron que los linfocitos Treg humanos sobreexpresan la galectina-1 y dicha expresión se incrementa en linfocitos Treg activados con anticuerpos anti-TCR. El bloqueo de la galectina-1 con anticuerpos monoclonales in-

hibe la actividad supresora de dichos linfocitos Treg,¹⁵ sugiriendo que la galectina-1 es un regulador de la función de linfocitos Treg.

GALECTINA-1 COMO ANTAGONISTA DE LAS SEÑALES DE ACTIVACIÓN DEL TCR E INHIBIDOR DEL TRÁFICO DE LINFOCITOS T EFECTORES A SITIOS DE INFLAMACIÓN

Algunos estudios sugieren que la galectina-1 podría afectar la señalización mediada por el receptor de linfocitos T (TCR). En el 2008, Liu *et ál*, reportaron que la galectina-1 promueve la selección negativa mediada por TCR de timocitos inmaduros al inducir la activación de la cinasa ERK, mientras que antagoniza la actividad de la ERK en timocitos que sufren la selección positiva.⁴² Otro estudio sugiere que la galectina-1 antagoniza la señalización mediada por TCR en procesos que requieren señales de coestimulación como la proliferación, pero promueve la señalización mediada por TCR que conduce a la muerte celular por apoptosis.⁴³

En cuanto al papel de la galectina-1 como inhibidor del tráfico de linfocitos T a los sitios de inflamación, algunos estudios demostraron que galectina-1 bloquea la adhesión de linfocitos T activados a fibronectina y laminina;⁴⁴ que galectina-1 es expresada por células endoteliales activadas por señales inflamatorias e inhibe la migración transendotelial de linfocitos T,⁴⁵ y la adhesión/rodamiento de linfocitos T al endotelio activado bajo condiciones de flujo.⁴⁶

GALECTINA-1 EN LA REGULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA Y AUTOINMUNIDAD

La siguiente sección resume los efectos *in vivo* de la galectina-1 en diferentes modelos experimentales de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

El efecto antiinflamatorio de la galectina-1 ha sido evaluado en modelos de artritis inducida por colágeno (CIA), hepatitis inducida por conca-
navalina A, enfermedad inflamatoria del colon inducida por haptenos (*inflammatory bowel disease*), rechazo a trasplante, nefritis nefrotóxica, encefalomiелitis experimental autoinmune (EAE), diabetes autoinmune y uveítis experimental au-

Tabla I. Efecto del tratamiento con galectina-1 en modelos experimentales de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Modelo experimental	Tratamiento	Efectos	Mecanismo inmunológico	Referencias
<i>Enfermedades inflamatorias</i>				
Artritis inducida por colágeno (CIA)	Terapia génica y administración de la glicoproteína a ratones DBA/1	Inhibición de síntomas clínicos y manifestaciones histopatológicas	Incremento de la apoptosis de LT activados e inducción de citocinas tipo TH2	48
Hepatitis inducida por concanavalina A	Administración a ratones BALB/c	Previene daño hepático	Incrementa apoptosis de LT activados e inhibe citocinas proinflamatorias TNF α e IFN γ	49
Enfermedad inflamatoria del colon (inflammatory bowel disease)	Administración a ratones BALB/c con colitis inducida por TNBS	Inhibición de síntomas clínicos	Incremento de apoptosis de LT efectores en mucosas e inhibición de IFN γ en mucosas	50
Rechazo a trasplante	Administración a ratones AKR (H-2 κ) trasplantados con células madre alogénicas (stem cells)	Incremento de la supervivencia del hospedero	Incremento de apoptosis de LT y reducción de citocinas tipo TH1 (IFN γ e IL-2)	51
Nefritis nefrotóxica	Administración a ratas Kyoto	Inhibición de síntomas clínicos	Bloqueo del reclutamiento de macrófagos en riñón	55
<i>Enfermedades autoinmunes</i>				
Encefalomiелitis experimental autoinmune (EAE)	Administración a ratas Lewis	Inhibición de síntomas clínicos y manifestaciones histopatológicas	No determinado	47
	Administración a ratones C57BL/6	Igual que anterior	Eliminación selectiva de TH1 y TH17	17
Diabetes autoinmune	Tratamiento de ratones NOD-Rag 1-/- con células dendríticas que sintetizan gal-1 transgénica	Reducción de síntomas clínicos	Incremento de la apoptosis de LT y decremento de citocinas TH1 (IFN γ)	53
	Administración de gal-1 soluble a ratones NOD	Reducción de síntomas clínicos	Incremento de la apoptosis de LT y decremento de TH1 y TH17	54
Uveítis experimental autoinmune	Administración a ratones B10.RIII	Inhibición de la inflamación ocular	Incremento de LT productores de IL-10 y expansión de Treg	52

LT: linfocitos; TH1, TH2, TH17: linfocito T cooperador 1, 2 ó 17; gal-1: galectina-1; TNBS: 2, 4, 6-trinitrobenzene sulphonic acid; Treg: linfocitos T reguladores; IFN: interferón; TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina.

toimmune (EUA) (Tabla I). Hasta el momento, los datos obtenidos sugieren que la galectina-1 podría ser usada como un potencial agente supresor de la respuesta inflamatoria crónica y autoinmune. En 1990, Offner *et al* demostraron que la galectina-1 previene el desarrollo de los síntomas clínicos y signos histopatológicos de la EAE en ratas Lewis, pero los autores no investi-

gan el posible mecanismo involucrado en tal efecto.⁴⁷ Más tarde, en 1999, Rabinovich *et al* confirmaron que el tratamiento de ratones de la cepa DBA/1 con fibroblastos singénicos productores de galectina-1 recombinante (inoculados por vía parenteral), inhibe las manifestaciones clínicas de la CIA, al igual que el tratamiento con la propia galectina-1 recombinante inoculada

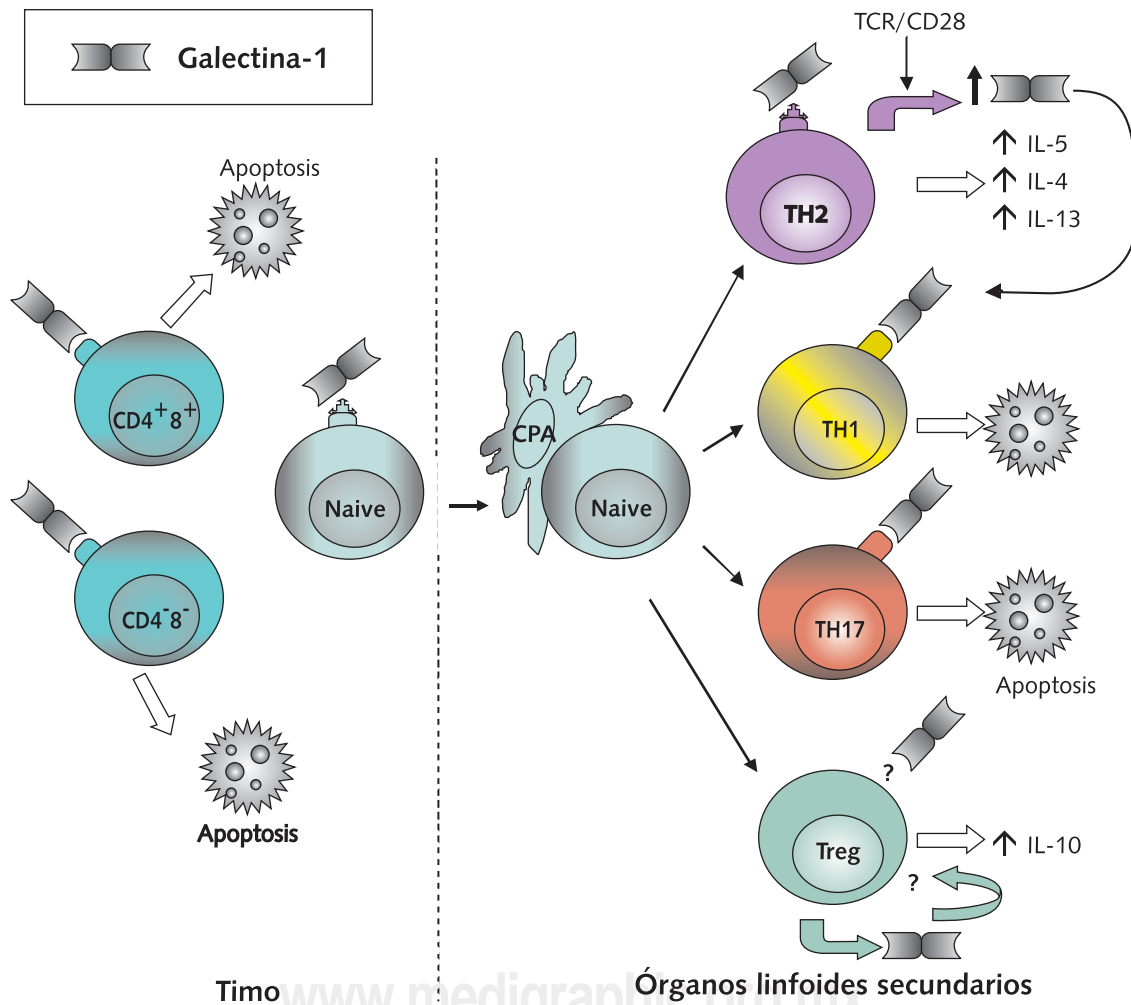


Figura 2. Esquema simplificado del efecto de la galectina-1 sobre la supervivencia y el balance de subpoblaciones de linfocitos T. En tímo, galectina-1 induce la apoptosis de timocitos inmaduros doble-negativos (CD4⁺8⁻) y doble-positivos (CD4⁺8⁺), pero no de linfocitos maduros monopositivos (CD4⁺ ó CD8⁺) naive. En la periferia, linfocitos TH1 y TH17 muestran susceptibilidad a la apoptosis inducida por galectina-1, mientras que los linfocitos TH2 presentan resistencia debido a que el ligando para la galectina-1 está bloqueado por la adición de ácido siálico. Por otro lado, galectina-1 promueve la expansión y función de los linfocitos Treg. CPA: célula presentadora de antígeno.

diariamente por vía intraperitoneal.⁴⁸ Los autores reportaron un cambio del balance de citocinas tipo TH1 (característico en CIA) hacia un balance de citocinas predominantemente TH2, y un incremento en la susceptibilidad a la apoptosis de células provenientes de nódulos linfoides. Sumado a lo anterior, Santucci *et ál* encontraron que la administración intravenosa de la galectina-1 induce un decremento en la producción de citocinas tipo TH1 (TNF α , IFN γ) e inhibición de daño tisular en modelos de hepatitis inducida por concanavalina A⁴⁹ y enfermedad inflamatoria del colon inducida por haptenos,⁵⁰ llamada también colitis experimental.

Por otro lado, Baum *et ál* demostraron que el tratamiento con galectina-1 incrementa la supervivencia y disminuye el rechazo a trasplante de ratones trasplantados con células madre hematopoyéticas alogénicas, sin afectar la integridad de las células trasplantadas.⁵¹ En concordancia con los hallazgos anteriores, los autores reportan una reducción en las citocinas tipo TH1 (IL2 e IFN γ), aunque la producción de IL-4 e IL-10 (tipo TH2) era similar a la presentada por los animales control.

Continuando con modelos experimentales de autoinmunidad, la administración intraperitoneal de galectina-1 en EAU inhibe la patología ocular, infiltración leucocitaria, induce un balance de citocinas tipo TH2, y promueve apoptosis de linfocitos T.⁵² Toscano *et ál* probaron que la administración intraperitoneal de galectina-1 disminuye la severidad de la EAE en ratones susceptibles C57BL/6, induciendo una disminución selectiva de linfocitos productores de IL-17 e IFN γ .¹⁷ En modelos de diabetes autoinmune también se encontró que el tratamiento con células dendríticas sobreproductoras de galectina-1 recombinante⁵³ y la administración de la galectina-1 recombinante,⁵⁴ inhibe el desarrollo severo de la enfermedad y reduce la presencia de citocinas tipo TH1.

En el caso del modelo de nefritis nefrótica inducida por inyección de anticuerpos antimembrana basal en ratas, el tratamiento con galectina-1 inhibió la acumulación de macrófagos en el glomérulo renal sin inducir apoptosis de linfocitos T. Estos datos podrían indicar una función alternativa de la galectina-1.⁵⁵

GALECTINA-1 EN PROCESOS PATOLÓGICOS INFLAMATORIOS EN HUMANOS

Existen relativamente pocos datos de alteraciones de la expresión de la galectina-1 en procesos patológicos inflamatorios en humanos. Harjacek *et ál* reportaron un decremento en la expresión de la galectina-1 en pacientes con artritis reumatoide juvenil, lo cual correlaciona con una disminución en la apoptosis de células mononucleares.⁵⁶ La presencia de autoanticuerpos contra la galectina-1 endógena se reportó en pacientes con uveítis autoinmune y uveítis infecciosa, siendo su presencia asociada al progreso de la enfermedad y a un pobre pronóstico.⁵⁷ Giordanengo *et ál* reportaron la presencia de anticuerpos antigalectina-1 endógena en pacientes cursando con la fase aguda y crónica de la enfermedad de Chagas, correlacionando así con la severidad del daño cardíaco en la fase crónica de la enfermedad.⁵⁸ Ciertamente, en esta área de la investigación aún falta por evaluar los mecanismos inmunológicos afectados por la alteración de la expresión endógena de la galectina-1 y la presencia de autoanticuerpos.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las propiedades antiinflamatorias de la galectina-1 parecen ser apoyadas por los datos obtenidos de los modelos experimentales, creando un creciente interés hacia la galectina-1 como un potencial agente terapéutico. Lo que hace aún más atractiva a la galectina-1 es su capacidad de afectar selectivamente a linfocitos TH1 y TH17 sin afectar linfocitos T naive y TH2, implicando una mayor especificidad como posible agente terapéutico. Los datos obtenidos del modelo experimental donde el tratamiento con galectina-1 disminuye el rechazo al trasplante sin afectar la integridad de las células trasplantadas parece apoyar ese hecho.⁵¹ Sin embargo, hasta el momento, estos modelos no proporcionan evidencias directas del papel *in vivo* de la galectina-1 en el balance de la respuesta inmunológica y el desarrollo de procesos inflamatorios patológicos. No obstante, el análisis de ratones *knock out* para la galectina-1 (Lgal^{-/-}) demostró que la sola caren-

cia de galectina-1 induce una respuesta predominantemente TH1/TH17 y que ésta correlaciona con un incremento de la severidad del proceso inflamatorio autoinmune.¹⁷ Lo anterior apoya el papel esencial de la galectina-1 *in vivo* como regulador de la actividad de linfocitos T proinflamatorios, y de manera importante, incrementa la posibilidad de que los resultados obtenidos en los modelos experimentales en animales puedan ser reproducidos con éxito en pacientes.

Finalmente, la galectina-1 constituye un potencial y prometedor agente terapéutico nuevo, pero es esencial realizar estudios que arrojen un mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en su función, capacidad reguladora *in vivo* y en procesos patológicos en curso, así como su posible relación con otras moléculas reguladoras.

REFERENCIAS

1. Sprent J, Tough DF. *T cell death and memory*. Science 2001;293:245-248.
2. Rathmell JC, Thompson CB. *Pathways of apoptosis in lymphocyte development, homeostasis, and disease*. Cell 2002;109 Suppl:S97-S107.
3. Thompson CB. *Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease*. Science 1995;267:1456-1462.
4. Tsujimoto Y. *Cell death regulation by the Bcl-2 protein family in the mitochondria*. J Cell Physiol 2003;195:158-167.
5. Ware CF, VanArsdale S, VanArsdale TL. *Apoptosis mediated by the TNF-related cytokine and receptor families*. J Cell Biochem 1996;60:47-55.
6. Hengartner MO. *The biochemistry of apoptosis*. Nature 2000;407:770-776.
7. Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, Qian Y, Poirier F. *Introduction to galectins*. Glycoconj J 2004;19:433-440.
8. Cooper DN. *Galectinomics: finding themes in complexity*. Biochim Biophys Acta 2002;1572:209-231.
9. Dunphy JL, Barcham GJ, Bischof RJ, Young AR, Nash A, Meeusen EN. *Isolation and characterization of a novel eosinophil-specific galectin released into the lungs in response to allergen challenge*. J Biol Chem 2002;277:14916-14924.
10. Gray CA, Adelson DL, Bazer FW, Burghardt RC, Meeusen EN, Spencer TE. *Discovery and characterization of an epithelial-specific galectin in the endometrium that forms crystals in the trophectoderm*. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:7982-7987.
11. Hirabayashi J, Kasai K. *The family of metazoan metal-independent β -galactoside-binding lectins: structure, function and molecular evolution*. Glycobiology 1993;3:297-304.
12. Perillo NL, Pace KE, Seilhamer JJ, Baum LG. *Apoptosis of T cells mediated by galectin-1*. Nature 1995;378:736-739.
13. Perillo NL, Uittenbogaart CH, Nguyen JT, Baum LG. *Galectin-1, an endogenous lectin produced by thymic epithelial cells, induces apoptosis of human thymocytes*. J Exp Med 1997;185:1851-1858.
14. Hahn HP, Pang M, He J, et al. *Galectin-1 induces nuclear translocation of endonuclease G in caspase- and cytochrome c-independent T cell death*. Cell Death Differ 2004;11:1277-1286.
15. Garín MI, Chu CC, Golshayan D, Cernuda-Morollón E, Wait R, Lechler RI. *Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4+CD25+ T cells*. Blood 2007;109:2058-2065.
16. Santucci L, Fiorucci S, Rubinstein N, et al. *Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice*. Gastroenterology 2003;124:1381-1394.
17. Toscano MA, Bianco GA, Ilarregui JM, et al. *Differential glycosylation of TH1, TH2 and TH-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death*. Nat Immunol 2007;8:825-834.
18. Rubinstein N, Alvarez M, Zwirner NW, et al. *Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection; A potential mechanism of tumor-immune privilege*. Cancer Cell 2004;5:241-251.
19. Cho M, Cummings RD. *Galectin-1, a beta-galactoside-binding lectin in Chinese hamster ovary cells. I. Physical and chemical characterization*. J Biol Chem 1995;270:5198-5206.
20. López-Lucendo MF, Solís D, André S, et al. *Growth-regulatory human galectin-1: crystallographic characterization of the structural changes induced by single-site mutations and their impact on the thermodynamics of ligand binding*. J Mol Biol 2004;343:957-970.
21. Pace KE, Lee C, Stewart PL, Baum LG. *Restricted receptor segregation into membrane microdomains occurs on human T cells during apoptosis induced by galectin-1*. J Immunol 1999;163:3801-3811.
22. Pace KE, Hahn HP, Pang M, Nguyen JT, Baum LG. *CD7 delivers a pro-apoptotic signal during galectin-1-induced T cell death*. J Immunol 2000;165:2331-2334.
23. Baum LG, Pang M, Perillo NL, et al. *Human thymic epithelial cells express an endogenous lectin, galectin-1, which binds to core 2 O-glycans on thymocytes and T lymphoblastoid cells*. J Exp Med 1995;181:877-887.
24. Galvan M, Tsuboi S, Fukuda M, Baum LG. *Expression of a specific glycosyltransferase enzyme regulates T cell death mediated by galectin-1*. J Biol Chem 2000;275:16730-16737.
25. Grabie N, Delfs MW, Lim YC, Westrich JR, Luscinskas FW, Lichtman AH. *Beta-galactoside alpha2,3-sialyltransferase-1 gene expression during Th2 but not Th1 differentiation: implications for core2-glycan formation on cell surface proteins*. Eur J Immunol 2002;32:2766-2772.
26. Blaser C, Kaufmann M, Müller C, et al. *B-galactoside-binding protein secreted by activated T cells inhibits antigen-induced proliferation of T cells*. Eur J Immunol 1998;28:2311-2319.

27. Zuñiga EI, Rabinovich GA, Iglesias MM, Gruppi A. *Regulated expression of galectin-1 during B-cell activation and implications for T-cell apoptosis*. J Leukoc Biol 2001;70:73-79.
28. Rabinovich GA, Iglesias MM, Modesti NM, et al. *Activated rat macrophages produce a galectin-1-like protein that induces apoptosis of T cells: biochemical and functional characterization*. J Immunol 1998;160:4831-4840.
29. Kopcow HD, Rosetti F, Leung Y, Allan DS, Kutok JL, Strominger JL. *T cell apoptosis at the maternal-fetal interface in early human pregnancy, involvement of galectin-1*. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:18472-18477.
30. Dettin L, Rubinstein N, Aoki A, Rabinovich GA, Maldonado CA. *Regulated expression and ultrastructural localization of galectin-1, a proapoptotic b-galactoside-binding lectin, during spermatogenesis in rat testis*. Biol Reprod 2003;68:51-59.
31. Ishida K, Panjwani N, Cao Z, Streilein JW. *Participation of pigment epithelium in ocular immune privilege. 3. Epithelia cultured from iris, ciliary body, and retina suppress T-cell activation by partially non-overlapping mechanisms*. Ocul Immunol Inflamm 2003;11:91-105.
32. Priatel JJ, Chui D, Hiraoka N, et al. *The ST3Gal-I sialyltransferase controls CD8+ T lymphocyte homeostasis by modulating O-glycan biosynthesis*. Immunity 2000;12:273-283.
33. Baum LG, Derbin K, Perillo NL, Wu T, Pang M, Uittenbogaart C. *Characterization of terminal sialic acid linkages on human thymocytes. Correlation between lectin-binding phenotype and sialyltransferase expression*. J Biol Chem 1996;271:10793-10799.
34. Piller F, Piller V, Fox RI, Fukuda M. *Human T-lymphocyte activation is associated with changes in O-glycan biosynthesis*. J Biol Chem 1988;263:15146-15150.
35. Rabinovich GA, Alonso CR, Sotomayor CE, Durand S, Bocco JL, Riera CM. *Molecular mechanisms implicated in galectin-1-induced apoptosis: activation of the AP-1 transcription factor and downregulation of Bcl-2*. Cell Death Differ 2000;7:747-753.
36. Ion G, Fajka-Boja R, Kovács F, et al. *Acid sphingomyelinase-mediated release of ceramide is essential to trigger the mitochondrial pathway of apoptosis by galectin-1*. Cell Signal 2006;18:1887-1896.
37. Hahn HP, Pang M, He J, et al. *Galectin-1 induces nuclear translocation of endonuclease G in caspase- and cytochrome c-independent T cell death*. Cell Death Differ 2004;11:1277-1286.
38. Matarrese P, Tinari A, Mormone E, et al. *Galectin-1 sensitizes resting human T lymphocytes to Fas (CD95)-mediated cell death via mitochondrial hyperpolarization, budding, and fission*. J Biol Chem 2005;280:6969-6985.
39. Brandt B, Büchse T, Abou-Eladab EF, et al. *Galectin-1 induced activation of the apoptotic death-receptor pathway in human Jurkat T lymphocytes*. Histochem Cell Biol 2008;129:599-609.
40. Stowell SR, Qian Y, Karmakar S, et al. *Differential roles of galectin-1 and galectin-3 in regulating leukocyte viability and cytokine secretion*. J Immunol 2008;180:3091-3102.
41. Motran CC, Molinder KM, Liu SD, Poirier F, Miceli MC. *Galectin-1 functions as a Th2 cytokine that selectively induces Th1 apoptosis and promotes Th2 function*. Eur J Immunol 2008;38:3015-3027.
42. Liu SD, Whiting CC, Tomassian T, et al. *Endogenous galectin-1 enforces class I-restricted TCR functional fate decisions in thymocytes*. Blood 2008;112:120-130.
43. Chung CD, Patel VP, Moran M, Lewis LA, Miceli MC. *Galectin-1 induces partial TCR ζ-chain phosphorylation and antagonizes processive TCR signal transduction*. J Immunol 2000;165:3722-3729.
44. Rabinovich GA, Ariel A, Hershkoviz R, Hirabayashi J, Kasai KI, Lider O. *Specific inhibition of T-cell adhesion to extracellular matrix and proinflammatory cytokine secretion by human recombinant galectin-1*. Immunology 1999;97:100-106.
45. He J, Baum LG. *Endothelial cell expression of galectin-1 induced by prostate cancer cells inhibits T-cell transendothelial migration*. Lab Invest 2006;86:578-590.
46. Norling LV, Sampaio AL, Cooper D, Perretti M. *Inhibitory control of endothelial galectin-1 on in vitro and in vivo lymphocyte trafficking*. FASEB J 2008;22:682-690.
47. Offner H, Celnik B, Bringman TS, Casentini-Borocz D, Nedwin GE, Vandenbark AA. *Recombinant human b-galactoside binding lectin suppresses clinical and histological signs of experimental autoimmune encephalomyelitis*. J Neuroimmunol 1990;28:177-184.
48. Rabinovich GA, Daly G, Dreja H, et al. *Recombinant galectin-1 and its genetic delivery suppress collagen-induced arthritis via T cell apoptosis*. J Exp Med 1999;190:385-398.
49. Santucci L, Fiorucci S, Cammilleri F, Servillo G, Federici B, Morelli A. *Galectin-1 exerts immunomodulatory and protective effects on concanavalin A-induced hepatitis in mice*. Hepatology 2000;31:399-406.
50. Santucci L, Fiorucci S, Rubinstein N, et al. *Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice*. Gastroenterology 2003;124:1381-1394.
51. Baum LG, Blackall DP, Arias Magallano S, et al. *Amelioration of graft versus host disease by galectin-1*. Clin Immunol 2003;109:295-307.
52. Toscano MA, Commodaro AG, Llarregui JM, et al. *Galectin-1 suppresses autoimmune retinal disease by promoting concomitant Th2- and T regulatory-mediated anti-inflammatory responses*. J Immunol 2006;176:6323-6332.
53. Perone MJ, Bertena S, Tawadrous ZS, et al. *Dendritic cells expressing transgenic galectin-1 delay onset of autoimmune diabetes in mice*. J Immunol 2006;177:5278-5289.
54. Perone MJ, Bertera S, Shufesky WJ, et al. *Suppression of autoimmune diabetes by soluble galectin-1*. J Immunol 2009;182:2641-2653.
55. Tsuchiyama Y, Wada J, Zhang H, et al. *Efficacy of galectins in the amelioration of nephrotoxic serum nephritis in Wistar Kyoto rats*. Kidney Int 2000;58:1941-1952.

56. Harjacek M, Diaz-Cano S, De Miguel M, Wolfe H, Maldonado CA, Rabinovich GA. *Expression of galectins-1 and -3 correlates with defective mononuclear cell apoptosis in patients with juvenile idiopathic arthritis.* J Rheumatol 2001;28:1914-1922.
57. Romero MD, Muiño JC, Bianco GA, et ál. *Circulating anti-galectin-1 antibodies are associated with the severity of ocular disease in autoimmune and infectious uveitis.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:1550-1556.
58. Giordanengo L, Gea S, Barbieri G, Rabinovich GA. *Anti-galectin-1 autoantibodies in human Trypanosoma cruzi infection: differential expression of this b-galactoside-binding protein in cardiac Chagas' disease.* Clin Exp Immunol 2001;124:266-273.

✉ **Correspondencia:**

Dra. Blanca Ortiz-Quintero,
Investigador en Ciencias Médicas,
Unidad de Investigación. Instituto
Nacional de Enfermedades
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan 4502,
colonia Sección XVI.
México, D.F., 14080.
Teléfono (52)(55) 54871705,
fax (52)(55) 56654623
Correo electrónico:
boq@iner.gob.mx