

Galectinas

Alicia Guadalupe González-Sánchez,* Arnulfo Nava**

RESUMEN. Las galectinas son proteínas de tipo lectina capaces de reconocer carbohidratos unidos a macromoléculas complejas; para ello, cuentan con un dominio de reconocimiento de carbohidratos. Existen 15 subfamilias de galectinas en una gran variedad de tejidos de diferentes especies. La expresión de galectinas depende de la inflamación, la infección y la expresión de genes oncosupresores u oncogenes. Las funciones biológicas de una galectina particular son distintas según el tejido donde se exprese y la disponibilidad de ligando. Algunas de las funciones relacionadas con las galectinas son regulación de la respuesta inmune (adhesión linfocitaria, producción de citosinas y apoptosis), inflamación aguda y crónica, trastornos alérgicos, infecciones y enfermedades neoplásicas. Las galectinas representan un potencial y prometedor agente terapéutico, aunque se requiere de más estudios que eluciden los mecanismos moleculares implicados en su función, regulación, relación con otras moléculas y participación en procesos patológicos.

Palabras clave: Galectinas, inmunosupresión, autoinmunidad, adhesión celular, regulación linfocitaria.

ABSTRACT. *Galectins are proteins capable of recognizing lectin-carbohydrate complex macromolecules bound to it has a carbohydrate recognition domain (CRD). Fifteen subfamilies galectins exist in a variety of tissues of different species. The biological function of galectins will differ depending on which is expressed and ligand availability. Some functions related galectins are: regulating the immune response (lymphocyte adhesion, cytokines production and apoptosis), acute and chronic inflammation, allergic disorders, infections and neoplastic diseases. Galectins represent a potential and promising therapeutic agent, although further studies are required to elucidate the molecular mechanisms involved in their function.*

Key words: *Galectins, immunosuppression, autoimmunity, cell adhesion, lymphocyte regulation.*

LAS GALECTINAS

Las galectinas son proteínas de tipo lectina capaces de reconocer carbohidratos unidos a macromoléculas complejas; por esta razón, las galectinas cuentan con un dominio de reconocimiento de carbohidratos (DRC). La estruc-

tura básica de este dominio consiste en 135 aminoácidos organizados en cinco y seis hojas β que reconocen la estructura básica de LacNAc ($[Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc]n$), siendo este último su ligando preferido. Sin embargo, las galectinas también se unen a carbohidratos como los T-disacáridos ($Gal\beta 1,3GalNAc$) y el tetra-

* Programa de Doctorado en Farmacología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

** Programa Internacional de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara.

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades (HE), Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Correspondencia:

Dr. Arnulfo Nava

E-mail: navazava@yahoo.com.mx

Recibido: 14 de febrero de 2014. Aceptado con modificaciones: 28 de febrero de 2014.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medicgraphic.com/elresidente

sacárido del grupo sanguíneo humano A.^{1,2} Los glicanos que contienen cadenas de polilactosamina ([Gal β 1,4GlcNAc] n) como laminina, fibronectina, proteínas de membrana asociadas con los lisosomas y mucinas son los ligandos endógenos preferidos de las galectinas de los mamíferos.¹ Cuando ocurre la unión de una galectina y un glucolípido o glucoproteína de la membrana plasmática que contiene β -galactósido, éstos se agrupan en balsas lipídicas que mediarán el recambio de receptores endocíticos, la señalización de vías de transducción, la maduración y la activación de linfocitos y neutrófilos, y la apoptosis. Estos procesos conducen a fagocitosis, estallamiento oxidativo y liberación de proteasas.¹

Existen 15 subfamilias de galectinas en una gran variedad de tejidos de diferentes especies.⁴ Estas subfamilias se han clasificado en tres ti-

pos según su estructura bioquímica, a saber: proto, quimera y repetición en tandem (*Cuadro I y Figura 1*).⁴

Las galectinas tipo proto contienen un DRC por subunidad, son homodímeros unidos por enlaces no covalentes y reconocen estructuras de carbohidratos disacáridos. A este tipo le pertenecen las galectinas 1, 2, 5, 7 y 10. La galectina-1 (Gal-1) es la galectina distribuida más ampliamente.^{2,5} La galectina-3 (llamada anteriormente MAC-2) es el único miembro de tipo quimera que establece interacciones con carbohidratos a través de su DRC localizado en su dominio carboxiterminal; también establece interacciones con polipéptidos y polinucleótidos a través de su dominio aminoterminal rico en prolina, glicina y tirosina.² La Gal-3 está presente en macrófagos, células epiteliales, fibroblastos y algunas células tumorales.⁵ Las galectinas de

Cuadro I. Tipos de galectinas y sus características generales.

	Proto	Quimera	Repetición en tandem (RT)
Estructura			
Características DRC	Contienen un DRC por subunidad y son homodímeros no unidos covalentemente.	Contienen un DRC-C terminal y un dominio N-terminal rico en prolina y glicina.	Contienen dos DRCs, están unidos por un péptido funcional de unión.
Función	Estas proteínas se comportan como homodímeros compuestos por dos DRCs idénticos que reconocen estructuras simples de carbohidratos disacáridicos, en el contexto de glicoconjungados complejos. ²	Desempeñan su función a través de una interacción dual. Contactan con carbohidratos a través de su DRC situado en el dominio carboxiterminal y con otros ligandos, como polipéptidos y polinucleótidos, a través de su dominio aminoterminal rico en prolina, glicina y tirosina. ²	Exhiben DRC estructuralmente distintos, que les confieren la propiedad de interaccionar con carbohidratos disímiles. ²
Subtipos	1, 2, 5, 7, 10, ² 11, 13, 14, 15 ¹	3 ²	4, 6, 8, 9, ² 12 ¹
Tejidos donde se han localizado	Miocardio, neuronas motoras y sensoriales, riñón, placenta, córnea, timo, bazo y ganglios linfáticos. ²	Macrófagos activados, basófilos, mastocitos y ciertas células tumorales. ²	

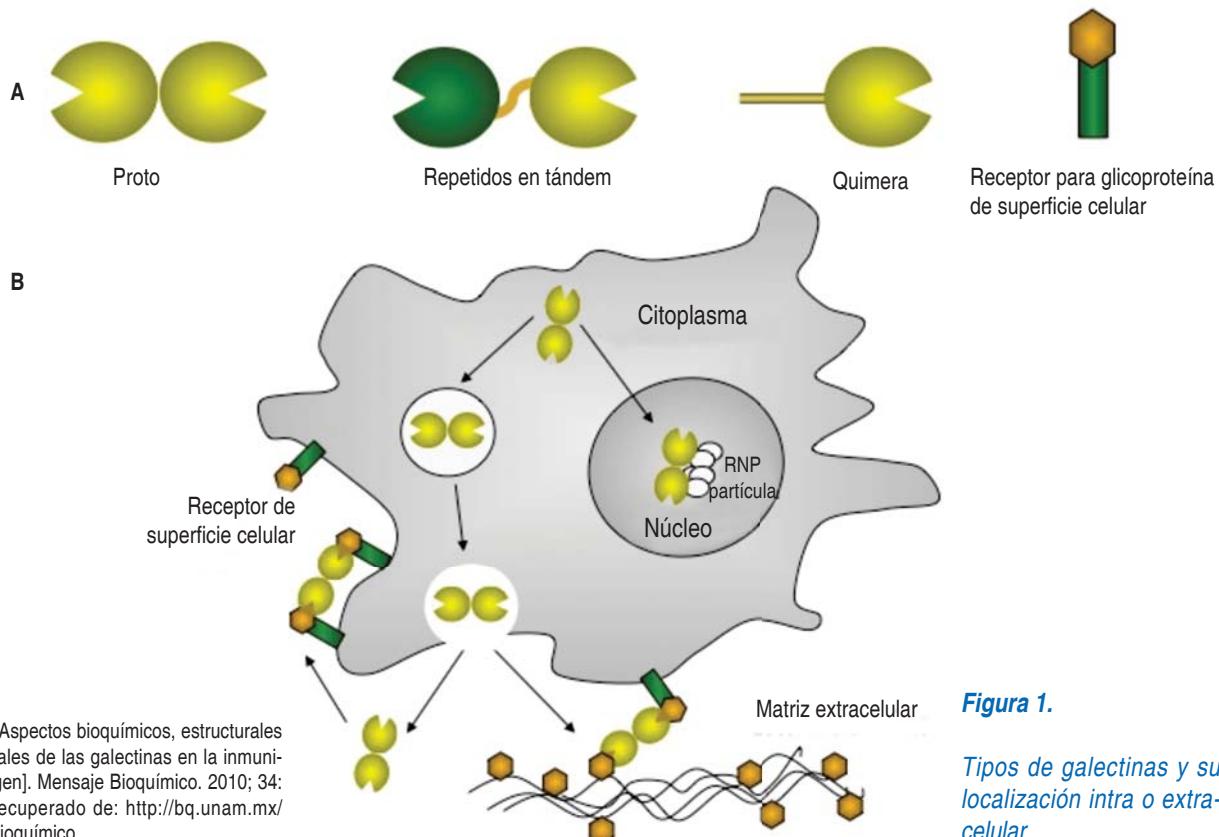


Figura 1.

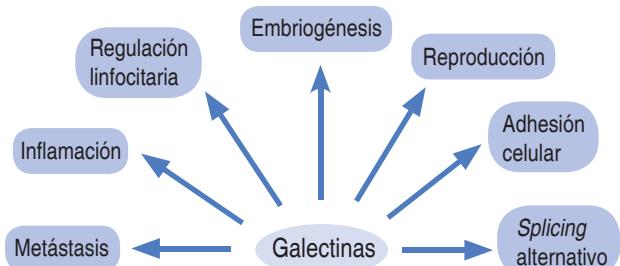
Tipos de galectinas y su localización intra o extracelular.

tipo repetición en tandem contienen DRC diferentes; por tanto, se unen a carbohidratos diferentes; las galectinas de las subfamilias 4, 6, 8, 9 y 12 comparten esta característica.^{1,2} Las subfamilias 8 y 9 se han identificado en el hígado, riñón, miocardio, pulmón, cerebro, timo, y en el linfoma no Hodgkin.⁵

La expresión de galectinas depende de la inflamación, infección y expresión de genes oncosupresores u oncogenes.² La concentración fisiológica de galectinas intracelulares es de 0.01 mM,⁴ dicha concentración asciende a 0.1 Mm en condiciones de estrés.²

ALGUNAS FUNCIONES DE LAS GALECTINAS

La identificación de las galectinas en múltiples tejidos y el conocimiento de la conservación de sus secuencias de aminoácidos a través de la evolución han permitido proponer un sinnúme-



Modificado de Rabinovich. (2001) Galectinas: una nueva familia de proteínas involucradas en la regulación de la respuesta inmune.²

Figura 2. Algunas de las funciones relacionadas con las galectinas.

ro de funciones para ellas. Dadas estas razones, también es posible presentar a las galectinas como posibles herramientas de diagnóstico y dianas terapéuticas.⁵

Las funciones biológicas de una galectina particular son distintas según el tejido donde se exprese y la disponibilidad de ligando.¹ Al-

gunas de las funciones relacionadas con las galectinas son regulación de la respuesta inmune (adhesión linfocitaria, producción de citosinas y apoptosis), inflamación aguda y crónica, trastornos alérgicos, infecciones y enfermedades neoplásicas (*Figura 2*).² En los siguientes apartados se hará una descripción breve de alguna de las funciones mencionadas.

GALECTINAS Y MADURACIÓN INTRATÍMICA

La embriogénesis supone un periodo de selección negativa para las células inmunes capaces de reaccionar contra antígenos propios. A este fenómeno se le conoce como tolerancia inmunológica central.³

La Gal-1 es actualmente la galectina más estudiada, siendo el epitelio tímico-cortical uno de los tejidos donde se expresa; ahí se une con gran afinidad a terminales oligosacáridicas, y se piensa que esta unión podría constituir la segunda señal necesaria para la apoptosis mediada por la interacción del complejo péptido-complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) con el receptor T (TcR, por sus siglas en inglés) específico en procesos de selección negativa.³

GALECTINAS E INMUNOSUPRESIÓN

La Gal-1 ha sido identificada predominantemente en sitios considerados inmunológicamente privilegiados como la placenta, la retina y el testículo,³ así como en macrófagos peritoneales. En este tipo celular, los agentes inflamatorios como citoquinas, ésteres de forbol (PMA, por sus siglas en inglés) y péptidos quimiotácticos (fMLP, por sus siglas en inglés) son capaces de modular la expresión de la Gal-1. Este hecho sugiere que esta proteína podría regular la respuesta inmune.¹ Además, se ha observado que la Gal-1 producida por estas células induce apoptosis de linfocitos T activados a través de su interacción con el receptor CD450 (también presente en linfocitos de memoria); este hecho detiene la respuesta inmune y, por tanto, revela la existencia de

tolerancia periférica hacia clones de linfocitos autoagresivos.³ Por ello, la Gal-1 es considerada un factor autocrino negativo para los linfocitos T activados.³

GALECTINAS Y ADHESIÓN CELULAR

Se considera como un proceso complejo a la adhesión y migración de células inflamatorias a través de la membrana basal y la matriz extracelular (MEC). Para ello, es necesaria la coordinación de los efectos de un grupo amplio de enzimas, quimiocinas, glucoproteínas y citonas proinflamatorias.²

Se ha asociado a las galectinas con este fenómeno, ya que estas proteínas se secretan al microambiente extracelular, donde reconocen oligosacáridos de poli-N-acetil-lactosamina que forman parte de los elementos de la MEC, tales como laminina o fibronectina.⁴

La Gal-1 ha mostrado efectos antagónicos respecto a su capacidad de promover o inhibir la adhesión celular a la MEC, según la estirpe celular involucrada, su estado de activación y su estadio de diferenciación. En el caso de los linfocitos T activados, la Gal-1 recombinante ejerce un efecto inhibitorio específico sobre la adhesión a la MEC y a cada uno de sus componentes.^{4,6} El mecanismo responsable de tal inhibición parece ser un bloqueo de la reorganización del citoesqueleto celular dependiente de la actina y de la secreción de citoquinas proinflamatorias en la MEC.⁶ Este efecto es dependiente del DRC y selectivo de acuerdo con el sustrato de adhesión (fibronectina > laminina > colágeno-IV).⁴ El descubrimiento de este fenómeno ha permitido proponer un modelo hipotético sobre los efectos de la Gal-1, el cual propone que ante el escenario de una respuesta inmune exacerbada o inflamación, los linfocitos T y macrófagos secretan la Gal-1; entonces esta proteína se comporta como un «puente», uniendo con un extremo DRC glucoproteínas de la MEC y con el otro, su contrarrreceptor en los linfocitos T, contribuyendo a regular negativamente la adhesión de los linfocitos T activados a la MEC y membranas basales. Si este mecanis-

mo no es suficiente para restituir la homeostasis inmunológica, las citoquinas y otros agentes inflamatorios generarían un incremento en la producción de esta proteína, cuya persistencia en el medio extracelular desencadenaría inevitablemente la traducción de señales de muerte y apoptosis de células T activadas.⁶

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

Existen dos clases de respuestas de los linfocitos T colaboradores, la primera es el TH1 o TH17 –el cual favorece una reacción inflamatoria para inducir una respuesta inmune celular– y la segunda es el TH2 –que se vale de la producción de anticuerpos. El equilibrio entre estas subpoblaciones y el equilibrio de las citosinas pro- y antiinflamatorias es la base de la homeostasis inmunológica.¹ La Gal-1 es capaz de inducir ambos tipos de respuestas; por un lado, regula la sobrevivencia de los linfocitos TH1, TH2 y TH17, y por otro, estimula la síntesis de citocinas tipo TH2 mediante mecanismos no apoptóticos.

Los linfocitos TH1 y TH17 expresan el ligando para la galectina-1 en la molécula CD45, incrementando su sensibilidad de citocinas tipo TH2 en cocultivos de linfocitos TH1/TH2 estimulados con anticuerpos anti-TCR/CD28,^{4,1} revelando un mecanismo dual de regulación donde se promueve la eliminación de linfocitos TH1 y la síntesis de citocinas TH2.⁸

GALECTINAS Y PROCESOS AUTOINMUNES

La participación de la Gal-1 en la inducción de tolerancia inmunológica permite proponer que la apoptosis inducida por la Gal-1 podría ser útil en enfermedades autoinmunes. Biológicamente, se traduce cuando se utiliza un mecanismo endógeno no inflamatorio para eliminar los linfocitos T efectores y previene la expansión de clones dominantes autoagresivos. En las enfermedades autoinmunes existe una desregulación de los mecanismos apoptóticos, tanto de las células sinoviales como de linfocitos T y macrófagos.⁷

La hiperplasia de la membrana sinovial y la activación de linfocitos T característicos de estas enfermedades perpetúan la cascada de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) y metaloproteinasas, que concluye en la destrucción de las articulaciones y erosión de cartílago y hueso.⁷ La Gal-1 suprimió las manifestaciones clínicas, histopatológicas e inmunológicas de la artritis, utilizando dosis diarias de Gal-1 recombinante durante 12 días.^{5,7} Además, se observó una reducción marcada de los niveles de anticuerpos anti-CII y una desviación hacia una respuesta del tipo TH2.⁶ Este fenómeno se observó a través del incremento de IL-5, de la disminución de linfocitos T provenientes de ganglios linfáticos de ratones sometidos a terapia génica, del incremento en los niveles de IgG1 anticolágeno II y la reducción en los niveles de IgG2a en suero de animales tratados.^{6,7} Los mecanismos moleculares involucrados en tal acción terapéutica reveló que los linfocitos T de animales tratados con Gal-1 presentaron mayor susceptibilidad a la apoptosis inducida por activación. El efecto supresor de Gal-1 y la ausencia de toxicidad plantean la posibilidad de la aplicación terapéutica de la Gal-1 recombinante o su transferencia génica en el tratamiento de la artritis reumatoide.⁷

RELACIÓN GAL-1 Y GAL-3

Respecto a la regulación de los mecanismos de apoptosis, la galectina Gal-3 reveló propiedades completamente antagónicas a las descritas para Gal-1. La transfección del cDNA de Gal-3 en líneas de linfocitos T logró rescatar a las células de la apoptosis inducida por Fas L y Gal-1. Gal-3 representaría una familia de proteínas parecida a la de Bcl-2, en la cual los miembros se encuentran emparentados. No obstante, la gran similitud en su estructura primaria presenta efectos antagónicos sobre los programas de muerte celular.⁵ Asimismo, la interacción entre Gal-1 y Gal-3 permitiría establecer un balance entre la proliferación, diferenciación y muerte celular.¹ La existencia de este paradigma ha sido también demostrada en la placenta, donde coexisten ambas galectinas.⁵ En este sistema,

Gal-3, cuya expresión disminuye marcadamente al final de la gestación, revela propiedades mitogénicas y antiapoptóticas, mientras que Gal-1, cuya expresión se incrementa a lo largo del periodo gestacional, muestra un efecto proapoptótico sobre linfocitos T activados.⁵

Las galectinas representan un potencial y prometedor agente terapéutico, aunque se requiere de más estudios que eluciden los mecanismos moleculares implicados en su función, regulación, relación con otras moléculas y su participación en procesos patológicos.⁶

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Fernández G, Bustos-Jaimes I et al. Aspectos bioquímicos, estructurales y funcionales de las galectinas en la inmunidad. *Mensaje Bioquímico*. 2010; 34: 17-30.
2. Rabinovich G, Rubinstein N. Galectinas: una nueva familia de proteínas involucradas en la regulación de la respuesta inmune. *Medicina*. 2001; 61: 85-92.
3. Rabinovich G. Galectins: an evolutionary conserved family of animal lectins with multifunctional properties; a trip from the gene to clinical therapy. *Cell Death Differ*. 1999; 6: 711-721.
4. Rabinovich G. Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la medicina: un nexo entre la investigación biomédica y la práctica clínica. Buenos Aires: Panamericana; 2004: pp. 151-161.
5. Rabinovich G, Rubinstein N, Toscano M. Role of galectins in inflammatory and immunomodulatory processes. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1572: 274-284.
6. Ortiz B. Galectina-1: regulador negativo de la respuesta inmune inflamatoria y posible agente terapéutico. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2009; 22 (3): 206-216.
7. Demers M, Biron-Pain K. Galectina-7 in lymphoma: elevated expression in human lymphoid malignancies and decreased lymphoma dissemination by antisense strategies in experimental model. *Cancer Res*. 2007; 67: 2824-2829.
8. Toscano MA, Bianco GA, Ilarregui JM et al. Differential glycosylation of TH1, TH2 and TH-17 effector cells selectively regulate susceptibility to cell death. *Nat Immunol*. 2007; 8: 825-834.