

LA GALECTINA-9 Y SUS EFECTOS PROTECTORES CONTRA EL CÁNCER

Martínez-Morales Patricia L.¹, Milflores-Flores Lorena², Vallejo-Ruiz Verónica³

¹CONACYT- Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Km. 4.5 Carretera Federal Atlixco-Metepec, Atlixco, Puebla, México C.P. 74360.

Correo electrónico: patricia.mtzm@gmail.com; lpmartinez@conacyt.mx

²Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Biológicas. Av. San Claudio s/n Col Cd. Universitaria, Puebla, Pue. México. C.P. 72592.

Correo electrónico: lorenamilflo@yahoo.com.mx

³Autor de correspondencia: Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Laboratorio de Biología Molecular, Km 4.5 Carretera Federal, Atlixco-Metepec, C.P. 74360 Atlixco, Puebla, México.

Correo electrónico: veronica_vallejo@yahoo.com; veronica.vallejo@imss.gob.mx

Martínez-Morales P, et al. La galectina-9 y sus efectos protectores contra el cáncer. Alianzas y Tendencias-BUAP. 2018, 3 (9): 1-8.

Recibido: 10 enero 2018.

Aceptado: 15 febrero 2018.



RESUMEN

Galectina-9 pertenece a la familia de las galectinas que tienen la capacidad de unir β -galactósidos presentes en glicoproteínas y glicolípidos, a través de sus dos dominios de reconocimiento a carbohidratos. La galectina-9 puede ejercer sus funciones a nivel extracelular e intracelular. A nivel extracelular participa mediando la interacción entre proteínas de membrana de superficie celular con componentes de la matriz extracelular. La proteína se expresa en distintos tipos celulares como en hígado, intestino delgado, timo, riñón, bazo, pulmón, músculo esquelético, músculo cardiaco, cerebro, placenta, páncreas, próstata y colon. En diversos tipos de cáncer, como carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, de mama, cervicouterino, de piel, oral, de páncreas, de ovario, gástrico y hematológicos la expresión del ARNm de galectina-9 y de la proteína está alterada. En algunos casos, dichos cambios de expresión están asociados a grados de la enfermedad, supervivencia y respuesta a tratamiento. El estudio de la función de galectina-9 a través de modelos in vitro e in vivo han permitido conocer que la proteína participa en la apoptosis de células cancerosas, promoción de la adhesión celular e inhibición de la metástasis sugiriendo, en la mayoría de los casos, un efecto protector contra el cáncer.

Palabras Clave: Galectin-9, cancer, cell adhesion, β -galactose

EL INTERÉS EN EL ESTUDIO DE LAS LECTINAS Y GALECTINAS.

Las lectinas son proteínas que reconocen específicamente ciertos carbohidratos localizados en glicoproteínas (Figura 1A) o glicolípidos [1]. Estas proteínas, identificadas inicialmente en plantas [1], se encuentran conservadas en la evolución ya que se localizan tanto en virus, procariotas, hongos como en animales [1]. Las lectinas, se clasifican en varias familias, siendo la familia de las galectinas una de las más estudiadas [1]. Las lectinas cumplen diversas funciones celulares, entre ellas, sirven como moléculas de adhesión celular, como receptores de membrana y como moduladores de la respuesta inmunológica [1]. En el área biotecnológica se ha estudiado su potencial uso en el sector agroalimentario como control de plagas de insectos y como agente antifúngico; mientras que, en el sector biomédico, han sido propuestas como agentes antivirales y antitumorales [2], así como para el tratamiento de hepatitis y dermatitis atópica [3]. Específicamente, en investigación biomédica de cáncer, las galectinas han sido de gran interés ya que participan en eventos celulares tales como supervivencia, proliferación, adhesión y migración celular, e interacciones con la matriz extracelular, sugiriendo su papel como moduladores de la progresión tumoral [2,4,5].

CARACTERÍSTICAS DE LAS GALECTINAS.

Las galectinas son lectinas que aparecen evolutivamente en los organismos animales [1,6]. Estas proteínas se unen al carbohidrato β -galactosa

(Figura 1B), que puede encontrarse en glicoproteínas y glicolípidos [6] (Figuras 1A y 1B). Hasta ahora se han descrito 19 tipos de galectinas; sin embargo, solo los tipos 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12 y 14 están presentes en el humano [6]. Estructuralmente se caracterizan porque poseen una región que reconoce la β -galactosa, denominada dominio de reconocimiento a carbohidrato o DRC (Figuras 1C, 1D y 1E). Específicamente, el sitio de reconocimiento a carbohidrato corresponde a un surco dentro del DRC [6] (Figura 1C). De acuerdo con el número y organización del DRC, la familia de proteínas se clasifica en tres grupos: a) prototipos, b) tipo quimera y c) de repetición en tándem [6] (Figuras 1C, 1D y 1E). Las galectinas prototipo se caracterizan por tener un solo DRC, las cuales pueden formar homodímeros (dos galectinas del mismo tipo unidas entre sí), (Figura 1C). Las galectinas tipo quimera se caracterizan por tener un único DRC unida a una secuencia polipeptídica a través de la cual puede formar oligómeros (Figura 1D). Finalmente, las galectinas de repetición en tándem son proteínas con dos DRC unidas entre sí por una secuencia polipeptídica de entre 5 y 50 aminoácidos, a través de la cual pueden interactuar con otras galectinas formando dímeros [6] (Figura 1E).

celular, así como en el espacio extracelular [6] (Figura 2).

Tabla 1. Localización de los genes LGALS y expresión de galectinas.

Gen	Proteína	Localización en cromosomas	Tejido o tipo celular donde se expresa	Referencias
<i>LGALS1</i>	Galectina-1	22q13.1	Placenta, músculo cardíaco, liso y esquelético, neuronas, timo, riñón y células hematopoyéticas.	[8-10]
<i>LGALS2</i>	Galectina-2	22q13.1	Endometrio, placenta, páncreas, intestino y colon	[11-13]
<i>LGALS3</i>	Galectina-3	14q22.3	Galectina, colon y macrófagos	[14]
<i>LGALS4</i>	Galectina-4	19q13.2	Intestino, neuronas	[15]
<i>LGALS7</i>	Galectina-7	19q13.13	Epidermis	[16]
<i>LGALS8</i>	Galectina-8	1q43	Estómago, próstata, pulmón, riñón, vejiga	[5]
<i>LGALS9</i>	Galectina-9	17q11.2	Pulmón, hígado, riñón, placenta, células NK	[17-19]
<i>LGALS10</i>	Galectina-10	19q13.2	Eosinófilos y basófilos	[20]

Figura 1. Clasificación de las galectinas. A) Las glicoproteínas consisten en proteínas que tienen unidos carbohidratos, las cuales pueden ser reconocidos por galectinas si contienen β -galactosa (B). C) Las galectinas prototipo se caracterizan por tener un único DRC y pueden formar dímeros. Las galectinas 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14 y 15 pertenecen a este tipo. D) Las galectinas quimera se caracterizan por tener un DRC y una cadena polipeptídica a través del cual pueden formar oligómeros; la galectina-3 es la única galectina de esta clase. E) Las galectinas de repetición en tándem consisten en proteínas que tienen dos DRC unidos por un péptido de unión a través del cual pueden formar oligómeros. Las galectinas 4, 6, 8, 9 y 12 pertenecen a este tipo de galectinas. DRC (Dominio de Unión a Carbohidrato).

Estas proteínas están codificadas por los genes LGALS, los cuales se localizan en distintos cromosomas [7]. Estos genes se expresan en distintos tipos celulares (Tabla 1). Molecularmente, la expresión de galectinas puede ser compleja, ya que algunas galectinas sufren procesamientos hasta obtener la proteína madura [6]. La traducción de los ARNm en proteína ocurre en el citoplasma y se pueden localizar en varias regiones de la célula [6, 8, 21]. Se ha descrito que las galectinas pueden encontrarse en núcleo, citoplasma, membrana

Aunque se desconocen todas sus funciones, se ha propuesto que las galectinas dentro de la célula pueden participar en proliferación y apoptosis; es decir, controlando la división y la muerte celular [6]. Adicionalmente, aquellas localizadas en el espacio extracelular participan en la comunicación formando redes de interacción entre glicoproteínas de membrana de células vecinas y con componentes de la matriz extracelular [22-25] (Figura 2A, 2B y 2C). Además, pueden modular la señalización celular a través de la mediación de la interacción entre el ligando y su receptor [22-26].

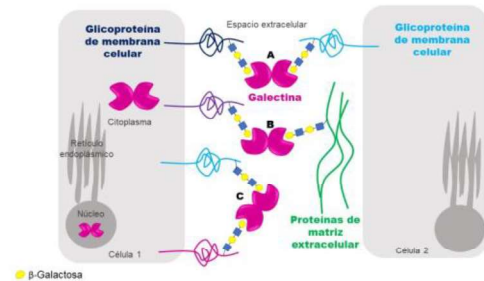


Figura 2. Localización de las galectinas en la célula y su función en el espacio extracelular. A) Las galectinas pueden unir o comunicar dos células cercanas

a través de su interacción con glicoproteínas de membrana que contengan β -galactosa. B) Las galectinas pueden participar en la comunicación con la matriz extracelular uniendo glicoproteínas de membrana con carbohidratos presentes en la matriz extracelular. C) Las galectinas pueden participar en la señalización autócrina uniendo glicoproteínas de la misma célula.

Cada tipo de galectina se une preferentemente de forma selectiva a cierto tipo de carbohidratos. Por ejemplo, galectina-3 se une a los carbohidratos que se encuentran en secuencias repetidas de galactosa-N-acetilglucosamina, mientras que galectina-9 se une a carbohidratos en la secuencia glucosa – galactosa – galactosa - N-acetilgalactosamina - N-acetilgalactosamina [6]. Además, la variabilidad del reconocimiento a distintos carbohidratos puede incrementarse, ya que las galectinas pueden unirse entre sí, ya sea uniéndose entre sí dos galectinas del mismo tipo (homodímeros) o unirse con otro tipo de galectina (heterodímero) o con varias galectinas (oligómeros) creando complejas redes de interacción entre galectinas y distintos carbohidratos [6].

Actualmente, existe el interés de analizar la expresión y función de las galectinas, debido a su expresión alterada en diversos tipos de cáncer [5]. Galectina-3 y galectina-9 son dos de las proteínas más estudiadas en esta área. Por una parte, se ha propuesto a galectina-3 como potencial blanco contra el cáncer, por su asociación con la promoción de la progresión tumoral, angiogénesis y metástasis [27], incluso existen ensayos clínicos para estudiar el efecto de un inhibidor de galectina-3 en pacientes

con cáncer de pulmón, de piel, de cabeza y cuello y en cáncer de piel metastásico [28, 29]. Particularmente, en este trabajo se hace una revisión de la otra galectina, la galectina-9, discutiendo diversas evidencias que apuntan a que la expresión de dicha proteína podría tener efectos protectores contra diversos tipos de cáncer.

EXPRESIÓN Y FUNCIÓN DE GALECTINA 9.

La galectina 9 pertenece al grupo de galectinas de repetición en tándem (Figura 1E) y es codificada por el gen LGALS9, localizado este último en el cromosoma 17q11.2 [7]. La expresión del gen LGALS9 está presente en diversos órganos, tales como hígado, intestino delgado, timo, riñón, bazo, pulmón, músculo esquelético y cardíaco [30, 31], cerebro [32], placenta, páncreas, próstata y colon [33]. De forma específica, se expresa en células como leucocitos que participan en la respuesta inmunológica innata y adquirida [31, 34], células endoteliales [35, 36] y fibroblastos [37]. Este gen fue aislado de tejidos tumorales de la enfermedad de Hodgkin 's [38].

A nivel molecular, el gen LGALS9 codifica para tres distintas formas de la proteína [39, 40] (Figura 3A). Estas formas varían entre sí con respecto a la longitud del péptido de unión entre los dos DRC [39, 41] (Figura 3A). Dicho péptido de unión es importante en la función y regulación de la proteína al darle, por una parte, flexibilidad que le permita rotar y que sus DRC puedan interactuar con los carbohidratos de unión. Por otra parte, a través del péptido de unión la galectina-9 puede interactuar

con otras galectinas para formar homodímeros o heterodímeros [41, 42]. Finalmente, el péptido es el blanco de enzimas que cortan a la proteína en dos partes separando sus dominios DRC y evitando que ejerza su función [43] (Figura 3B). Una nueva versión de galectina-9 (Gal-9 nula), obtenida por ingeniería genética, se caracteriza por tener los dos DRC juntos (Figura 3C), careciendo del péptido de unión y por tanto provocando su resistencia a la acción de las enzimas y por ende prolongando su función [43].

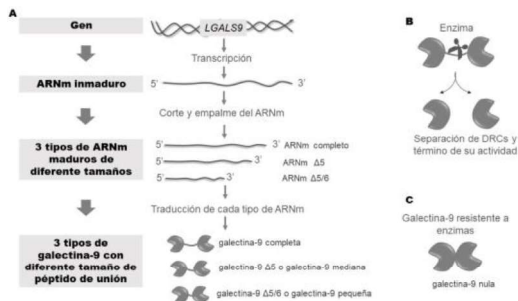


Figura 3. Generación de cuatro versiones de la galectina-9. A) La galectina-9 está codificada por el gen *LGALS9* que tras la transcripción produce un ARNm inmaduro que sufre corte y empalme. Finalmente se generan 3 tipos de ARNm de galectina-9: el ARNm completo que se traducirá en una versión completa de galectina-9; el ARNm $\Delta 5$ generará una versión de tamaño mediano de la proteína; y el ARNm $\Delta 5/6$ generará una versión pequeña de la galectina. La diferencia entre los tres tipos de galectina-9 producidas es la longitud del péptido de unión entre los dos DRC. B) El péptido de unión puede ser cortado por enzimas dividiendo a la proteína en dos DRC separados que no pueden ejercer su función. C) Mediante ingeniería genética se ha generado una versión de galectina-9, llamada galectina-9 nula, que es resistente a la acción de las enzimas ya que carece del péptido de unión. DRC (dominio de reconocimiento a carbohidrato).

Hasta la fecha se desconoce a detalle si las tres formas de galectina-9 (versión completa, mediana, pequeña y nula) ejercen funciones distintas, aunque algunas evidencias apuntan a este sentido. La forma completa de galectina-9, de 355 aminoácidos (Figura 3A), es la más estudiada y se ha descrito que en el espacio extracelular interactúa con ácido siálico, lactosamina en secuencia repetida y con el antígeno de Forssman que consiste en la secuencia glucosa - galactosa - galactosa - N-acetilgalactosamina - N-acetilgalactosamina [40]. Además, galectina-9 puede interactuar con otras proteínas como galectina-3, galectina-8 y con la glicoproteína de membrana CD44 [40], la cual media interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular [40].

Funcionalmente, galectina-9 es un modulador del sistema inmunológico innato al participar en la diferenciación, adhesión y apoptosis de eosinófilos [44]. También participa en la maduración de linfocitos T, al promover la apoptosis de aquellos linfocitos T potencialmente dañinos contra células del propio cuerpo [30, 44, 45]. Sin embargo, diversos trabajos han descrito que galectina-9 puede estar involucrada en procesos patológicos, tales como infecciones, enfermedades autoinmunes, alergias, enfermedades degenerativas y cáncer [40]. En este artículo se hace una breve revisión de sus diversas funciones en cáncer.

FUNCIONES DE GALECTINA 9 EN CÁNCER.

Diversos estudios han demostrado que la expresión de galectina-9 está alterada en distintos tipos de cáncer. Por un lado, la expresión de galectina-9 está disminuida en cáncer hepático, cáncer de próstata, de mama,

cervicouterino y de piel [46-50]; mientras que se encuentra aumentada, en cáncer oral, páncreas, de ovario y hematológicos [38, 51-53]. En cáncer gástrico, los resultados son controversiales, ya que mientras que la expresión del ARNm de galectina-9 está disminuida [54], la proteína está incrementada [55], desconociéndose si otras formas de galectina-9 (mediana o corta) pudieran estar incrementadas. En resumen, diversos estudios en cáncer reportan la alteración de la expresión de galectina-9.

En algunos casos, se ha estudiado la asociación de la expresión de la proteína con grados de la enfermedad, supervivencia y respuesta a tratamiento; por ejemplo, en cáncer de piel, mama, hepático y cervicouterino la disminución de la expresión de galectina-9 se correlaciona con un incremento de agresividad del tumor [46, 48, 50, 56]. En cáncer gástrico, la disminución de expresión de la galectina-9 está asociada a un mal pronóstico [55], al igual que en cáncer cervicouterino, donde su expresión está asociada con una mayor supervivencia [57], indicativo de que, al menos en estos dos tipos de cáncer, su ausencia correlaciona con un fenotipo maligno. El caso opuesto es en cáncer de ovario, donde un incremento de su expresión en tejido está asociado a una pobre respuesta a tratamiento [51]. Por ello, dependiendo el tipo de cáncer, la expresión de galectina-9 y su asociación a fenotipo maligno puede variar.

Diversos esfuerzos, en modelos in vitro e in vivo, se han concretado para dilucidar el papel de la presencia/ausencia de galectina-9 en cáncer. Por una parte, existen varias evidencias de que

galectina-9 promueve la apoptosis de varias líneas celulares de cáncer; por ejemplo, la adición de dicha galectina al medio de cultivo induce una muerte celular en líneas celulares de cáncer de piel [50], cáncer gástrico [58, 59], células de hígado metastásicas [60], e incluso en células de leucemia mieloide resistentes a tratamiento [61] (Figura 4A). Algunos reportes han permitido conocer los mecanismos de acción de la galectina-9 [62-64]; por ejemplo, en células de cáncer de hígado, la galectina-9 es capaz de activar a las proteínas caspasas [60], que una vez activadas inician la muerte celular por apoptosis [65].

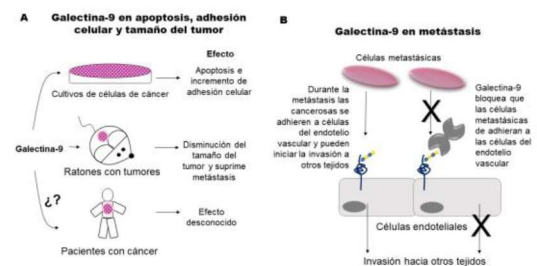


Figura 4. Funciones protectoras de galectina-9 contra el cáncer. A) En cultivos celulares la adición de galectina-9 promueve la muerte celular por apoptosis de las células cancerosas, mientras que su expresión favorece que las células permanezcan unidas entre sí. Por otra parte, en ratones, la administración de galectina-9 disminuye el tamaño del tumor y suprime la metástasis. En humanos se desconoce el efecto que podría tener la administración de la proteína. B) En cultivos celulares, la presencia de galectina-9 disminuye la adhesión de las células metastásicas con el endotelio vascular al evitar la interacción entre glicoproteínas de membrana de los dos tipos celulares.

Por otra parte, diferentes estudios establecen que galectina-9 tiene un efecto de protector contra el fenotipo maligno a través del control de la adhesión celular. Por ejemplo, en cultivos celulares de cáncer de piel [50] y de mama [66] la presencia de galectina-9 favorece la unión intercelular, mientras que la disminución o ausencia de la misma promueve la dispersión celular [50, 66]. Estos datos sugieren que galectina-9 puede ser importante para mantener la integridad del tejido al favorecer la adhesión célula-célula. Así, la galectina-9 tendría un efector protector contra el fenotipo maligno, el cual se caracteriza por la pérdida de adhesión celular. El efecto opuesto ha sido observado en células de cáncer oral, donde la disminución de su expresión favorece la adhesión celular, indicando que galectina-9 reduce la adhesión celular [67]. No obstante, estas diferencias podrían deberse al tipo de galectina-9 que se esté expresando. Por ejemplo, cuando en células de cáncer de mama se expresan las tres formas de galectina-9 (completa, mediana y pequeña) (Figura 3A) existe un incremento de la adhesión celular; sin embargo, el efecto opuesto (una disminución de la adhesión celular) ocurre cuando se expresan juntas las formas completa y mediana [66], sugiriendo que las variantes de galectina-9 pueden tener efectos distintos.

Además de la participación de galectina-9 en apoptosis y en adhesión celular, existen reportes sobre su participación en eventos celulares característicos de la metástasis. Durante la metástasis, las células tumorales que se encuentran migrando en los vasos sanguíneos se adhieren al

endotelio vascular para después iniciar la invasión de tejidos mediante la interacción con componentes de la matriz extracelular. Algunos estudios con líneas celulares indican que galectina-9 tiene un efecto protector al evitar que las células tumorales se adhieran al endotelio vascular, a través de la interacción de diversas proteínas de membrana de ambos tipos celulares (tumoral y endotelial) [68] (Figura 4B). Esta inhibición de unión al endotelio vascular se observa también en células de cáncer de colon; sin embargo, esta inhibición depende del tipo de galectina-9 expresada. La expresión de la forma completa de galectina-9 provoca que las células de cáncer de colon no se adhieran al endotelio vascular, debido a una disminución de la presencia de una proteína de unión a endotelio [68]. El efecto opuesto ocurre con las otras dos formas de galectina-9 [68]. Por otra parte, galectina-9 parece participar en la invasión de las células cancerosas a través de la interacción con la matriz extracelular. En células de cáncer de mama, colon y piel, su presencia bloquea la adhesión a diversos componentes de la matriz extracelular, entre ellos laminina, colágeno y fibronectina [50, 66, 68]. El caso opuesto ocurre en células de carcinoma oral, donde la disminución en la expresión de galectina-9 provoca un aumento en la adhesión a colágeno y fibronectina [67]. Independientemente de la promoción o inhibición de la presencia de galectina-9, así como del tipo de cáncer, la galectina-9 sería un punto de interés terapéutico durante la metástasis.

Para dilucidar funciones de galectina-9 en sistemas in vivo, se ha estudiado su efecto en modelos

animales de cáncer (Figura 4A). Por ejemplo, su administración en ratones inhibe el crecimiento de células tumorales de leucemia [62], cáncer hepático [69] y cáncer de vesícula [70]. Otros estudios establecen que dichos efectos ocurren a través de la activación del mecanismo de apoptosis [69-71]. Por otra parte, galectina-9 parece tener efectos sobre metástasis en los sistemas in vivo (Figura 4A). En este sentido, la administración de galectina-9 nula en ratones suprime la metástasis desde piel y colon hacia pulmón [68]. En resumen, estos estudios sugieren que galectina-9 tiene efectos protectores contra diversos tipos de cáncer en sistemas in vivo y que podría funcionar como agente terapéutico contra ciertos tipos de células malignas.

Estudios de farmacocinética realizados en ratones indican que la administración de galectina-9 no produce efectos secundarios [72, 73]; sin embargo, no existen estudios sobre sus efectos en humanos (Figura 4A). Por un lado, se ha reportado la presencia de esta proteína a bajas concentraciones en suero de individuos sanos [73-76]. Y, por otro lado, se ha observado una elevada concentración de la misma en diabetes tipo 2, enfermedad crónica renal, endometriosis, infección aguda con virus del dengue, dermatitis atópica y fibrosis hepática [74-76]. Se desconoce si la concentración de galectina-9 está alterada en suero en pacientes con cáncer y los efectos que en su caso podría tener.

CONCLUSIONES.

Las galectinas son un grupo de proteínas que pueden ejercer su función a través de la unión con

carbohidratos. Estas proteínas pueden participar en funciones celulares esenciales como regulación de apoptosis y de adhesión celular sin tener actividad enzimática. La galectina-9 es una de las galectinas más estudiadas y parece tener un gran futuro en la investigación biomédica. En diversos tipos de cáncer, a excepción del oral, la presencia de la proteína puede: i) inhibir el crecimiento de células tumorales, ii) promover que células epiteliales mantengan su integridad a través de la promoción de la adhesión célula-célula, iii) inhibir la adhesión a endotelio vascular y a matriz extracelular disminuyendo la metástasis. Hasta la fecha, los datos apuntan a que el mantenimiento de la expresión de la proteína en diversos tipos de cáncer es benigno, y que su decremento estaría asociada a la presencia de fenotipos malignos. Sin embargo, es necesario realizar un estudio detallado de los distintos efectos provocados por las diversas variantes de galectina-9 que permita determinar qué tipo de galectina-9 sería beneficiosa.

Por otra parte, aunque se han descrito las respuestas celulares por exposición o expresión de galectina-9, aún se desconocen muchos mecanismos por los cuales galectina-9 podría ejercer su efecto, entre ellos: i) los posibles ligandos y vías de señalización que esté activando o inhibiendo, ii) las glicoproteínas y proteínas con las que interactúa extracelularmente e intracelularmente, iii) glicolípidos con los cuales podría estar interactuando e incluso si pudiera estar asociándose con balsas lipídicas o determinar su posible función en núcleo. Además, sería interesante dilucidar aquellos

mecanismos moleculares de regulación de su expresión, ya que diversos tipos de cáncer tienen como fenotipo común la disminución de su expresión.

En conclusión, galectina-9 podría ser un excelente agente terapéutico contra ciertos tipos de cáncer, entre ellos cáncer de mama, colon y algunas leucemias. Sin embargo, es necesario realizar estudios que permitan conocer la concentración de la proteína en suero de individuos sanos y pacientes en diversas etapas del cáncer. Ello permitirá establecer las bases y antecedentes que permitirán dilucidar si la administración de la galectina podría tener un efecto benéfico.

Por otra parte, sería interesante conocer el potencial efecto sinérgico o antagónico con otras galectinas, por ejemplo galectina-3, quien se encuentra elevada en cáncer de colon y cuya inhibición es blanco de estudio. El estudio a detalle de las diversas galectinas y sus efectos en cáncer permitirá una terapia combinada, donde por una parte se inhiba la función de galectina-3 y por otra se promueva la función de galectina-9.

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los autores del presente trabajo declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA.

[1] Taylor ME, Drickamer K, Schnaar RL, Etzler ME, Varki A. Discovery and Classification of Glycan-Binding Proteins. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al. *Essentials of Glycobiology*

[Internet]. Cold Spring Harbor; 2015-2017; Chapter 28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453061/> doi: 10.1101/glycobiology.3e.028.

[2] Lam SK, Ng TB. Lectins: production and practical applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 2011; 89(1): 45–55.

[3] GalectinTherapeutics© website. Available at: <http://galectintherapeutics.com/>. (Accessed on December 1, 2017).

[4] Ebrahim AH, Alalawi Z, Mirandola L, Rakhshanda R, Dahlbeck S, Nguyen D, et al. Galectins in cancer: carcinogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Tran Med* 2014; 2(9): 88.

[5] Thijssen VL, Heusschen R, Caers J, Griffioen, AW. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1855 (2): 235-247.

[6] Cummings RD, Liu FT, Vasta GR. Galectins. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., editors. *Essentials of Glycobiology* [Internet]. Cold Spring Harbor, 2015-2017; Chapter 36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453091/> doi: 10.1101/glycobiology.3e.036 /.

[7] HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute website. Available at: <https://www.genenames.org/cgi-bin/genefamilies/set/629> (Accessed on December 1, 2017).

[8] Than NG, Romero R, Erez O, Weckle A, Tarca AL, Hotra J, et al. Emergence of hormonal and redox regulation of galectin-1 in placental

- mammals: implication in maternal-fetal immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105(41):15819-24.
- [9] Than NG, Romero R, Goodman M, Weckle A, Xing J, Dong Z, Xu Y, et al. A primate subfamily of galectins expressed at the maternal-fetal interface that promote immune cell death. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106(24):9731-6.
- [10] The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: D158-D169. Available at: <http://www.uniprot.org/uniprot/P09382> (Accessed on December 15, 2017).
- [11] von Wolff M, Wang X, Gabius HJ, Strowitzki T. Galectin fingerprinting in human endometrium and decidua during the menstrual cycle and in early gestation. *Mol Hum Reprod* 2005; 11(3):189-94.
- [12] Jeschke U, Hutter S, Heublein S, Vrekoussis T, Andergassen U, Unverdorben L, et al. Expression and function of galectins in the endometrium and at the human feto-maternal interface. *Placenta* 2013; 34(10):863-72.
- [13] Hokama A, Mizoguchi E, Mizoguchi A. Roles of galectins in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(33):5133-7.
- [14] Than NG, Romero R, Goodman M, Weckle A, Xing J, Dong Z. A primate subfamily of galectins expressed at the maternal-fetal interface that promote immune cell death. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106(24):9731-6.
- [15] Cao ZQ, Guo XL. The role of galectin-4 in physiology and diseases. *Protein Cell* 2016; 7(5): 314–324.
- [16] Gendronneau G, Sidhu SS, Delacour D, Dang T, Calonne C, Houzelstein D, et al. Galectin-7 in the Control of Epidermal Homeostasis after Injury. *Mol Biol Cell* 2008; 19(12): 5541–5549.
- [17] Heusschen R, Freitag N, Tirado-Gonzalez I, Barrientos G, Moschansky P, Munoz-Fernandez R, et al. Profiling Lgals9 splice variant expression at the fetal-maternal interface: implications in normal and pathological human pregnancy. *Biol Reprod* 2013; 88(1):22.
- [18] Heusschen R, Schulkens IA, van Beijnum J, Griffioen AW, Thijssen VL. Endothelial LGALS9 splice variant expression in endothelial cell biology and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842(2):284-92.
- [19] Li YH, Zhou WH, Tao Y, Wang SC, Jiang YL, Zhang D, et al. The Galectin-9/Tim-3 pathway is involved in the regulation of NK cell function at the maternal-fetal interface in early pregnancy. *Cell Mol Immunol* 2016; 13(1):73-81.
- [20] Chua JC, Douglass JA, Gillman A, O'Hehir RE, Meeusen EN. Galectin-10, a potential biomarker of eosinophilic airway inflammation. *PLoS ONE* 2012;7(8):e42549.
- [21] Hughes RC. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1473 (1): 172-185.
- [22] Hernandez JD, Baum LG. Ah, sweet mystery of death! Galectins and control of cell fate. *Glycobiology* 2002; 12(10):127R-36R.

- [23] Fuster MM, Esko JD. The sweet and sour of cancer: Glycans as novel therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(7): 526-42.
- [24] Heusschen R, Griffioen AW, Thijssen VL. Galectin-9 in tumor biology: A jack of multiple trades. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1836(1): 177-85.
- [25] Vladoiu MC, Labrie M, St-Pierre Y. Intracellular galectins in cancer cells: Potential new targets for therapy. *Int J Oncol* 2014; 44(4): 1001-14.
- [26] Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 2006;1760(4): 616-35.
- [27] Hafiz A, AlSadek DM, Galectin-3 as a Potential Target to Prevent Cancer Metastasis. *Clin Med Insights Oncol* 2015; 25(9): 113-21.
- [28] ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT02575404, GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients; 2015. [cited 2017 Dec 12]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02575404?term=NCT02575404&rank=1>.
- [29] ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT02117362, Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma; 2014. [cited 2017 Dec 12]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02117362?term=NCT02117362&rank=1>
- [30] Wada J., Kanwar Y.S. Identification and characterization of galectin-9, a novel β -galactoside-binding mammalian lectin. *J. Biol. Chem.* 1997; 272(9): 6078-86.
- [31] Wada J, Ota K, Kumar A, Wallner EI, Kanwar YS. Developmental regulation, expression, and apoptotic potential of galectin-9, a β -galactoside binding lectin. *J Clin Investig* 1997; 99(10): 2452-61.
- [32] Leal-Pinto E, Tao W., Rappaport J, Richardson M, Knorr BA, Abramson RG. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel. *J Biol Chem* 1997; 272(1): 617-25.
- [33] Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, Rappoport JZ, Najfeld V, Abramson RG. Functional reconstitution, membrane targeting, genomic structure, and chromosomal localization of a human urate transporter. *J Clin Investig* 2001; 107(9):1103-15.
- [34] Tsuboi Y, Abe H, Nakagawa R, Oomizu S, Watanabe K, Nishi N, Nakamura T, et al. Galectin-9 protects mice from the Shwartzman reaction by attracting prostaglandin E₂-producing polymorphonuclear leukocytes. *Clin Immunol* 2007; 124(2):221-33.
- [35] Spitzenberger F, Graessler J, Schroeder HE. Molecular and functional characterization of galectin 9 mRNA isoforms in porcine and human cells and tissues. *Biochimie* 2001; 83(9):851-62.
- [36] Thijssen VL, Hulsmans S, Griffioen AW. The galectin profile of the endothelium: Altered expression and localization in activated and

- tumor endothelial cells. *Am J Pathol* 2008; 172(2):545-53.
- [37] Asakura H, Kashio Y, Nakamura K, Seki M, Dai S, Shirato Y, et al. Selective eosinophil adhesion to fibroblast via IFN- γ -induced galectin-9. *J Immunol* 2002; 169 (10) 5912-18.
- [38] Tureci O, Schmitt H, Fadle N, Pfreundschuh M, Sahin U. Molecular definition of a novel human galectin which is immunogenic in patients with Hodgkin's disease. *J Biol Chem* 1997; 272(10): 6416-22.
- [39] Heusschen R, Griffioen AW, Thijssen VL. Galectin-9 in tumor biology: A jack of multiple trades. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1836(1):177-85.
- [40] John S and Mishra R. Galectin-9: From cell biology to complex disease dynamics. *J Biosci.* 2016; 41(3): 507-34.
- [41] Fujita K, Iwama H, Oura K, Tadokoro T, Samukawa E, Sakamoto T, et al. Cancer Therapy Due to Apoptosis: Galectin-9. *Int J Mol Sci* 2017; 18(1): 74.
- [42] Earl LA, Bi S, Baum LG. Galectin multimerization and lattice formation are regulated by linker region structure. *Glycobiology* 2011; 21(1):6-12.
- [43] Nishi N, Itoh A, Fujiyama A, Yoshida N, Araya S, Hirashima M. et al. Development of highly stable galectins: Truncation of the linker peptide confers protease-resistance on tandem-repeat type galectins. *FEBS Lett* 2005; 579(10):2058-64.
- [44] Hirashima M, Kashio Y, Nishi N, Yamauchi A, Imaizumi T, Kageshita T, et al. Galectin-9 in physiological and pathological conditions. *Glycoconj J* 2002; 19(7-9):593-600.
- [45] Zhu C, Anderson AC, Schubart A, Xiong H, Imitola J, Khoury SJ, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat Immunol* 2005; 6(12):1245-52.
- [46] Zhang ZY, Dong JH, Chen YW, Wang XQ, Li CH, Wang J, et al. Galectin-9 acts as a prognostic factor with antimetastatic potential in hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(6):2503-9.
- [47] Laderach DJ, Gentilini LD, Giribaldi L, Delgado VC, Nugnes L, Croci DO, et al. A unique galectin signature in human prostate cancer progression suggests galectin-1 as a key target for treatment of advanced disease. *Cancer Res* 2013; 73(1):86-96.
- [48] Mayoral MA, Mayoral C, Meneses A, Villalvazo L, Guzman A, Espinosa B, et al. Identification of galectin-3 and mucin-type O-glycans in breast cancer and its metastasis to brain. *Cancer Investig* 2008; 26(6): 615-23.
- [49] Cada Z, Smetana K, Lacina L, PlzÁková Z, Stork J., Kaltner H, et al. Immunohistochemical fingerprinting of the network of seven adhesion/growth-regulatory lectins in human skin and detection of distinct tumour-associated alterations. *Folia Biol (Praha)* 2009; 55(4): 145-52.
- [50] Kageshita T, Kashio Y, Yamauchi A, Seki M, Abedin MJ, Nishi N, et al. Possible role of

- galectin-9 in cell aggregation and apoptosis of human melanoma cell lines and its clinical significance. *Int J Cancer* 2002; 99(6): 809-16.
- [51] Labrie M, Oliveira Fernandes De Araujo L, Communal L, Mes-Masson AM, St-Pierre Y. Tissue and plasma levels of galectins in patients with high grade serous ovarian carcinoma as new predictive biomarkers. *Sci Rep* 2017; 7(1):13244.
- [52] Chan SW, Kallarakkal TG, Abraham MT. Changed expression of E-cadherin and galectin-9 in oral squamous cell carcinomas but lack of potential as prognostic markers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(5):2145-52.
- [53] Terris B, Blaveri E, Crnogorac-Jurcevic T, Jones M, Missiaglia E, Ruzsniowski P, et al. Characterization of gene expression profiles in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Am J Pathol* 2002; 160(5):1745-54.
- [54] Yang J, Zhu L, Cai Y, Suo J, Jin J. Role of downregulation of galectin-9 in the tumorigenesis of gastric cancer. *Int J Oncol* 2014; 45(3):1313-20.
- [55] Jiang J, Jin MS, Kong F, Cao D, Ma HX, Jia Z, et al. Decreased galectin-9 and increased Tim-3 expression are related to poor prognosis in gastric cancer. *PLoS ONE* 2013; 8(12): e81799.
- [56] Liang M, Ueno M, Oomizu S, Arikawa T, Shinonaga R, Zhang S, et al. Galectin-9 expression links to malignant potential of cervical squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134(8): 899-907.
- [57] Punt S, Thijssen VL, Vrolijk J, de Kroon CD, Gorter A, et al. Galectin-1, -3 and -9 Expression and Clinical Significance in Squamous Cervical Cancer. *PLoS ONE* 2015; 10(6): e0129119.
- [58] Takano J, Morishita A, Fujihara S, Iwama H, Kokado F, Fujikawa K, et al. Galectin-9 suppresses the proliferation of gastric cancer cells in vitro. *Oncol Rep* 2016; 35(2):851-60.
- [59] Akashi E, Fujihara S, Morishita A, Tadokoro T, Chiyo T, Fujikawa K, Kobara H, Mori H, Iwama H, Okano K, Suzuki Y, Niki T, Hirashima M, Masaki T. Effects of galectin-9 on apoptosis, cell cycle and autophagy in human esophageal adenocarcinoma cells. *Oncol Rep.* 2017; 38(1): 506-514.
- [60] Tadokoro T, Morishita A, Fujihara S, Iwama H, Niki T, Fujita K, et al. Galectin-9: An anticancer molecule for gallbladder carcinoma. *Int J Oncol* 2016; 48(3):1165-74.
- [61] Kuroda J, Yamamoto M, Nagoshi H, Kobayashi T, Sasaki N, Shimura Y, et al. Targeting activating transcription factor 3 by galectin-9 induces apoptosis and overcomes various types of treatment resistance in chronic myelogenous leukemia. *Mol Cancer Res* 2010; 8(7):994-1001
- [62] Kobayashi T, Kuroda J, Ashihara E, Oomizu S, Terui Y, Taniyama A, et al. Galectin-9 exhibits antimyeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. *Leukemia* 2010; 24(4): 843-50.
- [63] Kikushige Y, Miyamoto T, Yuda J, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Shima T, Takayanagi S-

- i, et al. A TIM-3/Gal 9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression. *Cell Stem Cell* 2015; 3;17(3):341-52.
- [64] Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(8): 537-49.
- [65] Dabrowska C, Li M, Fan Y. Apoptotic Caspases in Promoting Cancer: Implications from Their Roles in Development and Tissue Homeostasis. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 930:89-112.
- [66] Irie A, Yamauchi A, Kontani K, Kihara M, Liu D, Shirato Y, et al. Galectin-9 as a prognostic factor with antimetastatic potential in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(8):2962-8.
- [67] Kasamatsu A, Uzawa K, Nakashima D, Koike H, Shiiba M, Bukawa H, et al. Galectin-9 as a regulator of cellular adhesion in human oral squamous cell carcinoma cell lines. *Int J Mol Med* 2005;16(2): 269-73.
- [68] Nobumoto A, Nagahara K, Oomizu S, Katoh S, Nishi N, Takeshita K, et al. Galectin-9 suppresses tumor metastasis by blocking adhesion to endothelium and extracellular matrices. *Glycobiology* 2008;18(9): 735-44.
- [69] Fujita K, Iwama H, Sakamoto T, Okura R, Kobayashi K, Takano J, et al. Galectin-9 suppresses the growth of hepatocellular carcinoma via apoptosis in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2015; 46(6):2419-30.
- [70] Kobayashi K, Morishita A, Iwama H, Fujita K, Okura R, Fujihara S, et al. Galectin-9 suppresses cholangiocarcinoma cell proliferation by inducing apoptosis but not cell cycle arrest. *Oncol Rep* 2015; 34(4):1761-70.
- [71] Tadokoro T, Fujihara S, Chiyo T, Oura K, Samukawa E, Yamana Y, et al. Induction of apoptosis by Galectin-9 in liver metastatic cancer cells: In vitro study. *Int J Oncol* 2017;51(2):607-614.
- [72] Seki M, Oomizu S, Sakata KM, Sakata A, Arikawa T, Watanabe K, et al. Galectin-9 suppresses the generation of Th17, promotes the induction of regulatory T cells, and regulates experimental autoimmune arthritis. *Clin Immunol* 2008;127(1):78-88.
- [73] Mengshol JA, Golden-Mason L, Arikawa T, Smith M, Niki T, McWilliams R, et al. A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in hepatitis C infection. *PLoS ONE* 2010;5: e9504.
- [74] Kurose Y, Wada J, Kanzaki M, Teshigawara S, Nakatsuka A, Murakami K, et al. Serum galectin-9 levels are elevated in the patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2013; 22; 14:23.
- [75] Brubel R, Bokor A, Pohl A, Schilli GK, Szere day L, Bacher-Sz Samuel R, et al. Serum galectin-9 as a noninvasive biomarker for the detection of endometriosis and pelvic pain or infertility-related gynecologic disorders. *Fertil Steril.* 2017;108(6):1016-1025.e2.

- [76] Liu KT, Liu YH, Chen YH, Lin CY, Huang CH, Yen MC, et al. Serum Galectin-9 and Galectin-3-Binding Protein in Acute Dengue Virus Infection. *Int J Mol Sci* 2016; 27;17(6).