

# LAS LECTINAS COMO HERRAMIENTAS EN BIOMEDICINA\*

**Itandehui Belem Gallegos Velasco<sup>1</sup>, Berenice Fernández Rojas<sup>1</sup>, Vicente Vázquez Aguilar<sup>1</sup>,  
María Dolores Sánchez Caballero<sup>1</sup>, Miriam Salome Lopez Castellanos<sup>1</sup>, Luis Miguel García  
Cruz<sup>2</sup>, Brenda Leticia Santiago Olivera<sup>1</sup> y Pedro Antonio Hernández Cruz<sup>\*\*1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Glicobiología, Genómica y Proteómica del cáncer. Centro de investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO. <sup>2</sup>Facultad de Medicina UABJO Oaxaca México. C.P 68020.  
<sup>\*\*</sup>Autor de correspondencia correo E: fuegoblanc136@yahoo.com.mx

## RESUMEN

Las lectinas son proteínas o glicoproteínas que reconocen de manera específica carbohidratos de la superficie celular o en suspensión, aglutinan células y precipitan glicoconjugados. Las lectinas no poseen actividad enzimática y presentan actividades biológicas, diversas como son: la aglutinación de eritrocitos de diferentes especies, la estimulación mitogénica de linfocitos e inhibición de la fagocitosis. Las lectinas aisladas de diversas fuentes vegetales o animales, han demostrado ser herramientas útiles en la investigación biomédica, en donde se les utiliza para la tipificación de grupos sanguíneos, aislamientos de poblaciones, caracterización de nuevos antígenos.

## ABSTRACT

Lectins are proteins or glycoproteins that specifically recognize carbohydrates from the cell surface or in suspension, agglutinate cells and precipitate glycoconjugates. Lectins do not possess enzymatic activity and have biological activities, diverse as they are: the agglutination of erythrocytes of different species, the mitogenic stimulation of lymphocytes and inhibition of phagocytosis. Lectins isolated from various plant or animal sources have proven to be useful tools in biomedical research, where they are used for the typing of blood groups, isolates of populations, characterization of new antigens.

## Introducción

Desde el descubrimiento de las lectinas en 1888, por H. Stilmark, quien identificó que los extractos obtenidos de semillas del *Ricinus communis*, aglutinaban eritrocitos de animales; Hellin descubrió la abrina en semillas de *Abrus precatorius* por su característica de hemaglutinante, posteriormente se acuñó el término lectina, del latín escoger (1-4).

El término lectina se aplica a proteínas o glicoproteínas que reconocen de manera específica carbohidratos de la superficie celular o en suspensión, aglutinan células y precipitan glicoconjugados, las lectinas poseen por los menos

dos sitios de reconocimiento a carbohidrato, de ahí su capacidad para aglutinar células, aunque en la actualidad el término de lectina se ha aplicado a proteínas con un solo sitio de reconocimiento a carbohidrato como es el caso de las selectinas (1-4).

Las lectinas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y han sido identificadas en diversos organismos como virus, bacterias, hongos, plantas, así como en vertebrados superiores. Aunque varias de estas proteínas poseen especificidad por estructuras sacarídicas semejantes, presentan actividades biológicas diversas, como son: la aglutinación de eritrocitos de diferentes especies, la estimulación mitogénica de linfocitos

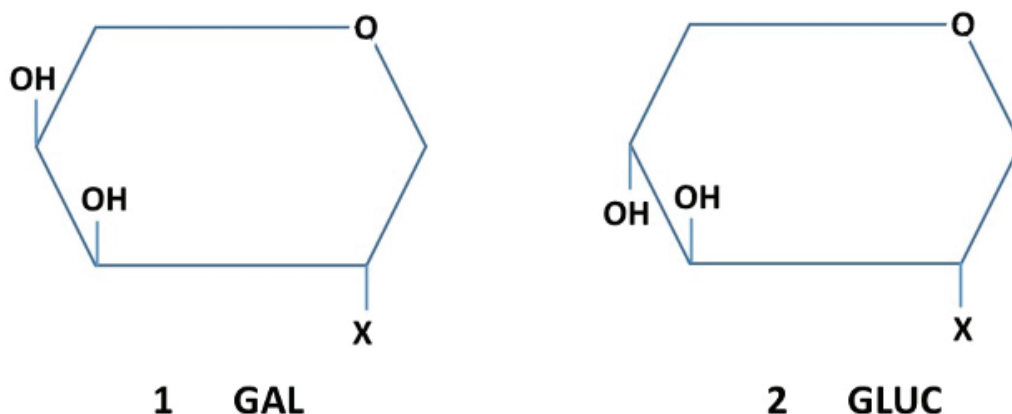
## PALABRAS

### CLAVE:

Lectinas,  
Biomedicina,  
Glicociencias.

## KEY WORDS:

Lectins,  
Biomedicine,  
Glycoscience.



**Figura 1.** Las lectinas pueden reconocer una variación a nivel del carbono 4 del monosacárido con el que interactúan, tienen la capacidad para diferenciar entre estructuras semejantes, es decir que algunas son capaces de diferenciar entre galactosa y N-acetil-D-galactosamina (GalNAc) (1) o la glucosa y la N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc) (2), ya que mientras el hidroxilo de la galactosa en C4 se encuentra en posición axial, el equivalente en la glucosa se encuentra en posición ecuatorial; pudiendo tolerar, en ambos casos variaciones en el C2 del monosacárido.

e inhibición de la fagocitosis, poseen efectos inmunosupresores, tienen efectos tóxicos, inhiben el crecimiento de células tumorales y participan en la adhesión celular (5-7).

### Dominio de reconocimiento a carbohidrato en las lectinas

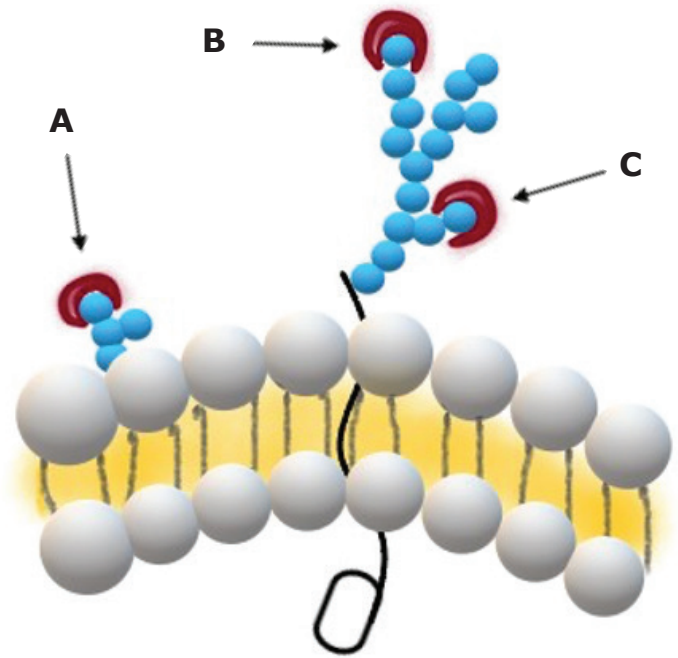
Las lectinas reconocen específicamente carbohidratos por enlaces como los puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y fuerzas de Van der Waals. A pesar de esta especificidad, existen características estructurales comunes entre las lectinas de una familia determinada, lo que ha permitido el estudio de la interacción lectina-carbohidrato (8). Las lectinas son capaces de reconocer carbohidratos en una determinada conformación o secuencia de carbohidratos, es decir que las características de especificidad por estructuras sacarídicas también es altamente conservada entre lectinas de una misma familia.

Las lectinas reconocen carbohidratos a través del dominio de reconocimiento a carbohidratos (CRD, por sus siglas en inglés) (6), que está compuesto por aproximadamente unos 200 aminoácidos, altamente homólogos en lectinas de la misma familia y en donde se establece la interacción carbohidrato-lectina. En general poseen una constante de disociación del orden 0.1 a 1 mM, cuando se evalúa la interacción monosacárido-lectina, sin embargo, las lectinas, tienen especificidad para estructuras oligosacarídicas más complejas (9).

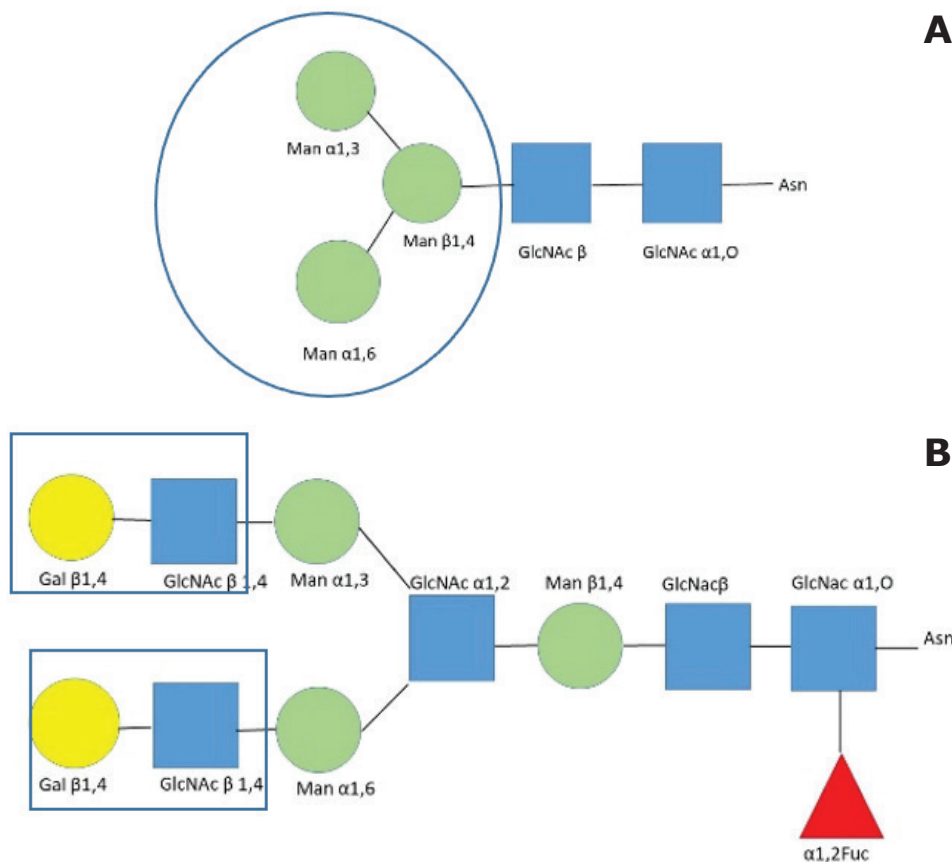
Las lectinas pueden reconocer una variación a nivel del carbono 4 del monosacárido con el que interactúan, tienen la capacidad para

diferenciar epímeros, es decir que algunas son capaces de diferenciar entre galactosa y N-acetil-D-galactosamina (GalNAc) o la glucosa y la N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc), ya que mientras el hidroxilo de la galactosa en C4 se encuentra en posición axial, el equivalente en la glucosa se encuentra en posición ecuatorial; pudiendo tolerar, en ambos casos variaciones en el C2 del monosacárido (2) (Fig. 1). Existen lectinas cuya especificidad está dada por la conformación del carbono anómero como la lectina de *Canavalia ensiformis* (Con A) y la lectina de *Lens culinaris* (LCA), ambas reconocen preferentemente a los  $\alpha$ -manósidos que a su contraparte los  $\beta$ -manósidos. Lectinas como *Helix pomatia* tienen la capacidad de reconocer las formas anómericas  $\alpha$  o  $\beta$  (2). Las lectinas además de presentar una afinidad conformacional por monosacáridos, presentan una afinidad por estructuras oligosacarídicas más complejas, además de que este reconocimiento puede ser en posición terminal o intermedia (Fig. 2), así por ejemplo las lectinas de Con A y LCA que se les consideraba específicas para  $\alpha$ -manósidos tienen afinidad por estructuras oligosacarídicas similares pero no idénticas (Fig. 3). Ambas lectinas reconocen estructuras oligosacarídicas unidas por enlaces de tipo N-glicosídico a una asparagina (Asn) en una cadena proteica, sin embargo la sustitución del anillo trimanosídico, típico en estas estructuras, por estructuras de tipo lactosamínico (Gal $\beta$  1,4 GlcNAc), o por la adición de una fucosa (Fuc) en el inicio de la estructura no es tolerado por la Con A, sin embargo la lectina LCA interactúa con estas estructuras con gran especificidad (Fig. 3) (10).

Las lectinas que poseen especificidad por un residuo situado en posición terminal, no reductor, como sería el caso de la lectina *Phaseolus lunatus*, específica por la GalNAc del determinante de grupo sanguíneo A, son denominadas exolectinas, las lectinas que poseen especificidad hacia secuencias sacarídicas, que no se encuentran en posición terminal, como la Con A, se denominan endolectinas (Fig. 2). La interacción de las endolectinas está dirigida hacia estructuras oligosacarídicas complejas, estas lectinas presentan constantes de disociación en concentraciones micromolares, en todos estos casos los carbohidratos interactúan tanto con el primer y segundo sitio de reconocimiento (sitio extendido). La afinidad de las lectinas también aumenta debido a la multivalencia, en la cual las subunidades de una lectina se asocian para formar dímeros o tetrámeros, así por ejemplo tenemos que en general las unidades monoméricas de las lectinas de leguminosas tienen un peso molecular de aproximadamente 25 kDa, la mayoría están compuestos por seis hojas antiparalelas  $\beta$ -plegadas mientras que el arreglo más común en la dimerización los constituyen 12 hojas antiparalelas  $\beta$ -plegadas, identificado en las lectinas de *Lathyrus ochrus*



**Figura 2.** Las lectinas además de presentar una afinidad conformacional por monosacáridos; presentan una afinidad por estructuras oligosacarídicas más complejas, este reconocimiento puede ser en posición muy cercana a la región proteica (A), en posición intermedia (B) o en posición terminal (C).



**Figura 3.** N-glicanos reconocidos por las lectinas de Con A y LCA.  
**A.** Encerradas en el círculo, se observa el núcleo trimanosídico reconocido por la lectina de Con A.  
**B.** Encerradas en el cuadrado se observan las sustituciones lactosamínicas en el núcleo trimanosídico que interfieren con el reconocimiento de la lectina de Con A, pero que no afecta la interacción de la lectina de LCA con estas estructuras:

- Manosa (Man)
- N-Acetil Glucosamina (GlcNAc)
- Galactosa (Gal)
- ▲ Fucosa (Fuc)

(LOL) y Con A. La organización tetramérica de estas lectinas, posee efectos biológicos distintos a otras lectinas con arreglos estructurales semejantes y existen lectinas como la de *Arachis hypogaea* (PNA) que presenta un arreglo tetramérico pero cuyos dímeros no tienen el arreglo de 12 hojas antiparalelas β-plegadas, de la lectina LOL-1. Esto significa que en el reconocimiento de las lectinas por estructuras oligosacáridicas es un proceso en el que interviene la conformación de los carbohidratos y la estructura tridimensional de la lectina y debido a la gran especificidad que poseen, presentan una gran variedad de actividades biológicas (10).

### Clasificación de las lectinas

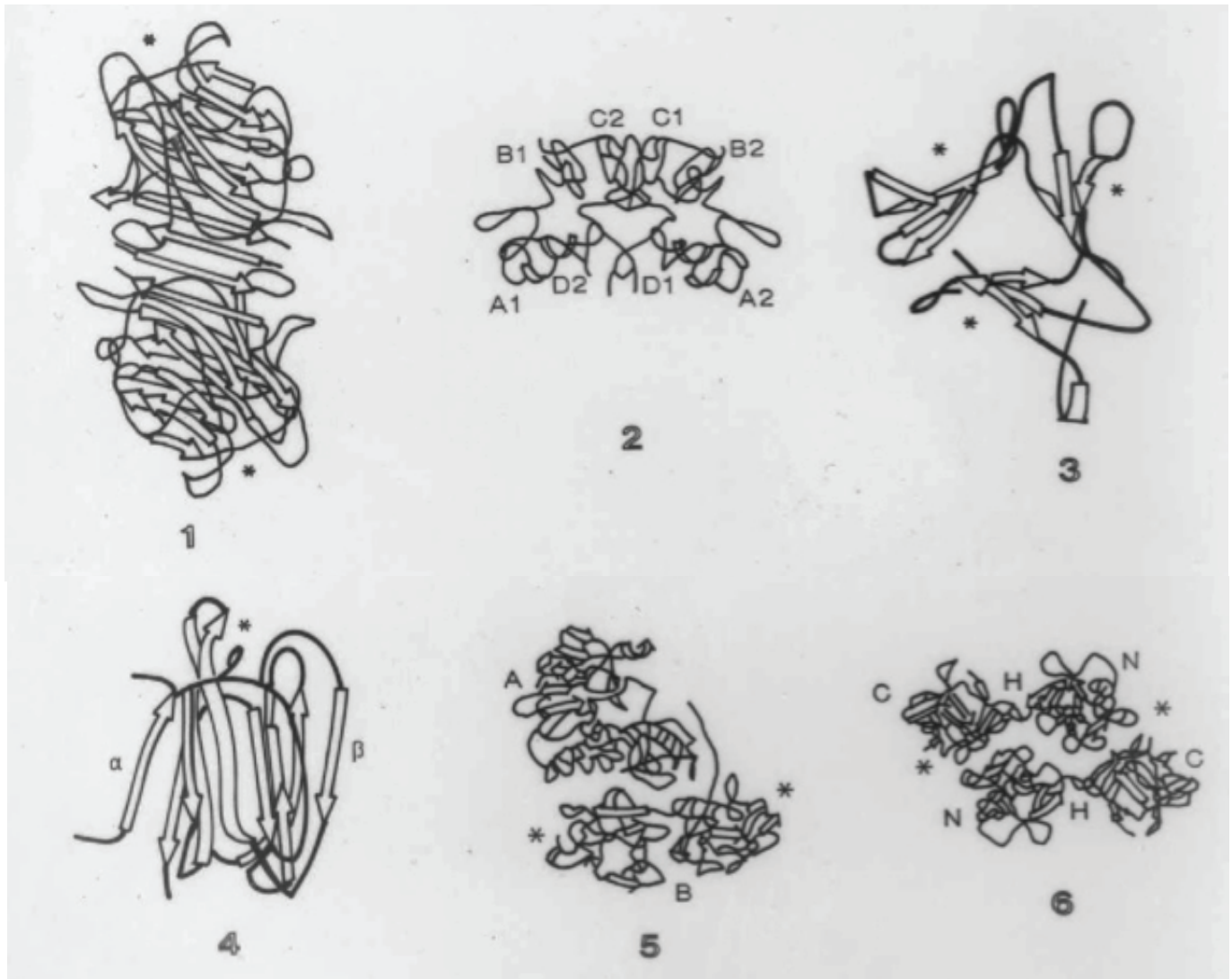
Las lectinas existen en virus, bacterias, hongos y animales, se clasifican en función de las estructuras tridimensionales. (Tabla 1). Las lectinas vegetales son un grupo ampliamente estudiado y clasifican en seis grandes grupos (Fig. 4):

### Lectinas aisladas de leguminosas

Este plegamiento estructural es característico de lectinas aisladas en leguminosas. Las lectinas que pertenecen a este grupo, se encuentran constituidas por dos o cuatro subunidades idénticas de 25 a 30 kDa, cada subunidad tiene un sitio de unión para iones metálicos Ca<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>. Una subu-

TABLA 1  
CLASIFICACION DE LAS LECTINAS SEGUN SU CRD

CDR	VIRUS	PROCARIOTES	HONGOS
Lectinas virales	Hemaglutininas virales		
Dominio de malectina		Familia CBM57	Malectina
Tipo R (ricino)		Familia CBM13	
Dominios de lectina tipo B		Bacteriocinas	Lectinas fúngicas
Lectinas tipo F (reconocen fucosa)		Lectinas que reconocen proteínas sulfatadas	
Calnexina/Calreticulina			Calnexina/Calreticulina
adhesinas bacterianas		Lectinas bacterianas	
CDR	PLANTAS	ANIMALES	
		INVERTEBRADOS	VERTEBRADOS
Dominio de Malectina	Receptor tipo proteína cinasa	Malectina	Malectina
Lectinas tipo R (ricino)	Toxina del ricino	GalNAc Transferasas	GalNAc Transferasas
Dominios de lectina tipo B	Lectinas de monocotiledóneas		Toxinas en peces
Lectinas tipo F (reconocen fucosa)		Lectinas que reconocen proteínas sulfatadas	Lectinas que reconocen proteínas sulfatadas
Calnexina/Calreticulina	Calnexina/Calreticulina	Calnexina/Calreticulina	Calnexina/Calreticulina
CRD tipo L	Lectinas de leguminosas	Lectinas con CDR tipo L	Lectinas con CDR tipo L
Galectinas		Galectinas	Galectinas
Lectinas tipo C		Lectinas tipo C	Lectinas tipo C
Lectinas tipo P			Proteínas con dominio MRH
Lectinas tipo I			Lectinas que reconocen ácido siálico con CRD I



**Figura 4.** Representación esquemática de las estructuras tridimensionales en lectinas vegetales. Lectinas aisladas de leguminosas (1), lectinas con dominio tipo heveína, en donde cada uno de los dominios son representados con letras de la A-D, mismos que tienen un sitio de reconocimiento a carbohidrato (2), lectinas aisladas de monocotiledóneas, específicas de manosa (3), lectinas con estructura tipo prisma  $\beta$  (4), lectinas relacionadas con proteínas inactivadoras de ribosomas (5), Lectinas tipo Amaranto (6). Sitio de unión al carbohidrato (\*). Modificado de referencia 65, y de la referencia 5.

nidad contiene aproximadamente 250 aminoácidos y presenta una gran homología con las otras subunidades, presenta doce hojas  $\beta$  antiparalelas conectadas entre sí mediante bucles, lo que genera una estructura aplanada en forma de domo, cuatro bucles localizados en la parte superior del monómero forman el sitio de reconocimiento a carbohidratos (11-13).

#### **Lectinas con dominios tipo heveína o específicas de quitina**

El dominio de heveína lleva el nombre de la lectina purificada del látex del árbol del caucho (*Hevea*

*brasiliensis*), es una pequeña proteína monomérica que se une a la N-Acetil glucosamina (GlcNAc) y la quitina posee una actividad antifúngica. En esta familia de lectinas generalmente presentan dos subunidades idénticas, ricas en cisteínas contrariamente a las lectinas de leguminosas. El dominio de heveína consta de 43 aminoácidos y en su plegamiento se encuentran 4 puentes disulfuros, el dominio contiene tres hojas  $\beta$  y dos hélices  $\alpha$  cortas. Una subunidad está constituida por cuatro dominios tipo heveína, cada dominio presenta un sitio de reconocimiento a carbohidrato, que no necesita la presencia de iones metálicos (16,17).

### Lectinas aisladas de monocotiledóneas específicas de manosa

A este grupo de lectinas pertenecen proteínas relacionadas estructural y evolutivamente aislándose en las familias Orchidaceae, Amaryllidaceae, Araceae y Liliaceae, con secuencias de aminoácidos altamente conservadas. Estas lectinas son tetraméricas, cada monómero tiene un peso molecular de 12 kDa, así como una secuencia de 36 aminoácidos repetidas tres veces. El sitio de reconocimiento a carbohidrato está constituido por cuatro hojas  $\beta$  antiparalelas unidas entre sí por giros. El conjunto se asocia de manera que forma una corona aplanada, dejando aparecer un gran túnel central (14, 15).

### Lectinas en forma de prisma $\alpha$ o del tipo jacalina

En este grupo, se encuentran lectinas, que presentan estructuras tridimensionales muy similares a la lectina de *Artocarpus integrifolia* (jacalina). Lectinas tetraméricas glicosiladas, con cuatro subunidades, donde cada subunidad contiene una cadena principal ( $\alpha$  con 133 aminoácidos) y una cadena menor ( $\beta$  con 20 aminoácidos), y está constituida por tres hojas  $\beta$  antiparalelas arregladas a manera de un prisma triangular (18).

### Lectinas relacionadas con proteínas inactivadoras de ribosomas

Las proteínas inactivadoras de ribosomas, son N-glicosidasas que eliminan las purinas en el RNAr, dañando los ribosomas y deteniendo la síntesis de proteínas, existen dos tipos, las que presentan una sola unidad, las tipo 1, son las más comunes, mientras que las del tipo 2 tienen una estructura molecular compleja; están constituidas por dos cadenas, la A y B, las cuales son diferentes y se encuentran unidas por dos puentes disulfuro. La cadena A es la responsable de la actividad de N-glicosidasa, mientras que la cadena B, posee la actividad de lectina reconoce estructuras oligosacáridicas que contienen galactosa o N-Acetil galactosamina. La cadena B está constituida por dos dominios, cada dominio está constituido por 40 aminoácidos, unidos por un péptido de 15 residuos, la estructura tridimensional presenta  $\alpha$  hélices y hojas  $\beta$  (19).

### Lectinas tipo amaranto

Dentro de este grupo encontramos lectinas provenientes de distintas especies de amaranto, entre las que destacan *Amaranthus caudatus*

y *Amaranthus leucocarpus*. Cada proteína se encuentra formada por dos monómeros en los que existen dos dominios N y C, unidos por una pequeña hélice 310, cada dominio muestra una conformación de trébol  $\beta$  semejante a la conformación observada en la cadena B de la lectina de *Ricinus communis* (20).

### Lectinas de origen animal

En la figura 5 se muestran ejemplos de lectinas pertenecientes a este grupo.

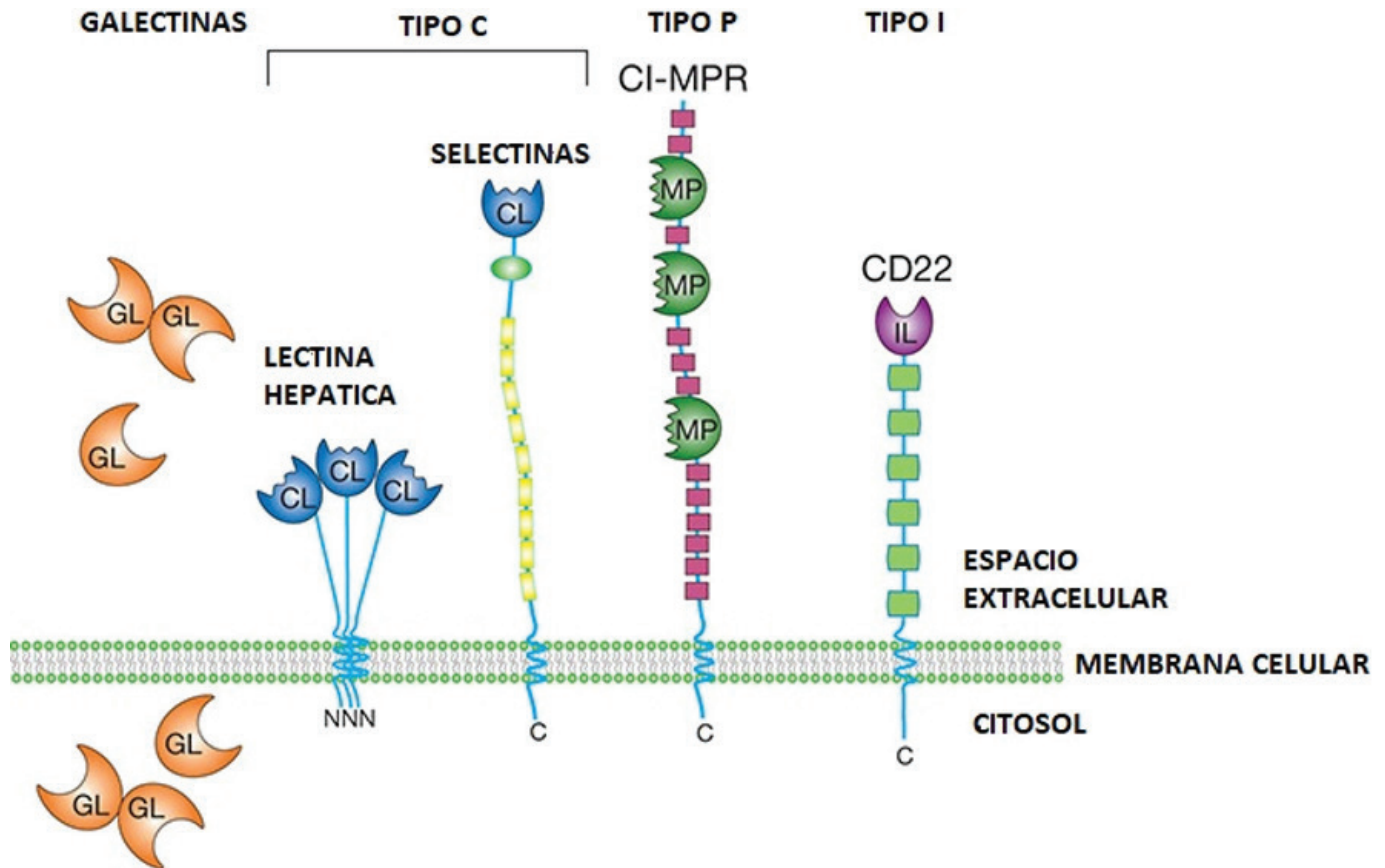
### Lectinas tipo C

Esta familia se caracteriza por tener un CDR de 110-130 residuos de aminoácidos, con dos puentes disulfuro conservados y cuatro sitios de unión a  $\text{Ca}^{2+}$ , esta familia se ha dividido en 16 subgrupos, debido a que se ha observado la presencia de secuencias relacionadas al CDR, en proteínas no relacionadas a esta familia (20, 21).

### Lectinas tipo I

Las lectinas de tipo I, son proteínas de unión a carbohidrato, que pertenecen a la superfamilia de inmunoglobulinas (IgSF), excluyendo anticuerpos y receptores de células T. Los análisis bioinformáticos de genomas de mamíferos predicen más de 500 proteínas del IgSF (21, 22). La familia Siglec lectinas que se unen al ácido siálico es el único grupo bien caracterizado de esta familia, tanto estructural como funcionalmente (23-25). Los miembros de esta familia deben contener al menos un pliegue similar a la inmunoglobulina (Ig), pero a menudo contienen otras características estructurales como dominios fibronectina tipo III. El plegamiento de inmunoglobulina se descubrió por primera vez en anticuerpos y está formado por cadenas  $\beta$  antiparalelas organizadas en un sándwich  $\beta$  que contiene 100-120 aminoácidos y generalmente estabilizado por un enlace disulfuro entre hojas. Se han definido tres tipos o conjuntos de dominios de inmunoglobulina, basados en el número y disposición de las hojas:  $\beta$ , así, tenemos el dominio de tipo variable del conjunto V, los dominios de tipo constante del conjunto C1 y C2, y el Dominio I que combina características de los dominios V y C. Todas las Siglec, contienen el dominio V, en posición N-terminal, donde se encuentra el sitio de reconocimiento al ácido siálico, seguido de un número variable de dominios C2 (26).

Las Siglecs se pueden dividir en dos subgrupos basados en la similitud de sus secuencias y



**Figura 5.** Estructuras representativas de cuatro familias de lectinas animales comunes. Los siguientes son los dominios de unión a carbohidratos (CRD) definidos que se muestran: (CL) lectina de tipo C; (GL) galectina; (CIMP) lectina de manosa 6 fosfato independiente de catión tipo P; (IL) Lectina de tipo I. Otros dominios que se pueden incluir en la estructura de las lectinas son: dominios similares a EGF; dominios del conjunto de inmunoglobulina C2; dominios transmembrana. Modificado de referencia 4

en su conservación entre diferentes especies de mamíferos. El primer grupo comprende la sialo adhesina (Sn) o Siglec-1, CD22 o Siglec-2, la glicoproteína asociada a mielina (MA) o Siglec-4 y Siglec-15 para los cuales hay ortólogos bien definidos en todas las especies de mamíferos examinados y que comparten solo alrededor de 25-30 % de identidad de secuencia entre sí (23-26). El segundo grupo comprende los CD33rSiglecs, que comparten aproximadamente un 50-80% de similitud de secuencia pero parecen evolucionar rápidamente y experimentan una combinación aleatoria de exones que codifican el dominio Inmunoglobulina, lo que dificulta la definición de ortólogos incluso entre roedores y primates (23-26, 27).

### Galectinas

Es una familia de proteínas extremadamente conservadas a través de la evolución; que participan

en diversos eventos biológicos, como inflamación, respuesta inmune, migración celular y señalización. También están relacionados con enfermedades como la fibrosis, el cáncer y las enfermedades cardíacas.

Las galectinas reconocen estructuras  $\beta$ -galactosídicas a través de un dominio de 130 aminoácidos filogenéticamente conservado desde invertebrados inferiores a mamíferos, a través de su dominio de reconocimiento de carbohidratos, con el cual reconocen  $\beta$ -galactósidos (28).

Las galectinas se clasifican en tres grupos según su estructura: Galectinas tipo prototipo, las cuales solo contienen un sitio de reconocimiento a carbohidratos y que incluye a las galectinas -1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 y -15, estas galectinas se pueden asociar formando dímeros, lo que facilita la formación de redes establecidas con los glicoconjugados a los que se unen. Galectinas tipo Quimera, a este tipo de galectina corresponde la galectina-3, la cual tiene un sitio de reconocimiento

a carbohidrato, además una región de segmentos repetidos, los cuales contienen los aminoácidos prolina y glicina, y las galectinas que presentan repeticiones en tándem, las cuales contienen dos sitios de reconocimiento a carbohidratos, unidos por un segmento peptídico de 70 aminoácidos al igual que el resto de las galectinas, también forman redes estables con sus ligandos ( 28, 29).

### Lectinas tipo P

Los MPR (receptores de manosa 6-fosfato) se descubrieron cuando se realizaron estudios sobre la mucopolisidosis II (MLII), un trastorno de almacenamiento lisosómico. Los fibroblastos de pacientes con ML II podían absorber las enzimas lisosómicas excretadas por las células normales, mientras que los fibroblastos de pacientes normales no podían absorber las enzimas lisosómicas. Hickman y Neufeld plantearon la hipótesis de que las enzimas lisosómicas tenían una marca de reconocimiento que permitía la captación y el transporte mediados por el receptor a los lisosomas. Estas marcas más tarde se conocieron como MPR (30).

El receptor de manosa CD-MPR dependiente de cationes y el receptor de manosa CI-MPR independiente de cationes, son los únicos dos miembros de la familia P-lectina. La función principal de las lectinas de tipo P en las células eucariotas consis-

te en administrar hidrolizados de ácido solubles recién sintetizados al lisosoma, uniéndose a los residuos de manosa 6-fosfato que se encuentran en los oligosacáridos unidos a N-glicanos presentes en los hidrolizados (30).

### Aplicación de las lectinas en Biomedicina

Las lectinas han demostrado ser herramientas útiles en la investigación biomédica (31) (Fig. 6) y (Tabla 2).

### Microarreglos de lectinas

La técnica de microarreglos de lectinas se desarrolló en 2005, que ha ganado popularidad para el análisis de glicanos, debido a que es un método sencillo y específico (32, 33) empleando esta técnica se han obtenido perfiles glicoproteicos en cáncer de pulmón (34, 35), cáncer gástrico (36), cáncer de mama (37), esta técnica se ha empleado en el descubrimiento de posibles marcadores en enfermedades inflamatorias, como la detección de la proteína relacionada a la haptoglobina como un marcador para distinguir entre la neumonía bacteriana de la no bacteriana en niños (38) y el desarrollo de un biomarcador glicosilado en suero de pacientes con fibrosis hepática para el diagnóstico de hepatitis/cirrosis (39).



Figura 6. Aplicación de las lectinas en biomedicina.



TABLA 2  
Usos de las lectinas como herramientas en distintas áreas biomédicas

DISCIPLINA	USO
Bioquímica	Caracterización estructural y funcional de los glicoconjugados presentes en las superficies celulares y sus cambios en estados patológicos. Fraccionamiento de poblaciones celulares. Modulación de la proliferación y activación celular.
Inmunología	Inducción de la proliferación de linfocitos. Estimulación para la producción de citocinas. Caracterización y separación de poblaciones linfocitarias
Medicina	Detección de enfermedades relacionadas con alteraciones en la síntesis de carbohidratos. Tipificación de grupos sanguíneos. Marcadores celulares para el diagnóstico de infecciones (virus, bacterias, hongos, parásitos).

### Cromatografía de afinidad usando lectinas

La cromatografía de afinidad de lectina (LAC), es una técnica que emplea lectinas inmovilizadas, se usa comúnmente para aislar y separar glicoproteínas, glicolípidos y polisacáridos, aprovechando que la unión con los carbohidratos es reversible; por ejemplo el empleo de la lectina de *Canavalia ensiformis* (Con A) y *Triticum vulgare* (WGA) para la detección de fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transferasa para marcar poblaciones de prostasomas seminales de hombres normozoospermicos y oligozoospermicos (40), las lectinas de *Canavalia ensiformis* (Con A) y *Triticum vulgare* (WGA), identifican poblaciones de células que expresan galectina-3 en células de cáncer nasofaríngeo, con potencial metastásico (41).

### Histoquímica con lectinas

La histoquímica con lectinas, es una técnica que aprovecha la especificidad de las lectinas hacia los carbohidratos, en esta técnica las lectinas son marcadas con biotina o con marcadores fluorescentes y se emplean para obtener perfiles de glicosilación entre células normales y células tumorales, esta técnica se puede emplear para obtener perfiles de glicosilación en tejidos humanos o de animales, permitiendo hacer la comparación entre tejidos con alguna alteración metabólica o patológica y tejido sin alteración empleando microscopía óptica o fluorescente (42); la histoquímica se emplea para diferenciar el grado de unión de la galectina-3, el sitio de reconocimiento de la galectina-3, así como homodímeros y heterodímeros de la galectina-3 en

muestras de tejido de epidídimo y yeyuno murino (43). Las lectinas de *Amaranthus leucocarpus*, *Arachis hypogaea* se emplearon para evaluar la expresión del antígeno Thomsen-Friedenreich (TF) en muestras de fibroadenomas (44).

### Caracterización de poblaciones

Las lectinas también han sido empleadas en la separación de poblaciones celulares o identificar perfiles de glicosilación en las membranas celulares, por ejemplo: El empleo de lectinas *Canavalia ensiformis* (Con A), *Dolichos biflorus* (DBA), *Triticum vulgare* (WGA), *Glycine max* (SBA), *Arachis hypogaea* (PNA), *Ulex europaeus* (UEA) y *Ricinus communis* (RCA), para la identificación de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (45). El empleo de microarreglos y citometría con lectinas, ha sido utilizado para el análisis de glicosilación en la superficie del espermatozoide (46). El empleo de microarreglos, histoquímica y citometría con lectinas permitió establecer el patrón de glicosilación de la superficie de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea canina, equina y ovina (47).

La lectina de *Amaranthus leucocarpus*, tiene una especificidad hacia la N-acetil galactosamina (GalNAc) reconoce poblaciones linfocitos CD4+ del timo murino, mientras que la lectina *Arachis hypogaea* posee especificidad a la galactosa (Gal), reconoce poblaciones celulares inmaduras en el timo murino, estas células no expresan ningún fenotipo y serán eliminadas por el proceso de muerte celular programada (apoptosis) (48), igualmente la de *Amaranthus leucocarpus*, se ha empleado para diferenciar la displasia cervical (49)

### Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas usando lectinas

Las lectinas se han utilizado en combinación con anticuerpos monoclonales o en lugar de anticuerpos monoclonales en el desarrollo de ensayos de lectina ligada a enzimas (ELLA) (50). La lectina de *Arachis hypogaea* se ha utilizado para la medición de los títulos de anticuerpos de inhibición de la neuraminidasa del virus de la influenza (51). Las lectinas del *Sambucus nigra* y *Arachis hypogaea* para medir la capacidad inhibitoria de moléculas pequeñas en la actividad enzimática de neuraminidasa (52). La lectina de *Sambucus nigra* se ha utilizado para analizar la sialilación de la transferrina en suero (53). Esta técnica, se ha empleado para la detección de anticuerpos en contra de la glicoproteína E1E2, presente en la envoltura del virus de la hepatitis (54), igualmente con esta técnica se ha podido detectar glicofomas específicas de transferrina sialilada en posición  $\alpha$ 2-6 y en el antígeno carcinoembrionario (55).


### Lectinas como agentes mitogénicos, anticancerígenos, antifúngicos, antivirales y antibacterianos

La actividad mitogénica de las lectinas se ha evaluado, así por ejemplo: La lectina de *Leucaena leucocephala*, tiene actividad mitogénica en linfocitos humanos (56), la lectina de *Fusarium sambucinum* tiene actividad mitogénica hacia esplenocitos murinos (57), la lectina de *Penicillium griseoroseum*, presenta actividad mitogénica hacia esplenocitos murinos (58).

Extractos de lectinas se han sido evaluados para determinar su actividad anticancerígena y su potencial uso terapéutico. La lectina de *Viscum album*, expresada en *Nicotiana benthamiana*, inhibe el crecimiento de las líneas celulares H460 y A549, derivadas de cáncer de pulmón (59).

La lectina de *Kappaphycus striatus*, presenta actividad anticarcinogénica de manera dosis dependiente en células HT29, HeLa t MCF-7 (60). La actividad antifúngica, antiviral y antibacteriana ha sido evaluada en algunas lectinas, así la lectina de *Griffithsia sp*, se modificó para mejorar su estabilidad, conservando su actividad antiviral y logrando inhibir el crecimiento de *Candida albicans* y especies de importancia clínica *Candida glabrata*, *Candida krusei*, y *Candida parapsilosis* (61). La lectina de *Scytonema varium*, tiene actividad antiviral en contra del virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), ébola y el virus de la hepatitis C, así mismo, presenta actividad antifúngica en contra de *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* (62). La lectina de *Bothrops leucurus*, tiene efecto antibacterial en contra de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Bacillus subtilis* (63). La lectina de *Punica granatum*, presenta efecto antibacterial en contra de *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasa (64).

### Perspectivas

Mucho se ha avanzado en cuanto a la caracterización de las lectinas y en el conocimiento a nivel molecular de las propiedades de éstas en diversos fenómenos celulares y su posible utilización en el diagnóstico, la prevención y tratamiento de diversas enfermedades, como por ejemplo: el cáncer; sin embargo, es importante ampliar el estudio de las propiedades y los efectos que las lectinas tienen sobre el estado fisiológico y patológico del ser humano a través de mayores estudios *in vivo* y el inicio de su estudio en ensayos clínicos controlados. Lo anterior permitirá avanzar en el conocimiento de los efectos específicos de las lectinas sobre las células, así como los mecanismos moleculares a través de los cuales se llevan a cabo estos efectos. 

## REFERENCIAS

1. Sharon N, Lis H. Lectins—proteins with a sweet tooth: functions in cell recognition, *Essays Biochem.*1995; 30: 59–75.
2. Sharon N, Lis H. History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules, *Glycobiology.* 2004; 14:53-620.
3. Rudiger H, Rouge P. Structure and Function of plant Lectin, *Carbohydr Eur.*1998; 23: 16-22.
4. Taylor M, Drickamer K, Schnaar R, Etzler M E, Varki A. Chapter 28 Discovery and Classification of Glycan-Binding Proteins. En: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., editors. *Essentials of Glycobiology* [Internet]. 3rd edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015-2017. Chapter 28 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310274/>

5. Hernández Cruz P, Pérez Campos E, Martínez Martínez L, Ortiz B, Martínez G. Las lectinas vegetales como modelo de estudio de las interacciones proteína-carbohidrato, REB. 2005; 24 (1): 21-27
6. Mikami B, Degano M, Hebre EJ y Sacchetini JC. A crystal structure of soybean  $\alpha$ -amylase reacted with  $\alpha$ -maltose and maltal: Active site components and their apparent roles in catalysis, Biochemistry.1994; 33: 7779-7787.
7. Cygler M, Rose DR, Bundle DR. Recognition of a cell-surface oligosaccharide of pathogenic Salmonella by an antibody Fab Fragment, Science. 1991; 253: 442-445
8. Rini M J. Lectin structure, Annu. Rev. Biomol. Struc.1995; 24: 551-577.
9. Gallager J T. Carbohydrate binding properties of lectins: a possible approach to lectin nomenclature and classification, Biosci. Rep.1984; 4: 621-632.
10. Lagarda Díaz I, Guzmán-Partida A M, Vázquez Moreno L. Legume Lectins: Proteins with Diverse Applications, Int J Mol Sci. 2017; 18 (6):1242.
11. Sharon N, Lis H. Legume lectins--a large family of homologous proteins, FASEB J. 1990; 14: 3198-208.
12. Sharma V, Surolia A. Analyses of carbohydrate recognition by legume lectins: size of the combining site loops and their primary specificity, J Mol Biol.1997; 267 (2):433-45
13. Loris R, Hamelryck T, Bouckaert J , Wyns L. Legume lectin structure, Biochim Biophys Acta.1998; 1383(1):9-36
14. Tsaneva M, Van Damme E J M.130 years of Plant Lectin Research, Glycoconj J. 2020; 37(5):533-551.
15. Van Damme EJ, Peumans W J, Barre A, Rouge P.A composite of several distinct families of structurally and evolutionary related proteins with diverse biological roles, Plant Lectins. 1998; 17:575-692.
16. Andersen N H, Cao B, Rodríguez Romero A, Arreguin B. (1993). Hevein: NMR assignment and assessment of solution-state folding for the agglutinin-toxin motif, Biochemistry. 1993; 32:1407-22.
17. Itakura Y, Nakamura Tsuruta S, Kominami J, Tateno H ,Hirabayashi J. Sugar-Binding Profiles of Chitin-Binding Lectins from the Hevein Family: A Comprehensive Study, Int J Mol Sci. 2017;18(6):1160
18. Sujana R, Sharan B, Gowda, Desh D, Singh, Nagasuma R ,Chandra A. (2004), Database analysis of jacalin-like lectins: sequence-structure-function relationships, Glycobiology.2004; 14 (12): 1247-1263.
19. Wu J H, Singh T, Herp A, Wu A M. Carbohydrate recognition factors of the lectin domains present in the *Ricinus communis* toxic protein (ricin), Biochimie.2006; 88(2):201-17
20. Remy L. Principles of structures of animal and plant lectins, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects.2002; 1572:198-208.
21. Borah S, Vasudevan D ,Swain R K. (2019) C-type lectin family XIV members and angiogenesis, Oncol Lett. 2019; 18(4):3954-3962
21. Drickamer K. Evolution of Ca<sup>2+</sup>-dependent animal lectins, Prog: Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1993; 45: 207-232
22. Powell L D, Varki A. I-type lectins, J Biol Chem.1995; 270: 14243-14246.
23. Crocker P R, Varki A. (2001). Siglecs, sialic acids and innate immunity, Trends Immunol 22: 337-342.
24. Varki A, Angata T. Siglecs—The major subfamily of I-type lectins. Glycobiology.2006; 16: 1R-27R.
25. Crocker P R, Paulson J C, Varki A. Siglecs and their roles in the immune system, Nat Rev Immunol.2007;(4):255-66.
26. Takashi A E ,Brinkman V L. I-type lectins, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- General Subjects.2002; 1572: 294-316.
27. Takashi A, Yukako T, Kazunori N, Mitsuru N. Siglec-15: an immune system Siglec conserved throughout vertebrate evolution, Glycobiology.2007; 17: 838-846
28. Johannes L, Jacob R, Leffler H. Galectins at a glance,J Cell Sci. 2018; 131(9):jcs208884.
29. Gallegos I B. Cuevas B, Pérez Campos E, Coutiño R, Hernández Cruz, P. El Papel de la Galectina-3 en el desarrollo del cáncer de mama, REB. 2013; 32(1), 03-12.
30. Hans-Joachim G, Sabine Andre, Jiménez Barbero J, Romero A, Solis D. From Lectin Structure to Functional Glycomics: Principles of the Sugar Code, Trends in Biochemical Sciences.2011; 36(6): 298-313.
31. Mishra A, Behura A, Mawatwal S, Kumar A, Naik L, Mohanty S S, Manna D, Dokania P, Mishra A, Patra S K, Dhiman R. Structure-function and application of plant lectins in disease biology and immunity, Food Chem Toxicol.2019;134:110827.
32. Zheng T, Peelen D, Smith L M. Lectin arrays for profiling cell surface carbohydrate expression, J Am Chem Soc.2005; 127(28):9982-3.

33. Dang K, Zhang W, Jiang S, Lin X, Qian A. Application of Lectin Microarrays for Biomarker Discovery, *ChemistryOpen*.2020; 9(3):285-300.
34. Shi Y Q, He Q, Zhao Y J, Wang E H, Wu G P. Lectin microarrays differentiate carcinoma cells from reactive mesothelial cells in pleural effusions, *Cytotechnology*.2013; 65(3):355-62.
35. Liang Y, Han P, Wang T, Ren H, Gao L, Shi P, Zhang S, Yang A, Li Z, Chen M. Stage-associated differences in the serum N- and O-glycan profiles of patients with non-small cell lung cancer, *Clin Proteomics*.2019; 16:20.
36. Shu J, Yu H, Li X, Zhang D, Liu X, Du H, Zhang J, Yang Z, Xie H, Li Z. Salivary glycopatterns as potential biomarkers for diagnosis of gastric cancer, *Oncotarget*.2017; 8(22):35718-35727.
37. Yang J, Liu X, Shu J, Hou Y, Chen M, Yu H, Ma T, Du H, Zhang J, Qiao Y, He J, Niu L, Yang F, Li Z. Abnormal Galactosylated-Glycans recognized by *Bandeiraea Simplicifolia* Lectin I in saliva of patients with breast Cancer, *Glycoconj J*.2020; 37(3):373-394
38. Yang L, Yang Z, Cheng L, Cheng J, Cheng L, Sun Y, Li W, Song K, Huang W, Yin Y, Tao S, Zhang Q. Lectin Microarray Combined with Mass Spectrometry Identifies Haptoglobin-Related Protein (HPR) as a Potential Serologic Biomarker for Separating Nonbacterial Pneumonia from Bacterial Pneumonia in Childhood, *Proteomics Clin Appl*. 2018; 12(6):e1800030.
39. Narimatsu H. Development of M2BPGi: a novel fibrosis serum glyco-biomarker for chronic hepatitis/cirrhosis diagnostics, *Expert Rev Proteomics*. 2015; 12(6):683-93.
40. Janković T, Goč S, Mitić N, Danilović Luković J, Janković M. Membrane-associated gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase in the context of concanavalin A- and wheat germ agglutinin-reactive glycans mark seminal prostatesome populations from normozoospermic and oligozoospermic men, *Ups J Med Sci*.2020; 125(1):10-18.
41. Aimjongjun S, Reamtong O, Janvilisri T. Lectin affinity chromatography and quantitative proteomic analysis reveal that galectin-3 is associated with metastasis in nasopharyngeal carcinoma, *Sci Rep*. 2020; 10(1):16462.
42. Kaltner H, García Caballero G, Ludwig A K, Manning J C, Gabius H J. From glycophenotyping by (plant) lectin histochemistry to defining functionality of glycans by pairing with endogenous lectins, *Histochem Cell Biol*. 2018; 149(6):547-568.
43. García Caballero G, Beckwith D, Shilova N V, Gabba A, Kutzner T J, Ludwig A K, Manning J C, Kaltner H, Sinowatz F, Cudic M, Bovin N V, Murphy P V, Gabius H J. Influence of protein (human galectin-3) design on aspects of lectin activity, *Histochem Cell Biol*.2020; 154(2):135-153.
44. Gallegos V B., Pérez Campos E, Aguilar S, Pérez Campos L, Solorzano C, Pérez Y, Zenteno E, Hernández P. Antigen TF and galectin-3 expression in breast carcinoma, *Journal of Biology and Nature*.2015; 2(2), 37-49
45. Hendrickson O D, Nikitushkin V D, Zherdev A V, Dzantiev B B. Lectin-based detection of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* by flow cytometry, *Arch Microbiol*. 2019; 201(3):313-324.
46. Sun Y, Cheng L, Gu Y, Xin A, Wu B, Zhou S, Guo S, Liu Y, Diao H, Shi H, Wang G, Tao S C. A Human Lectin Microarray for Sperm Surface Glycosylation Analysis, *Mol Cell Proteomics*.2016; 15(9):2839-51.
47. Desantis S, Accogli G, Crovace A, Francioso EG, Crovace A M. Surface glycan pattern of canine, equine, and ovine bone marrow-derived mesenchymal stem cells, *Cytometry A*. 2018; 93(1):73-81.
48. Tetaert D, Degand P, Gorocica P, Espinosa B, Zenteno E, Chávez R. Differential O-glycosylation in cortical and medullary thymocytes, *Biochim Biophys Acta*.2006; 1760(8):1235-40.
49. Santaella Verdejo A, Gallegos B, Pérez Campos E, Hernández P, Zenteno E. Use of *Amaranthus leucocarpus* lectin to differentiate cervical dysplasia (CIN), *Prep Biochem Biotechnol*.2007; 37(3):219-28.
50. Silsirivanit A. Glycosylation markers in cancer, *Adv Clin Chem*. 2019; 89:189-213.
51. Gao J, Couzens L, Eichelberger M C. Measuring Influenza Neuraminidase Inhibition Antibody Titers by Enzyme-linked Lectin Assay, *J Vis Exp*. 2016; 6 (115):54573
52. Hřasová Z, Pažitná L, Ondrejovič M, Katrlík J. Lectin-based assay for the determination of the inhibition activity of small molecule inhibitors of neuraminidases, *J Biotechnol*.2021; 10: 325:65-72.
53. Gornik O, Lauc G. Enzyme linked lectin assay (ELLA) for direct analysis of

- transferrin sialylation in serum samples, *Clin Biochem.* 2007; 40(9-10):718-23.
54. Major M, Law M. Detection of Antibodies to HCV E1E2 by Lectin-Capture ELISA, *Methods Mol Biol.* 2019; 1911:421-432.
  55. Ito H, Hoshi K, Honda T, Hashimoto Y. Lectin-Based Assay for Glycoform-Specific Detection of  $\alpha$ 2,6-sialylated Transferrin and Carcinoembryonic Antigen in Tissue and Body Fluid, *Molecules.* 2018; 23(6):1314.
  56. Madayi D, Surya P H, Elyas K K. A Glucose binding lectin from *Leucaena leucocephala* seeds and its mitogenic activity against human lymphocytes, *Int J Biol Macromol.* 2020; 163:431-441.
  57. Singh R S, Thakur S R, Kennedy J F. Purification and characterisation of a xylose-specific mitogenic lectin from *Fusarium sambucinum*, *Int J Biol Macromol.* 2020; 152:393-402.
  58. Singh R S, Walia A K. Purification of a potent mitogenic homodimeric *Penicillium griseoroseum* lectin and its characterisation, *J Basic Microbiol.* 2019; 59(12):1238-1247.
  59. Mazalovska M, Kouokam J C. Transiently Expressed Mistletoe Lectin II in *Nicotiana benthamiana* Demonstrates Anticancer Activity In Vitro, *Molecules.* 2020; 25(11):2562.
  60. Hung L D, Trinh P T H. Structure and anticancer activity of a new lectin from the cultivated red alga, *Kappaphycus striatus*, *J Nat Med.* 2021; 75(1):223-231.
  61. Nabeta H W, Kouokam J C, Lasnik A B, Fuqua J L, Palmer K E. Novel Antifungal Activity of Q-Griffithsin, a Broad-Spectrum Antiviral Lectin, *Microbiol Spectr.* 2021; 9(2):e0095721.
  62. Jones T H, McClelland E E, McFeeters H, McFeeters R L. Novel Antifungal Activity for the Lectin Scytovirin: Inhibition of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, *Front Microbiol.* 2017; 8:755.
  63. Nunes E dos S, Aranda De Souza M A, Vaz A F, Santana G M, Gomes F S, Coelho LC, Paiva P M, Da Silva R M, Silva Lucca R A, Oliva M L, Guarnieri M C, Correia M T. Purification of a lectin with antibacterial activity from *Bothrops leucurus* snake venom, *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2011; 159(1):57-63.
  64. Da Silva P M, da Silva B R, de Oliveira Silva J N, de Moura M C, Soares T, Feitosa A P S, Brayner F A, Alves L C, Paiva P M G, Damborg P, Ingmer H, Napoleão T H. Punica granatum sarcotesta lectin (PgTeL) has antibacterial activity and synergistic effects with antibiotics against  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Int J Biol Macromol.* 2019; 135:931-939.
  65. Hernandez P, Perez E, Martinez L, Ortiz B, Martinez G. Las lectinas vegetales como modelo de estudio de las interacciones proteína-carbohidrato, *REB.* 2005; 24(1):21-27.