



Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

Papel de la Galectina-1 en cáncer y posibles usos en terapia antineoplásica

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

22 de Enero de 2020

Autor: Sergio Maciá Soriano

Modalidad: Revisión Bibliográfica

Tutor: Enrique Barraión Catalán

Abreviaturas:

CRD: *Carbohydrate Recognition Domain*

LGALS1: *Lectin Galactoside Binding Soluble 1*

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*

VEGFR₂: Receptor de Tipo 2 de VEGF

VPH: Virus del Papiloma Humano

FKH: Forkhead

IFN- γ : Interferón- γ

CAF: *Carcinoma Associated Fibroblasts*

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

IL: Interleucina

MEC: Matriz Extracelular

TGF- β : *Transforming Growth Factor- β*

MMP-9: Metaloproteínasa de Membrana 9

α -SMA: *α -Smooth-Muscle-Actin*

Gli-1: Proteína 1 asociada a glioma

TEM: Transición Epitelio-Mesénquima

CHC: Carcinoma Hepatocelular

Lyar: *Ly-1 antibody reactive clone*

CCR: Cáncer Colorrectal

1. Introducción.....	5
1.1 Galectinas.....	5
1.2 Expresión y localización.....	6
1.3 Funciones.....	7
1.4 Galectina-1.....	8
1.4.1 Gen.....	8
1.4.2 Estructura.....	9
1.4.3 Funciones.....	9
1.5 Cáncer.....	10
2. Objetivos.....	12
3. Material y métodos.....	12
4. Resultados y discusión.....	14
4.1 Cáncer de mama.....	14
4.1.1 Vía FOXP3.....	14
4.1.2 Vía de los fibroblastos asociados a carcinoma.....	16
4.2 Cáncer de pulmón.....	18
4.2.1 Potenciación de la vía de señalización Notch1/jagged2 y la transición epitelio-mesénquima.....	18
4.2.2 Sobreexpresión de Galectina-1 en las células Stem CD133+.....	20
4.3 Cáncer de estómago.....	21

4.3.1 Galectina-1 como marcador tumoral.....	21
4.3.2 Vía de señalización Hedgehog.....	22
4.4 Cáncer de hígado.....	23
4.4.1 Galectina-1 como marcador tumoral.....	23
4.4.2 Aumento de la Transición Epitelio-Mesénquima.....	24
4.5 Cáncer colorrectal.....	25
4.5.1 Estimulación de la síntesis de Galectina-1 y Lyar.....	25
4.6 Uso de compuestos antiGalectina-1 en terapia antineoplásica.	26
5. Conclusiones.....	29
6. Bibliografía.....	30



1. Introducción

1.1 Galectinas

Las Galectinas son proteínas que pertenecen a la familia de las lectinas solubles. Hasta la fecha se han descubierto 15 tipos de Galectinas (de la Galectina-1 a la Galectina-15). De estas 15 Galectinas, 11 de ellas se encuentran en el ser humano (Galectinas: 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14), las Galectinas 3 y 6 se encuentran en rata, la 11 en ovino y la 15 en cabra. Por lo que respecta al número de aminoácidos que conforman la proteína, éste es de lo más variado, siendo la más pequeña la Galectina-11 con 128 aminoácidos y la más grande la Galectina-9 con 355 aminoácidos. **(Figura 1)** Cada una de ellas contiene una región que se llama *Carbohydrate Recognition Domain* CRD cuya longitud variará en función del número de aminoácidos de la Galectina. Esta región permite a estas moléculas unirse a diversos carbohidratos como la lactosa, la lactulosa e incluso unirse a diversos receptores. Estas 15 Galectinas se han clasificado en 3 grupos debido a su diferente estructura:

1. Galectinas *chimera*: En este grupo solo se encuentra la Galectina-3. Esta galectina posee un único CRD que se encuentra en el extremo C-terminal, en el extremo N-terminal posee una zona rica en glicina y prolina. A la hora de reconocer proteínas estos dos dominios actúan de forma conjunta, el CRD reconoce carbohidratos y el N-terminal polinucleótidos o polipéptidos.

2. Galectinas *proto*: En este grupo se encuentran las galectinas: 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14 y 15. Estas galectinas se presentan en forma de homodímeros unidos mediante uniones no covalentes que contienen un dominio CRD en cada subunidad. Estas Galectinas se pueden encontrar en dos formas: en forma de homodímeros como son las Galectinas 1, 2, 11, 13, 14 y 15, y en forma de monómeros como son las Galectinas 5 y 7. Poseen un único CRD que tiene la capacidad de reconocer glucoconjugados complejos.

3. Galectinas de repetición *en tándem*: En este grupo se encuentran las galectinas: 4, 6, 8 y 12. Estas galectinas contienen dos CRD unidos mediante un péptido y son distintos estructuralmente, lo que les proporciona la capacidad de

interaccionar con distintos carbohidratos. (**Figura 2**). Cabe destacar que ninguna Galectina forma heterodímeros, solo actúan en forma de homodímeros o actúan en forma de monómeros.

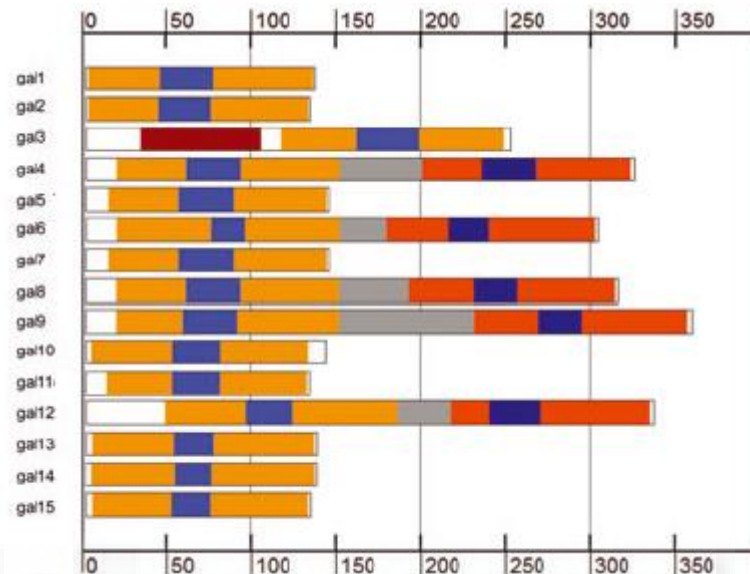


Figura 1: Número de aminoácidos de cada Galectina. Modificada a partir de la figura incluida en la referencia Hirabayashi, et al. 1993. Una de las principales características de las Galectinas es su CRD (Naranja y Rojo). Dentro de este dominio se encuentra una pequeña secuencia de aminoácidos que son esenciales para que las Galectinas puedan interaccionar con los carbohidratos (Azul)

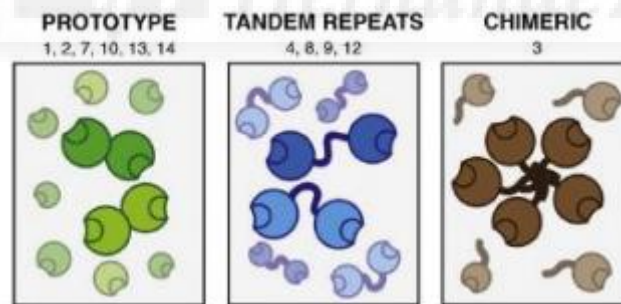


Figura 2: Grupo de las Galectinas. Modificada a partir de la figura incluida en la referencia Thijssen, et al. 2015

1.2 Expresión y localización

La expresión de las Galectinas es de lo más variado, éstas se encuentran en multitud de tejidos y células desempeñando funciones distintas.

- La Galectina perteneciente al grupo de las Galectina *chimera* (Galectina-3) se encuentra en: basófilos, mastocitos, ciertas células tumorales y en macrófagos activados.

- El grupo de las Galectinas de repetición en *tándem* (Galectinas 4, 6, 8, 9, 12), en concreto, las Galectinas 8 y 9 se encuentran en el cerebro, timo, pulmón, miocardio, hígado, riñón. La Galectina-12 se encuentra en el tejido adiposo. Por lo que respecta a las subfamilias 4 y 6 no se han encontrado datos.

- El grupo de las Galectinas *proto* (1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14 y 15) se encuentran en el miocardio, córnea, riñón, bazo, placenta, ganglios linfáticos y neuronas motoras y sensitivas. (Rabinovich, et al. 2001). Cabe destacar que la Galectina-1 se encuentra ampliamente distribuida, ha sido localizada en el timo (Sasaguri, et al. 2017), bazo (Sasaguri, et al. 2017), miocardio, colon (Hittlet, et al. 2003), sistema nervioso (Akazawa, et al. 2004), músculo liso (Moisseva, et al. 2000), pulmón (Hsu, et al. 2016), pecho (Gao, et al. 2018), páncreas (Tang, et al. 2012), ovario (van den Brûle, et al. 2003) y en zonas que tienen privilegio inmune, como son los testículos (Dettin, et al. 2003), retina (Ridano, et al. 2017) y placenta (Iglesias, et al. 1998). Su expresión se ve alterada en el cáncer donde tiene un papel importante en favorecer la angiogénesis, proporcionar ayuda a las células cancerosas para que invadan y produzcan metástasis, y proteger al tumor del sistema inmune del huésped. Se encuentra en numerosos tipos de cáncer como son: mama, colorrectal, páncreas, pulmón, hígado, entre otros.

1.3 Funciones

Debido a la amplia localización de las Galectinas en los tejidos, se ha descrito múltiples funciones, una de sus funciones más destacadas es el papel que desarrollan en interacciones célula-célula, célula-matriz, y la estimulación de receptores de superficie de células. **(Figura 3)**. También intervienen en la homeostasis y en el crecimiento celular.

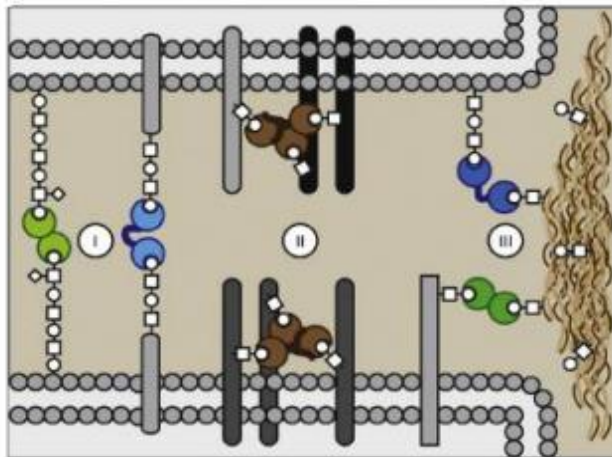


Figura 3: Interacción Galectinas. Modificada a partir de la figura incluida en la referencia Thijseen, et al. 2015 I) Interacción célula-célula. II) Estimulación de receptores de superficie de células. III) Interacción célula-matriz.

1.4 Galectina-1

La Galectina-1 es una proteína con un peso molecular de aproximadamente 14 KDa. Fue la primera en ser descubierta y la que más se ha estudiado, y siendo objeto de estudio principal de este trabajo, es de vital importancia centrarse en la estructura, y funciones de esta, para, posteriormente, comprender de una forma más sencilla el papel que desarrolla en diferentes tipos de cáncer.

1.4.1 Gen

El gen *Lectin Galactoside Binding Soluble-1* (LGALS1) se localiza en el cromosoma 22q12, y codifica la Galectina-1. (Camby, et al. 2006). La secuencia aminoacídica del promotor se encuentra metilada, siendo esta metilación clave para que se produzca la regulación de la expresión de la Galectina-1 (Barrientos, et al. 2014). Se tiene conocimiento que varios factores de transcripción intervienen en la expresión de la Galectina-1, como son: *Hypoxia Inducible Factor* (HIF-1) en cáncer colorrectal (Zhao, et al. 2010) y la proteína α en la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (Zhao, et al. 2011), entre otros.

1.4.2 Estructura

Se encuentra en forma de monómero o homodímero, siendo su forma más común en homodímero, donde cada CRD está formado por 11 hojas β plegadas. Su estructura en forma de homodímero se mantiene estable debido al carácter hidrofóbico del centro de cada molécula de Galectina-1 y a las interacciones que ocurren en la interfase entre las dos subunidades. Como se ha mencionado previamente, cada CRD está formado por 11 hojas β plegadas, seis de ellas forman la parte cóncava de la subunidad donde se une el ligando, y las otras cinco forman la otra parte. Por lo que respecta a los extremos carboxilo y amino terminales, estos se encuentran en la interfase entre ambas subunidades confiriendo a la zona una carga negativa (**Figura 4**). Por otra parte, cada subunidad de Galectina-1 tiene seis residuos de cisteína lo que le hace susceptible a la oxidación. Para que la estructura no se vea afectada, los seis residuos de cisteína tienen que estar en su forma reducida. Si la molécula sufre oxidación se forman tres puentes disulfuro entre los seis residuos de cisteína provocando un cambio en la estructura de la molécula de Galectina-1 imposibilitando que se reconozcan residuos de glucoconjugados complejos (Pande, et al. 2003).

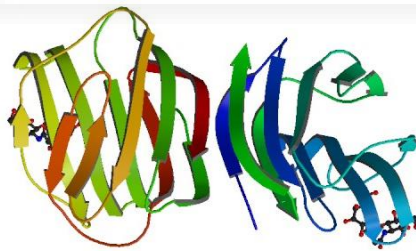


Figura 4: Estructura tridimensional de la Galectina-1. Modificada a partir de la figura incluida en la referencia Barrientos, et al. 2014

1.4.3 Funciones

Además de las funciones previamente mencionadas, tiene una función antiinflamatoria debido a que interviene en la regulación de la respuesta inmunológica manteniéndola siempre en equilibrio, su intervención consiste en

el cambio de la respuesta mediada por TH1, que implica una respuesta inflamatoria, a una respuesta mediada por TH2, que induce la formación de anticuerpos. Este cambio de respuesta inmunológica se debe a que en la membrana de los linfocitos TH1 y TH2 se encuentra el CD45, este CD contiene un residuo de lactosamina que le permite interactuar con la Galectina-1, induciendo la apoptosis del linfocito T. La diferencia se encuentra en que en los linfocitos TH2 este residuo de lactosamina contiene una molécula de ácido siálico dificultando la interacción de la Galectina-1 con el CD45. Esta dificultad en la interacción confiere a los linfocitos TH2 una “resistencia”, lo que provoca que la Galectina-1 interactúe en mayor medida con los linfocitos TH1 induciendo su apoptosis, disminuyendo la respuesta inflamatoria, lo que implica que el equilibrio establecido desaparezca predominando la respuesta mediada por anticuerpos. (Toscano, et al. 2007).

1.5 Cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades que derivan de una división anárquica de las células, es decir, una célula pierde el control en la división celular y esta crece de forma incontrolada sin que ningún mecanismo regulador pueda detener la división. Empieza en una zona localizada y puede llegar a diseminarse a otras partes del cuerpo (metástasis). Si el tumor carece de capacidad de invadir otros tejidos recibe el nombre de tumor benigno y si tiene capacidad de invadir otros tejidos se le denomina tumor maligno. Las principales diferencias entre estos tipos de tumores es que los benignos son de crecimiento lento, no se propagan a otros tejidos y una vez extirpados tienen poca probabilidad de originarse de nuevo, en cambio, los tumores malignos crecen de forma rápida, tienen la capacidad de invadir otros tejidos, una vez extirpados tienen alta probabilidad de originarse otra vez, y pueden causar la muerte del huésped si este no recibe el tratamiento adecuado.

Las causas que originan el cáncer son variadas, entre los factores a destacar tiene un peso importante la carga genética que predispone la persona, es decir, si un familiar tiene antecedentes de cáncer la probabilidad de sufrir cáncer aumenta. Otro factor con un enorme peso en la aparición de cáncer es el

envejecimiento debido a que a medida que aumenta la edad se pierde la eficacia de los factores de reparación celular. Al factor genético y al envejecimiento, se le suma la interacción con agentes externos como son: agentes carcinógenos químicos (amianto, metales pesados como el arsénico y benceno entre otros), agentes carcinógenos físicos como son las radiaciones ionizantes y ultravioletas, y los agentes carcinogénicos biológicos como son algunos tipos de virus como el Virus del Papiloma Humano (VPH), bacterias como *Helicobacter pylori* que puede causar cáncer de estómago, y parásitos como *Schistosoma hematobium* que puede producir cáncer de vejiga. Todos estos factores son causantes de la aparición de cáncer, cabe destacar que un solo factor no determina la aparición de cáncer sino que la acumulación de diversos factores propicia la aparición.

Según datos de la Global Cancer Data (Globocan) el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, los últimos datos informan de que en 2018 el cáncer produjo 9,6 millones de muertes en todo el mundo. De estas 9.6 millones de muertes, se le atribuyen a los cánceres de: mama, pulmón, estómago, hepático y colorrectal el mayor número de defunciones. **(Figura 5).**

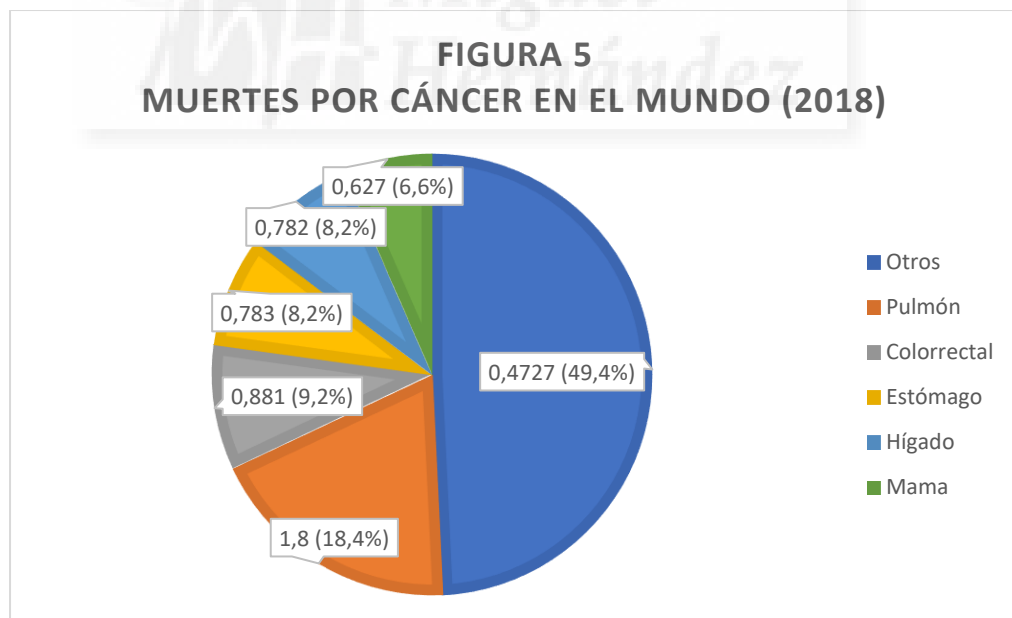


Figura 5: Datos expresados en millones de personas.

2. Objetivos

Los objetivos de este trabajo son:

- Conocer el grado de implicación y el papel de la Galectina-1 en los tipos de cáncer que más muertes causan.
- Profundizar en distintas vías en las que actúa la Galectina-1 y su posible uso como marcador tumoral.
- Conocer el posible uso de compuestos antiGalectina-1 en la terapia antineoplásica.

3. Material y Métodos

Para obtener información sobre el papel de la Galectina-1 en el cáncer, se ha utilizado el buscador *Scopus*, se han introducido los términos *Galectin-1* y *cancer*, realizando la búsqueda en el título, *abstract* y palabras clave obteniéndose un resultado de 833 artículos al ser un número elevado con el que trabajar se limitó la búsqueda a los últimos 5 años (2015-2019) para obtener datos recientes, obteniéndose 272 documentos.

Para reducir el número de artículos se realiza otro tipo de búsqueda, se mantuvo fijo el término *Galectin-1* y el siguiente término se va variando para obtener los artículos relacionados con la Galectina-1 correspondientes a los cinco tipos de cáncer que más muertes causan del mundo, se ha obtenido en total 57 artículos científicos, los cuales se desglosan en: 22 artículos del cáncer de mama, 21 artículos del cáncer de pulmón, 9 artículos de cáncer colorrectal, 1 artículo del cáncer de estómago y 4 artículos de cáncer de hígado. De estos 57 se ha limitado la búsqueda a los últimos cinco años con la finalidad de obtener información de actualidad, quedando el número de artículos de esta manera: 12 artículos del cáncer de mama, 13 artículos del cáncer de pulmón, 6 artículos del cáncer colorrectal, 1 artículo del cáncer de estómago y 3 artículos del cáncer de hígado, en total 35 artículos. De los 12 artículos de cáncer de mama solo 3 tienen información relevante, de los 13 artículos de cáncer de pulmón, solo 4 tienen información relevante, de los 6 artículos de cáncer colorrectal, solo 3 tienen

información relevante, y de los artículos de cáncer de estómago e hígado, solo 1 de cada uno tiene información relevante, en total, 12 artículos con los que trabajar. **(Figura 6)**

Para obtener información sobre el uso de compuestos antigalectina-1 se ha utilizado el buscador *Scopus*, se han introducido el término *Galectin-1* centrado la búsqueda solo en el título, y el término *treatment cancer* centrado la búsqueda en el título, *abstract*, y palabras clave, obteniendo como resultado 88 artículos. Para reducir el número de artículos con los que trabajar se reduce la búsqueda a los últimos 5 años con el objetivo de obtener información de actualidad, se redujo el número de artículos a 38. De estos 38 artículos solo 7 de ellos tienen información relevante sobre el objetivo a estudiar. **(Figura 7)**

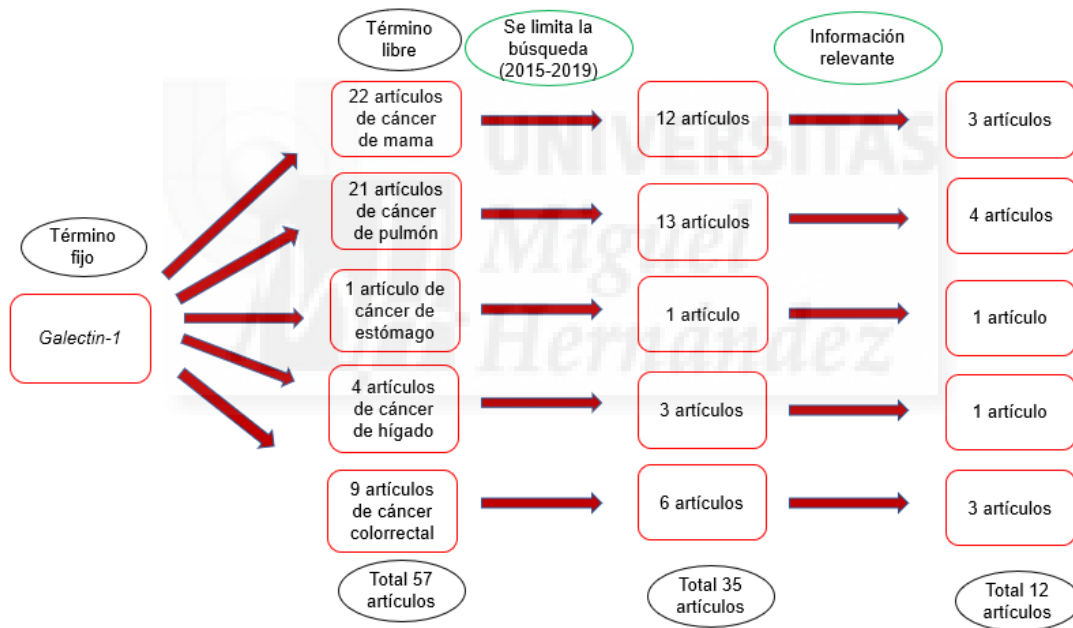


Figura 6: Búsqueda de información del papel de la Galectina-1 en cáncer



Figura 7: Búsqueda de información del uso de Galectina-1 en terapia antineoplásica

4. Resultados y discusión

4.1 Cáncer de mama

En este tipo de cáncer, se han seleccionado dos vías por las cuales la Galectina-1 favorece el crecimiento de la masa tumoral, la invasión a tejidos adyacentes, y la metástasis a otros órganos del tumor primario, estas vías son: vía de la FOXP y vía de los fibroblastos asociados a carcinoma.

4.1.1 Vía de FOXP3.

FOXP3 es un factor regulador de la transcripción que se expresa en tejidos linfoides, presenta un dominio llamado *forkhead* (FKH) identificado previamente en *Drosophila melanogaster*. Este dominio se encuentra cerca del extremo carboxiterminal de FOXP3 lo que sugiere que podría tener una función de represor transcripcional inhibiendo diversas proteínas como son: IL-2, IL-4 e IFN- γ . El gen FOXP3 codifica para la proteína FOXP3, esta interviene directamente en las funciones y en el desarrollo de las células reguladoras T CD4⁺ y T CD25⁺ tanto en humanos como en murinos, además interviene en la supresión de la progresión del tumor y la regulación de genes que intervienen en la metástasis. (González, et al. 2010).

La supresión de FOXP3 provoca una desregularización de varios oncogenes como son: el oncogén MYC (codifica proteínas que se unen al ADN facilitando su transcripción), oncogén SKP₂ (proteínquinasa asociada a la fase S del ciclo celular. Esta enzima es esencial para el complejo ciclina A/Cdk2, este complejo es necesario para que se produzca el progreso de la fase S), y el oncogén ERBB₂ (codifica una proteína con capacidad tirosin quinasa, clave para el crecimiento y la división normal de las células). Esta desregularización promueve el crecimiento, invasión y metástasis del cáncer.

La Galectina-1 tiene la capacidad de unirse a la FOXP3 interaccionando con el dominio FKH (esencial para que FOXP3 pueda unirse al ADN y realizar sus funciones) formando el complejo FOXP3-Gal-1 (**Figura 8**). La formación de este complejo implica un bloqueo en la función supresora de tumores, favorece la desregularización de las proteínas reguladas por FOXP3, y una disminución de los linfocitos T CD4⁺ y CD25⁺ encargados de suprimir la proliferación de las células cancerosas; si a esto se le suma la función propia de la Galectina-1 de inducir la apoptosis de los linfocitos T, y la capacidad para favorecer la angiogénesis, se crea un microambiente alrededor del tumor donde se ve favorecido la proliferación y la metástasis del cáncer. (**Figura 9**)

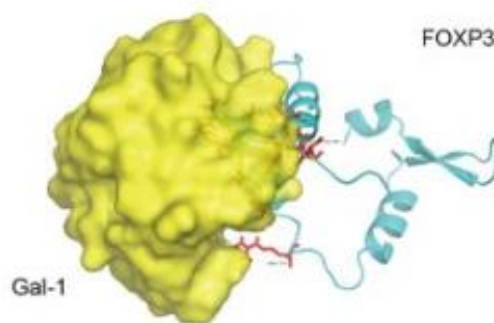


Figura 8: Interacción FOXP3/Galectina-1. Modificada a partir de la figura incluida en la referencia Gao, et al.2018. Para que se produzca la unión, tanto el dominio FKH de FOXP3 como el N-terminal de la galectina-1 son esenciales, siendo el N-terminal de la Galectina-1 el más importante pues su bloqueo produce un descenso en la concentración del complejo.

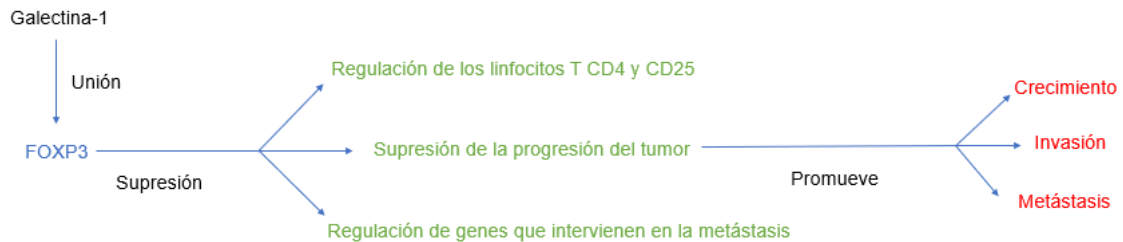


Figura 9: Esquema papel de la Galectina-1 en la vía FOXP3

4.1.2 Vía de los fibroblastos asociados a carcinoma.

Las células del cáncer de mama tienen la capacidad de inducir en los fibroblastos de la mama un estado inflamatorio, este estado inflamatorio provoca que las células secreten osteopontina (proteína que interviene en la inflamación, progresión tumoral y metástasis), provocando que los fibroblastos de la mama se conviertan en *Carcinoma Associated Fibroblasts* (CAF) acelerando la aparición de más tumores. Las CAF pueden modificar la malla tridimensional de las fibras extracelulares facilitando la invasión tumoral y la angiogénesis. La sobreexpresión de Galectina-1 en estas células está relacionado con un mal pronóstico en la evolución del cáncer de mama.

Las células CAF presentan niveles elevados de α -Smooth-Muscle-Actin (α -SMA) (marcador de CAFs), y de Galectina-1, lo que sugiere que la activación de CAFs está relacionada con la Galectina-1. Para demostrar esta teoría, el grupo de investigación encabezado por el investigador Zhu, (Zhu, et al. 2016) bloquearon la Galectina-1 en CAFs, este bloqueo produjo un descenso en los niveles plasmáticos de α -SMA. Posteriormente infectaron células con Galectina-1 en fibroblastos normales obteniendo un aumento de los niveles de α -SMA y otras proteínas como la fibronectina y FAP (Proteína de Activación de Fibroblastos) aumentar la capacidad migratoria y las habilidades de invasión del cáncer. Estos datos indican que la Galectina-1 promueve la transdiferenciación

de fibroblastos a miofibroblastos. Esta transdiferenciación induce una reparación y una cicatrización de los tejidos afectados por el cáncer.

La Galectina-1 tiene la capacidad de inducir la secreción de una proteína perteneciente a la familia de las metaloproteasas, la Metaloproteinasa de Membrana 9 (MMP-9). Las metaloproteasas son un grupo de proteínas que están implicadas en procesos fisiológicos y patológicos y en la destrucción de la matriz extracelular. La MMP-9 tiene capacidad de aumentar la liberación de diversos componentes a la Matriz Extracelular (MEC) como: *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEFG) y *Transforming Growth Factor* (TGF- β), esta liberación promueve la angiogénesis y el crecimiento tumoral por lo que la MMP-9 interviene en procesos de migración e invasión tumoral (Bergers, et al. 2000). Con el objetivo de conocer el grado de relación entre la MMP-9 y la Galectina-1, investigadores del mismo grupo de investigación mencionado anteriormente (Zhu, et al. 2016) bloquearon la Galectina-1 en células MDA-MB-231 (células de cáncer de mama) obteniendo como resultados la disminución de la concentración de MMP-9 en el medio de cultivo. Posteriormente utilizaron el compuesto de experimentación SB-3CT, un inhibidor selectivo de la MMP-9, provocando una reducción de los niveles de MMP-9, observando que esta reducción implicó un descenso de la capacidad de invasión de las células cancerosas MDA-MB-231. Estos datos demuestran que la Galectina-1 induce la invasión de las células cancerosas modulando la expresión de MMP-9 en CAFs (Louka, et al. 2017) **(Figura 10)**

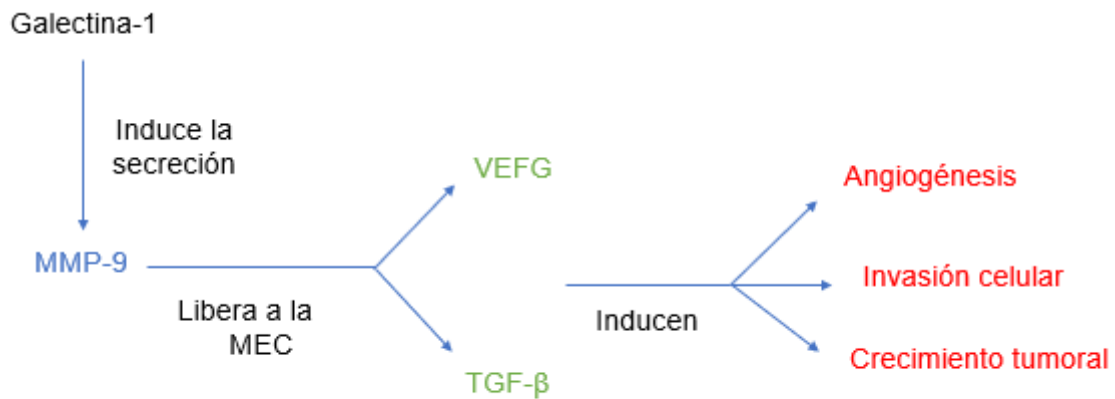


Figura 10: Esquema papel Galectina-1 en CAFs

4.2 Cáncer de pulmón

En este tipo de cáncer, se han seleccionado dos vías por las cuales la Galectina-1 favorece el crecimiento de la masa tumoral, la invasión a tejidos adyacentes, y la metástasis a otros órganos del tumor primario, estas vías son: vía de señalización Notch1/jagged2 junto a la Transición Epitelio-Mesénquima (TEM), y la sobreexpresión de Galectina-1 en células CD133⁺.

4.2.1 Potenciación de la vía de señalización Notch1/jagged2 y la transición epitelio-mesénquima.

La Galectina-1 se encuentra sobreexpresada en el cáncer de pulmón (Kuo PL, et al. 2011) donde desarrolla un papel importante en la supresión del sistema inmune, en la migración e invasión celular y la transición epitelio-mesénquima. Estos efectos pueden ser relacionados con la sobreactivación de la vía de señalización Notch1/jagged2 y a la transición epitelio-mesénquima.

La TEM consiste en un conjunto de procesos por los cuales el tejido epitelial se convierte en tejido mesenquimal (células madre que darán lugar al tejido conectivo y óseo), esta transición produce cambios en las interacciones entre célula-célula y célula-matriz, además, se aumenta la motilidad celular. Este proceso se lleva a cabo porque las células epiteliales pierden la mayoría de las

proteínas encargadas de esas uniones como son: la E-cadherina, y algunas cateninas, perdiendo la capacidad de unirse e interactuar con otras células quedando libres, pudiendo desplazarse a cualquier parte, siendo esto un proceso importante para que se produzca la metástasis del tumor. El origen del adenocarcinoma pulmonar comienza con una transición epitelio-mesénquima. Con el objetivo de saber si la Galectina-1 interviene en este proceso, (Hsu YL, et al. 2013) bloquearon la Galectina-1 en las líneas de células de cáncer de pulmón CL1-5 y A549, y observaron que en ambas líneas celulares la morfología de estas células cambió, pasando de tener una morfología en forma de huso a una morfología en forma de “bloque” o “ladrillo” en las que se observó que la polaridad y los contactos entre células vecinas se mantenían intactos y bien definidos. También observaron un incremento de los marcadores epiteliales E-cadherina, claudina-3 y ZO-1, y una disminución de los marcadores mesenquimales como la (α -SMA). Estos resultados indican que la Galectina-1 tienen un papel clave en la transición del epitelio a mesénquima y su bloqueo puede evitar la metástasis del tumor. La vía de señalización Nox1/jagged2 está involucrada en el desarrollo de las células interviniendo en distintos procesos como son el crecimiento, la proliferación, la migración y la muerte celular programada. Los pacientes con cáncer que presentan esta vía altamente expresada tienen una esperanza de vida baja. Los resultados obtenidos del estudio mostraron que en la línea celular de cáncer de pulmón CL1-o, las cuales sobreexpresan Galectina-1, esta vía se encontraba más activada en comparación con células tumorales que no sobreexpresaban Galectina-1. Si se bloquea esta vía se produce una disminución de la migración, invasión, metástasis, y transición epitelio-mesénquima lo que indica que esta vía mediada por la Galectina-1 juega un papel decisivo en la metástasis. **(Figura 11)**

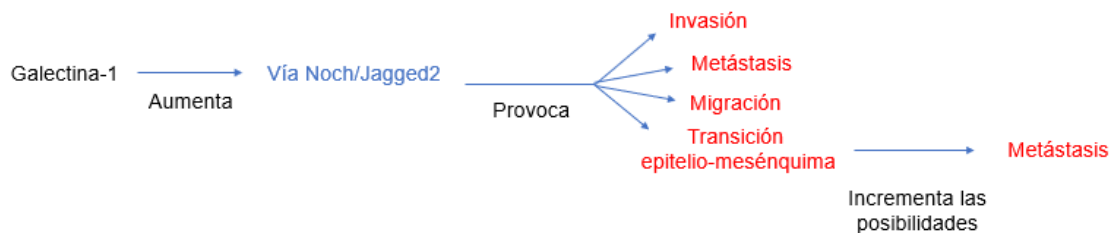


Figura 11: Esquema papel de la Galectina-1 en la vía Noch1/Jagged2

4.2.2 Sobreexpresión de Galectina-1 en las células Stem CD133⁺.

El marcador CD133⁺ es una glicoproteína de transmembrana relacionadas con varios tipos de cáncer como son el de pulmón, páncreas próstata e hígado. Su función fisiológica no está del todo clara, hay sospechas de que por su localización en la membrana de las células y en la zona subcelular participan en la organización de la membrana y en la activación de diversas cascadas de señalización respectivamente, e interviene en el mantenimiento de las propiedades de las células Stem. (Glumac PM, et al. 2018). Este tipo de células se utilizan como marcador y su presencia indica una mala evolución del cáncer relacionándose con resistencia a los tratamientos y con un aumento en la proliferación, invasión y metástasis de las células cancerosas.

Diversos estudios afirman que en el adenocarcinoma de pulmón hay una subpoblación de células Stem que contienen el CD133⁺, encargadas de la proliferación, la diferenciación y en dotar a las células cancerosas la habilidad de invasión. (Nguyen LV, et al. 2012), (Visvader JE, et al. 2008). La presencia de Galectina-1 no solo produce un aumento de la proliferación, invasión y metástasis del cáncer, sino que también produce un aumento en la proliferación de las células Stem CD133⁺ por la activación de la vía AKT/mTOR (vía relacionada con el aumento de la proliferación, angiogénesis, apoptosis y

síntesis de proteínas) y la resistencia al tratamiento por la activación de la vía COX-2/PGE₂. La excesiva activación de estas vías implica un aumento del crecimiento, supervivencia e invasión del tumor. (Zhou X, et al. 2015) El bloqueo de la Galectina-1 en las células Stem CD133⁺ produce una disminución de la activación de las vías previamente mencionadas, lo que implica un descenso en la proliferación, crecimiento, invasión y metástasis del tumor derivadas tanto de la acción de la Galectina-1 como de la función de las vías. **(Figura 12)**

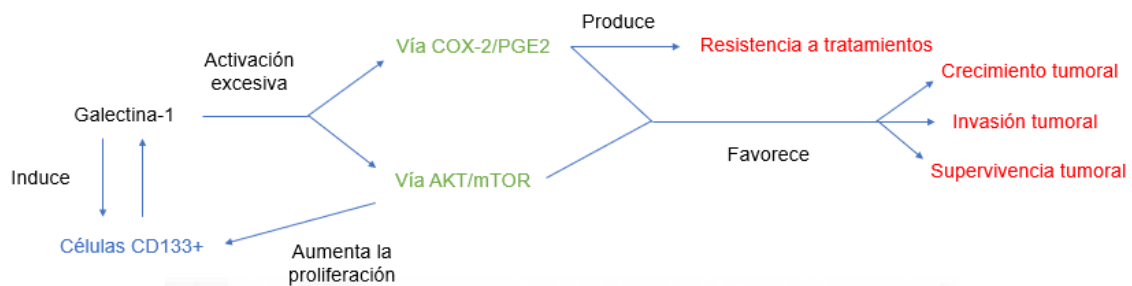


Figura 12: Esquema papel Galectina-1 en células CD133⁺

4.3 Cáncer de Estómago

En este apartado, se explica el posible uso de la Galectina-1 como marcador tumoral, y la estimulación de la vía Hedgehog por parte de la Galectina-1, favoreciendo el origen, crecimiento y la metástasis del cáncer de estómago.

4.3.1 Galectina-1 como marcador tumoral

El cáncer gástrico tiene como una de las características principales una inflamación crónica previa que desemboca a unas lesiones que evolucionan a lesiones precancerosas. Mediante técnicas de inmunotinción se ha descubierto que la Galectina-1 se encuentra sobreexpresada en: úlcera gástrica, gastritis crónica premaligna (asociada a *Helicobacter pylori* aumenta el riesgo de sufrir cáncer estómago), el síntoma común entre estos diagnósticos se encuentra en que se produce una inflamación del estómago que puede desembocar en una

inflamación crónica aumentando el riesgo de sufrir cáncer de estómago. (Jorge YC, et al. 2013). Usando la técnica de inmunotinción en células estromales asociadas al tumor, se observó que la intensidad de la tinción se puede relacionar con la invasión tumoral, el estadio del tumor, la ubicación y la metástasis de los ganglios linfáticos. Además, en los pacientes que sobreexpresaban Galectina-1 en las células estromales asociadas al tumor, muestran una disminución de la esperanza de vida en 5 años respecto a los pacientes que no sobreexpresaban Galectina-1. (Bektas S, et al. 2010). Debido a las razones anteriores, se puede considerar a la Galectina-1 como un marcador tumoral potencial en la prevención y diagnóstico del cáncer de estómago.

4.3.2 Vía de señalización Hedgehog

La vía de señalización Hedgehog tiene un papel importante durante el desarrollo embrionario (interviniendo en la formación de diversos órganos como el páncreas y los ojos) y en la regulación de la diferenciación celular. Una vez que el tejido se ha formado esta vía se inactiva a excepción de las funciones de mantenimiento y reparación celulares. La activación de esta vía produce una elevada síntesis de factores de transcripción activadores y a su vez inactiva los factores de transcripción represores, por lo que una activación excesiva de esta vía puede conducir a un aumento de la proliferación. Uno de los factores de transcripción activadores más importantes de esta vía es la Proteína Asociada a Glioma (Gli-1) la cual se encuentra “aguas-abajo” de la vía Hedgehog. La función de Gli-1 consiste en el desarrollo y proliferación de órganos y células, las concentraciones de esta proteína se encuentran alteradas en presencia de Galectina-1 y en la transición epitelio-mesénquima. La transición epitelio-mesénquima es un paso esencial durante la progresión del tumor, contribuyendo a la transición Gli-1 y la Galectina-1. (Parkin CA, et al. 2008) (Bacigalupo ML, et al. 2017). **(Figura 13)**

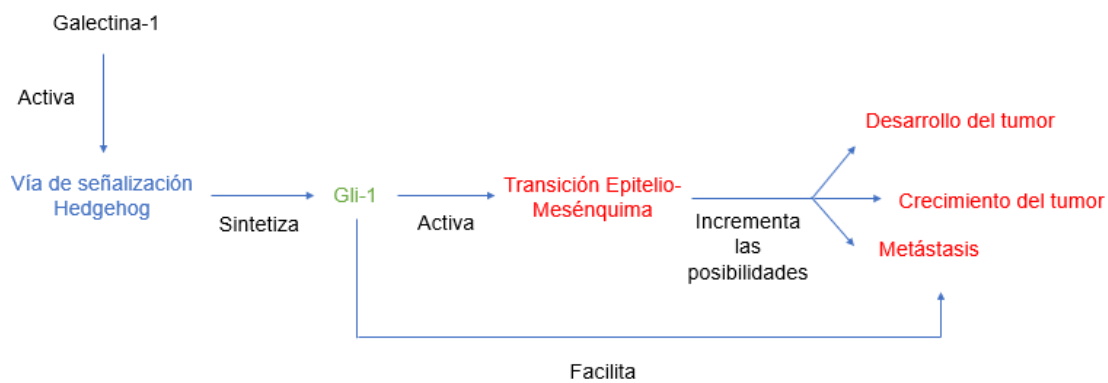


Figura 13: Esquema papel Galectina-1 en la vía de señalización Hedgehog

4.4 Cáncer de Hígado

En este tipo de cáncer, se explica el posible uso de la Galectina-1 como marcador tumoral, y el aumento de la TEM provocado por los niveles altos del Factor de Transcripción Snail y TGF- β debido a la presencia de Galectina-1.

4.4.1 Galectina-1 como marcador tumoral

En células hepáticas normales, la Galectina-1 se encuentra en concentraciones bajas, pero en células de Carcinoma Hepatocelular (CHC) las concentraciones aumentan de manera significativa relacionándose con un aumento de: la agresividad del tumor, la invasión, la resistencia a tratamientos y la recurrencia del cáncer después de la operación. En el estroma del carcinoma Hepatocelular se encuentran altas concentraciones de Galectina-1, estas altas concentraciones se han relacionado positivamente con el tamaño del tumor, el estadio del tumor (escala TNM) y con un aumento de la metástasis y se ha relacionado negativamente con el pronóstico del paciente.

Por estas razones, la Galectina-1 tiene un uso potencial como marcador tumoral y como biomarcador predictivo del carcinoma Hepatocelular.

4.2 Aumento de la Transición Epitelio-Mesénquima

Como se ha mencionado previamente en el CHC la concentración de Galectina-1 se encuentra elevada, lo que provoca un aumento tanto en los niveles de TGF- β y la síntesis de Factor de Transcripción Snail.

El TGF- β es una proteína que tiene como función el control del crecimiento, la proliferación celular e interviene en procesos de diferenciación y apoptosis. El TGF- β en etapas tempranas del CHC actúa como un supresor tumoral, pero en etapas avanzadas, las células hepáticas ya no responden a esta citocina, produciendo un crecimiento de las células de forma descontrolada dando paso a la TEM.

El Factor de Transcripción Snail es un fuerte represor de la proteína E-cadherina, la cual interviene en la adhesión célula-célula y regula la TEM entre otras funciones. Snail se une al gen que codifica la proteína, disminuyendo así las concentraciones de E-cadherina dando paso a la TEM. (Bacigalupo ML, et al. 2017)

Ambas proteínas actúan de forma coordinada dentro del microambiente del tumor para favorecer el crecimiento tumoral y la metástasis. **(Figura 14)**

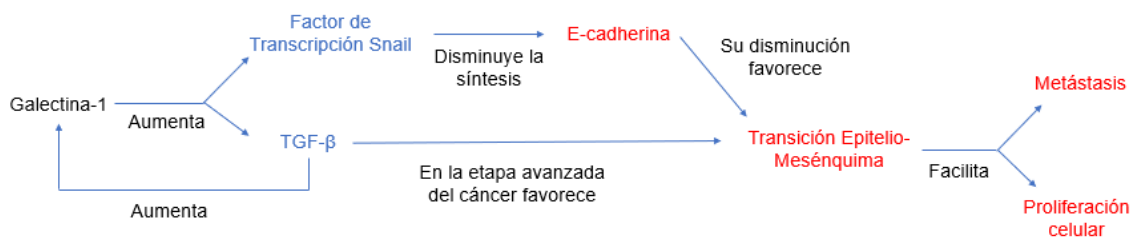


Figura 14: Esquema papel Galectina-1 en los niveles de Snail y TGF- β

4.5 Cáncer Colorrectal

En este tipo de cáncer la Galectina-1 favorece el crecimiento de la masa tumoral, la invasión a tejidos adyacentes, y la metástasis a otros órganos del tumor primario, esta vía es la estimulación de la síntesis de Galectina-1 y *Ly-1 Antibody Reactive Clone* (Lyar).

4.5.1 Estimulación de la síntesis de Galectina-1 y Lyar

Lyar es un regulador del crecimiento que se localiza principalmente en los nucleolos, donde tiene un papel clave en los defectos del tubo neural de los seres humanos, en la espermatogénesis y la fertilidad, y en la síntesis de ribosomas. En el cáncer colorrectal se ha observado que la proteína Lyar se encuentra alterada, en estadíos iniciales del Cáncer Colorrectal (CCR), Lyar se encuentra en una concentración baja, sin embargo, en estadíos avanzados los niveles de Lyar aumentan relacionándose con una elevación de la metástasis y la invasión celular.

Lyar tiene la capacidad de unirse al gen LGALS-1 activando la síntesis de Galectina-1, para demostrar esto, el equipo de investigación liderado por Wu Y (Wu Y, et al. 2015) utilizaron las líneas celulares: HCT8, HCT116, LoVo, y RKO. El experimento consistió en comparar los niveles de Galectina-1 en líneas celulares con el Lyar no bloqueado y otras con el Lyar bloqueado. El resultado de este experimento mostró que las líneas celulares con el Lyar no bloqueado mostraban unos niveles mayores de Galectina-1 en comparación con las líneas con el gen Lyar bloqueado, también se observó que los niveles de Lyar no bloqueado aumentaron en presencia de Galectina-1. Estos resultados se traducen a un aumento de la invasión, migración, y metástasis tumoral. **(Figura 15)**

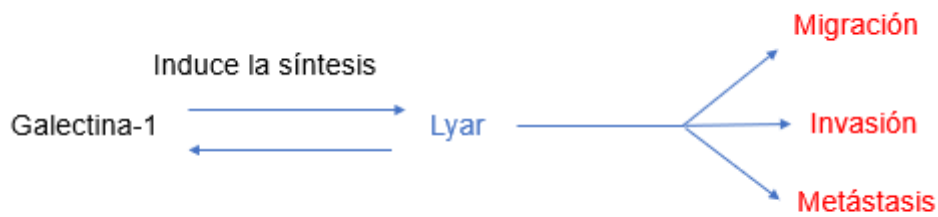


Figura 15: Esquema estimulación de la Galectina-1 y Lyar

4.6 Uso de compuestos antiGalectina-1 en terapia antineoplásica

Se ha demostrado anteriormente que la Galectina-1 tiene un papel importante en el desarrollo, crecimiento, invasión, angiogénesis, y en la metástasis de las células cancerosas, así como en la protección de estas creando un “microambiente” favorable para realizar las funciones previamente mencionadas, donde el sistema inmune se ve incapaz de realizar su función. Debido a estas razones, el desarrollo de compuestos antiGalectina-1, o inhibidores de la Galectina-1, pueden tener un uso potencial en terapia antineoplásica en aquellos tipos de cáncer en los cuales la Galectina-1 se encuentra sobreexpresada, reduciendo así, los efectos que causa su presencia, y facilitando la actuación de otros compuestos antineoplásicos para combatir el cáncer.

Es bien sabido que la Galectina-1 tiene la capacidad de causar resistencias a ciertos tipos de tratamientos contra el cáncer como es el caso del Cis-Platino en el CHC (Bacigalupo ML, et al. 2017) y en el carcinoma de cabeza y cuello, y resistencia a inhibidores de las quinasas como es el caso del Sorafenib en el CHC (Leung Z, et al. 2019), también causa resistencia a la Temozolamida en el glioblastoma (Messaoudi K, et al. 2015) (Danhier F, et al. 2015).

Por otro lado, la Galectina-1 facilita la actuación de otros compuestos como es el caso del Paclitaxel en el cáncer de ovario (Shih TC, et al. 2017), o la

mejora del efecto de la Vincristina en Linfoma Linfoblástico de Células B (Paz H, et al. 2018).

Uno de los compuestos de investigación que más futuro tienen es llamado PTX008 o OTX008 (**Figura 16**), es un inhibidor alostérico no peptídico que tiene la capacidad de unirse al CRD de la Galectina-1 impidiendo que se una a los receptores. PTX008 ha superado la primera fase de un ensayo clínico donde se utilizaba este compuesto en tumores sólidos demostrando que los niveles séricos de Galectina-1 disminuyen, y con ello, los efectos que produce.

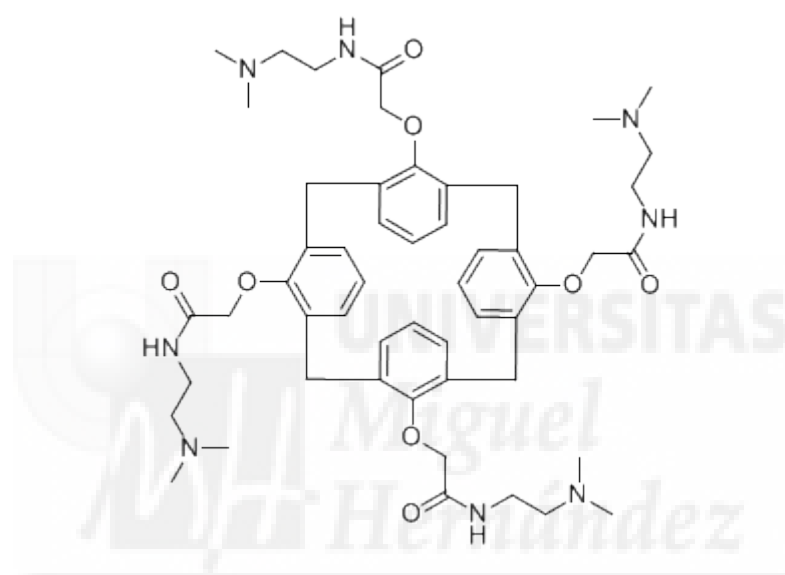


Figura 16: Compuesto PTX008

El grupo de investigación liderado por Leung Z (Leung Z, et al. 2019) probó este compuesto en modelos animales de ratones con carcinoma hepatocelular que sobreexpresan Galectina-1 con el objetivo de comprobar el efecto que tenía PTX008, para ello, se aleatorizaron los ratones en 4 grupos: el primer grupo sería el control a los que se le suministraría un vehículo, al segundo grupo se le suministraría solo PTX008, al tercer grupo se le suministraría solo Sorafenib, y al cuarto grupo se le suministraría Sorafenib + PTX008. Las dosis administradas fueron: 5 mg/3 días de PTX008 vía intraperitoneal y 30 mg/kg/día de Sorafenib vía oral durante 3 semanas. Durante estas tres semanas se controló el tamaño del tumor mediante inmunohistoquímica, para ello elaboraron un anticuerpo luminiscente frente al LGALS1, las imágenes se obtuvieron mediante un sistema

llamado IVIS 100 Imaging System (Xenogen). Se obtuvo como resultado que el tamaño del tumor fue menor cuando se usó PTX008 solo en comparación con el control, y el tamaño del tumor fue menor cuando se suministra PTX008 + Sorafenib en comparación cuando se suministra Sorafenib solo. Además también se obtuvo como resultado, una disminución de la migración, invasión y agresividad de las células cancerosas. **(Figura 17)**

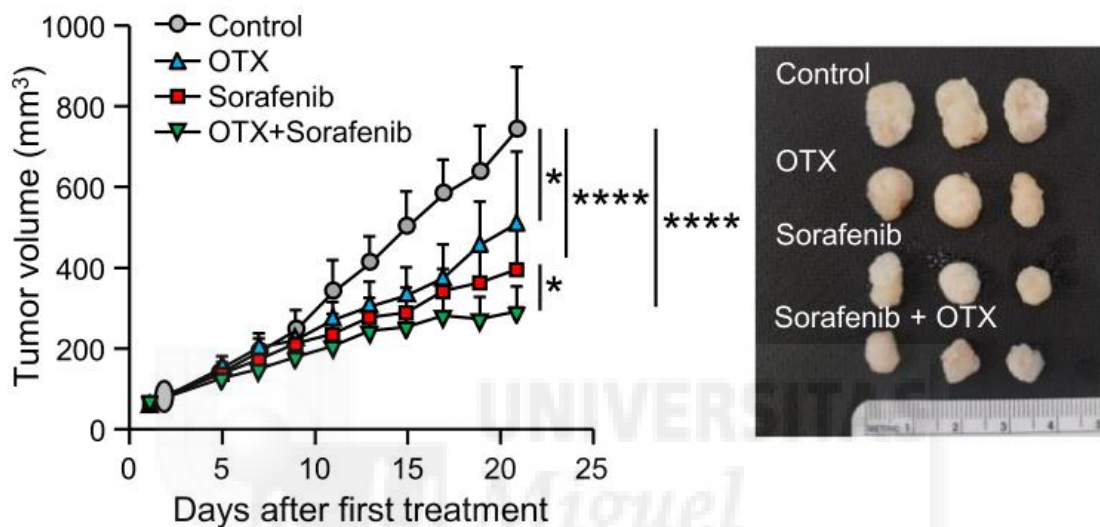


Figura 17: Evolución del tamaño del cáncer en función del tiempo de tratamiento. Modificada a partir de la figura incluida en la referencia Leung Z, et al (2019).

El equipo de investigación liderado por Koonce NA (Koonce Na, et al. 2017), comparó en ratones a los cuales se les inocularon dos cepas de cáncer de cabeza y cuello, SQ20B y HEP-2, el efecto de PTX008 en comparación con Bevacizumab (Avastin®), Anginex® (inhibidor de la angiogénesis) y un control. Para ello se formaron cuatro grupos aleatorizados de 7 sujetos (ratones), a cada grupo se les suministró solo un compuesto. El experimento duró 22 días, las dosis administradas fueron: 10 mg/kg/día hasta el día 21 de PTX008 Y Anginex® ambos por vía intraperitoneal, y Avastin® 10 mg/kg/14 días vía intravenosa. El tamaño del tumor se midió de forma subcutánea mediante la fórmula $(a^2 + b^2)/2$ donde a, corresponde al ancho y b, al largo del tumor. Los resultados obtenidos indicaron que el uso de PTX008 redujo más el tamaño del tumor en comparación con Anginex® en ambas líneas celulares, Avastin® fue el compuesto que más

redujo el tamaño del tumor en ambas líneas celulares, y de forma inesperada en la línea celular HEP-2 Anginex® tuvo un menor efecto en el crecimiento del tumor en comparación con el control. (Figura 18) (Figura 19)

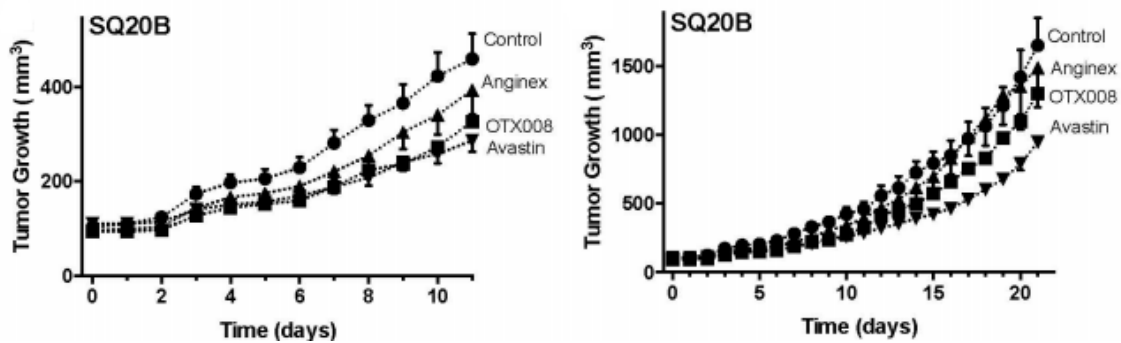


Figura 18: Evolución del tamaño del tumor en función del tiempo de tratamiento en la línea celular SQ20B. Modificada a partir de la figura incluida en la referencia Koonce NA, et al. 2017.

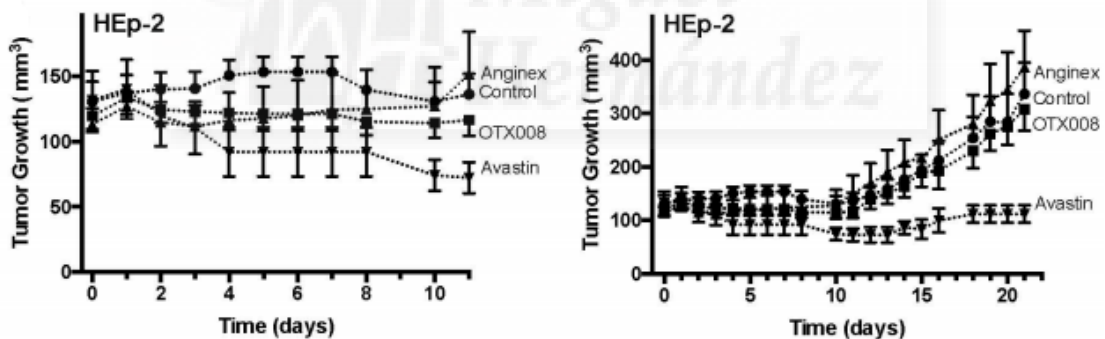


Figura 19: Evolución del tamaño del tumor en función del tiempo de tratamiento en la línea celular HEP-2. Modificada a partir de la figura incluida en la referencia Koonce NA, et al. 2017

5. Conclusiones

Por lo que respecta a las conclusiones se puede decir que la Galectina-1 tiene un papel muy importante en el desarrollo, crecimiento, invasión, metástasis y protección de los cánceres que más muertes causan en el mundo, mediante la activación de diferentes vías de señalización que acaban o bien en un aumento

de la TEM o en un aumento de la proliferación celular y en la apoptosis de linfocitos T.

También se ha visto que confiere al cáncer resistencia a diversos tratamientos antineoplásicos. Estos hechos indican que la presencia de Galectina-1 muestra un mal pronóstico en el cáncer, por lo que una implantación de su uso como marcador tumoral puede desembocar en el uso de una terapia antineoplásica más agresiva y en un aumento de la esperanza de vida de los pacientes.

En lo referente al uso de inhibidores de Galectina-1 los datos hasta la fecha son escasos y solamente un compuesto ha superado la primera fase de un ensayo clínico PTX008, su uso ha mostrado resultados muy prometedores contra el cáncer disminuyendo el tamaño, la invasión, agresividad y metástasis, además de facilitar la actuación de compuestos quimioterápicos, lo que podría desembocar en una nueva línea de investigación de compuestos frente al cáncer en el futuro.

6. Bibliografía

1. Akazawa C, Nakamura Y, Sango K, Horie H, Kohsaka S. Distribution of the galectin-1 mRNA in the rat nervous system: Its transient upregulation in rat facial motor neurons after facial nerve axotomy. *Neuroscience*. 2004;125(1):171-8.
2. Bacigalupo ML, Carabias P, Troncoso MF. Contribution of galectin-1, a glycan-binding protein, to gastrointestinal tumor progression. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(29):5266-81.
3. Barrientos G, Freitag N, Tirado-González I, Unverdorben L, Jeschke U, Thijssen VLJL, et al. Involvement of galectin-1 in reproduction: Past, present and future. *Human Reproduction Update*. 2014;20(2):175-93.
4. Bektas S, Bahadır B, Ucan BH, Ozdamar SO. CD24 and galectin-1 expressions in gastric adenocarcinoma and clinicopathologic significance. *Pathology and Oncology Research*. 2010;16(4):569-77.
5. Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nature Cell Biology*. 2000;2(10):737-44.
6. Camby I, Le Mercier M, Lefranc F, Kiss R. Galectin-1: A small protein with major functions. *Glycobiology*. 2006;16(11):137R-57R.

7. Chen LL, Gabarra V, Cho S, Browning B, Cao X, Huet H, et al. Functional Characterization of Integrin $\alpha 6\beta 4$ Adhesion Interactions Using Soluble Integrin Constructs Reveals the Involvement of Different Functional Domains in the $\beta 4$ Subunit. *Cell Communication & Adhesion*. 2008;15(4):317-31.
8. Danhier F, Messaoudi K, Lemaire L, Benoit JP, Lagarce F. Combined anti-Galectin-1 and anti-EGFR siRNA-loaded chitosan-lipid nanocapsules decrease temozolomide resistance in glioblastoma: In vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;481(1-2):154-61.
9. Dettin L, Rubinstein N, Aoki A, Rabinovich GA, Maldonado CA. Regulated expression and ultrastructural localization of galectin-1, a proapoptotic β -galactoside-binding lectin, during spermatogenesis in rat testis. *Biology of Reproduction*. 2003;68(1):51-9.
10. Gao Y, Li X, Shu Z, Zhang K, Xue X, Li W, et al. Nuclear galectin-1-FOXP3 interaction dampens the tumor-suppressive properties of FOXP3 in breast cancer. *Cell Death and Disease*. 2018;9(4).
11. Glumac PM, LeBeau AM. The role of CD133 in cancer: a concise review. *Clinical and translational medicine*. 2018;7(1):18-.
12. González Parias JL, Duque Giraldo VE, Velásquez-Lopera MM. FOXP3: Master gene controlling the development and function of regulatory cells. *Inmunologia*. 2010;29(2):74-84.
13. Hirabayashi J, Kasai K-i. The family of metazoan metal-independent β -galactoside-binding lectins: structure, function and molecular evolution. *Glycobiology*. 1993;3(4):297-304.
14. Hittelet A, Legendre H, Nagy N, Bronckart Y, Pector JC, Salmon I, et al. Upregulation of galectins-1 and -3 in human colon cancer and their role in regulating cell migration. *International Journal of Cancer*. 2003;103(3):370-9.
15. Hsu YL, Hung JY, Chiang SY, Jian SF, Wu CY, Lin YS, et al. Lung cancer-derived galectin-1 contributes to cancer associated fibroblast-mediated cancer progression and immune suppression through TDO2/kynurenine axis. *Oncotarget*. 2016;7(19):27584-98.
16. Hsu YL, Wu CY, Hung JY, Lin YS, Huang MS, Kuo PL. Galectin-1 promotes lung cancer tumor metastasis by potentiating integrin $\alpha 6\beta 4$ and Notch1/Jagged2 signaling pathway. *Carcinogenesis*. 2013;34(6):1370-81.
17. Iglesias MM, Rabinovich GA, Ivanovic V, Sotomayor C, Wolfenstein-Todel C. Galectin-1 from ovine placenta - Amino-acid sequence, physicochemical properties and implications in T-cell death. *European Journal of Biochemistry*. 1998;252(3):400-7.
18. Jorge YC, Mataruco MM, Araújo LP, Rossi AFT, De Oliveira JG, Valsechi MC, et al. Expression of annexin-A1 and galectin-1 anti-inflammatory proteins and mRNA in chronic gastritis and gastric cancer. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013.
19. Koonce NA, Griffin RJ, Dings RPM. Galectin-1 inhibitor OTX008 induces tumor vessel normalization and tumor growth inhibition in human head and neck squamous cell carcinoma models. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12).
20. Kuo PL, Hung JY, Huang SK, Chou SH, Cheng DE, Jong YJ, et al. Lung cancer-derived galectin-1 mediates dendritic cell anergy through inhibitor of DNA binding 3/IL-10 signaling pathway. *Journal of Immunology*. 2011;186(3):1521-30.
21. Leung Z, Ko FCF, Tey SK, Kwong EML, Mao X, Liu BHM, et al. Galectin-1 promotes hepatocellular carcinoma and the combined therapeutic effect of OTX008 galectin-1 inhibitor and sorafenib in tumor cells. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2019;38(1).
22. Louka ML, Said H, El Sayed S, El-Shinawi M. Galectin 1 overexpression in breast cancer tissues: Relation to serum matrix metalloproteinase 2 and 9 activity. *Gene Reports*. 2017;7:184-8.
23. Messaoudi K, Clavreul A, Danhier F, Saulnier P, Benoit JP, Lagarce F. Combined silencing expression of MGMT with EGFR or galectin-1 enhances the sensitivity of glioblastoma to temozolomide. *European Journal of Nanomedicine*. 2015;7(2):97-107.

24. Moiseeva EP, Javed Q, Spring EL, De Bono DP. Galectin 1 is involved in vascular smooth muscle cell proliferation. *Cardiovascular Research*. 2000;45(2):493-502.
25. Nguyen LV, Vanner R, Dirks P, Eaves CJ. Cancer stem cells: an evolving concept. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12:133.
26. Pande AH, Gupta RK, Sumati, Hajela K. Oxidation of goat hepatic galectin-1 induces change in secondary structure. *Protein and Peptide Letters*. 2003;10(3):265-75.
27. Parkin CA, Ingham PW. The Adventures of Sonic Hedgehog in Development and Repair. I. Hedgehog signaling in gastrointestinal development and disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2008;294(2):G363-G7.
28. Paz H, Joo EJ, Chou CH, Fei F, Mayo KH, Abdel-Azim H, et al. Treatment of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with the Galectin-1 inhibitor PTX008. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2018;37(1).
29. Rabinovich GA, Rubinstein N. Galectins: A novel family of proteins involved in the regulation of the immune response. Implications in immunopathological processes. *Medicina*. 2001;61(1):85-92.
30. Ridano ME, Subirada PV, Paz MC, Lorenc VE, Stupirski JC, Gramajo AL, et al. Galectin-1 expression imprints a neurovascular phenotype in proliferative retinopathies and delineates responses to anti-VEGF. *Oncotarget*. 2017;8(20):32505-22.
31. Sasaguri K, Yamada K, Narimatsu Y, Oonuki M, Oishi A, Koda K, et al. Stress-induced galectin-1 influences immune tolerance in the spleen and thymus by modulating CD45 immunoreactive lymphocytes. *Journal of Physiological Sciences*. 2017;67(4):489-96.
32. Shih TC, Liu R, Fung G, Bhardwaj G, Ghosh PM, Lam KS. A novel galectin-1 inhibitor discovered through one-bead two-compound library potentiates the antitumor effects of paclitaxel in vivo. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2017;16(7):1212-23.
33. Tang D, Yuan Z, Xue X, Lu Z, Zhang Y, Wang H, et al. High expression of Galectin-1 in pancreatic stellate cells plays a role in the development and maintenance of an immunosuppressive microenvironment in pancreatic cancer. *International Journal of Cancer*. 2012;130(10):2337-48.
34. Thijssen VL, Heusschen R, Caers J, Griffioen AW. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. 2015;1855(2):235-47.
35. Toscano MA, Bianco GA, Ilarregui JM, Croci DO, Correale J, Hernandez JD, et al. Differential glycosylation of TH1, TH2 and TH-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nature Immunology*. 2007;8:825.
36. Van den Brûle F, Califice S, Garnier F, Fernandez PL, Berchuck A, Castronovo V. Galectin-1 accumulation in the ovary carcinoma peritumoral stroma is induced by ovary carcinoma cells and affects both cancer cell proliferation and adhesion to laminin-1 and fibronectin. *Laboratory Investigation*. 2003;83(3):377-86.
37. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8:755.
38. Wu Y, Liu M, Li Z, Wu XB, Wang Y, Wang Y, et al. LYAR promotes colorectal cancer cell mobility by activating galectin-1 expression. *Oncotarget*. 2015;6(32):32890-901.
39. Zhao XY, Chen TT, Xia L, Guo M, Xu Y, Yue F, et al. Hypoxia inducible factor-1 mediates expression of galectin-1: The potential role in migration/invasion of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis*. 2010;31(8):1367-75.
40. Zhao XY, Zhao KW, Jiang Y, Zhao M, Chen GQ. Synergistic induction of galectin-1 by CCAAT/enhancer binding protein α and hypoxia-inducible factor 1 α and its role in differentiation of acute myeloid leukemic cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(42):36808-19.

41. Zhou X, Li D, Wang X, Zhang B, Zhu H, Zhao J. Galectin-1 is overexpressed in CD133+ human lung adenocarcinoma cells and promotes their growth and invasiveness. *Oncotarget*. 2015;6(5):3111-22.
42. Zhu X, Wang K, Zhang K, Xu F, Yin Y, Zhu L, et al. Galectin-1 knockdown in carcinoma-associated fibroblasts inhibits migration and invasion of human MDA-MB-231 breast cancer cells by modulating MMP-9 expression. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2016;48(5):462-7.

