

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de Nature et de
Vie
Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

***Expression, rôles et applications de
galectine-9 dans le cancer : état des lieux et
perspectives.***

Membres de Jury :

Présidente : Dr. MEDJEHED Zineb

Examineur : Pr. MEDOURI Asma

Encadrant : Pr. RECHRECHE Houcine

Présenté par :

AFFAK Ahlam

AICHOUNA Nouzha

Année Universitaire 2022-2023

Remerciement

*En tout premier lieu, nous remercions au **Dieu**, tout puissant, de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.*

Nos remerciements et dédicaces vont aux êtres les plus chers au monde, nos parents, pour tous les efforts et sacrifices qu'ils ont consentis le long de nos parcours respectifs.

*Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements et nos vives reconnaissances au **Pr. RECHRECHE Hocine**, pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa patience, ses conseils, sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ses encouragements et surtout sa gentillesse.*

*Nous tiens à remercier avec plus grande gratitude **Dr. MEDJAHED Zineb** qui a accepté de présider le jury de ce mémoire. Nous remercions également **Pr. MEDOURI Asma** d'avoir accepté de se joindre à ce jury comme examinatrice.*

Nous adressons nos sincère remerciements à tous les professeurs qui par leurs conseils et leurs efforts durant tous les années passées nous sommes là, vraiment un grand remerciement pour leurs qualité d'enseignement qui nous a été dispensé.

Enfin, nous espérons que ce travail donnera satisfaction au jury et fera honneur à notre département de biologie moléculaire et cellulaire.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

À tous ce qui me sont chers :

*À la lumière de mes jours, la source de mes efforts, ma vie et mon bonheur : **Maman** qui j'adore.*

*À mes chères sœurs et particulièrement **Rima** qui m'a aidé ou encouragé tout au long de mes études.*

*Merci à mon fiancé **Mizou**, pour, son amour et son soutien.*

Tu as toujours su m'encourager à poursuivre mes rêves et m'aider à les accomplir. Je n'en serais pas là aujourd'hui sans ton soutien.

*Je ne peux clôturer cette dédicace sans adresser à et mon binôme **Ahlam** un grand remerciement pour sa ténacité durant les bons et parfois durs Moments qu'on a passés ensemble
J'ai le grand plaisir de présenter mes remerciements à toutes les personnes qui ont participé et qui m'ont aidé à réaliser cette recherche.*

À tous mes amis

*Et surtout mon amie **Icherak***

À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à me remonter le moral et me soutenir dans les moments difficiles.

Merci d'être toujours là pour moi.

Nouzha

Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail accompagné d'un profond amour :

A ma très chère mère, qui me donne toujours l'espoir de vivre, qui n'a jamais cessé de prier pour moi, qui a été toujours à mes côtés et m'a toujours soutenu tout au long de ces longues années d'études.

A mon cher père pour ses encouragements, son soutien, surtout pour son amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études.

*A mes frères **Islam, Ramzi** et mes sœurs **Fatine, Hanine, Hana**.*

A toutes les personnes de ma grande famille

A tous mes amis

*Et surtout ma meilleure amie **Meriem**,*

Merci de votre présence, soutien et de m'avoir encouragée à aller plus loin.

Et mes chers collègues,

Et toutes les personnes qui m'aiment, pour tout leur amour, leur soutien, leur encouragement, leur assistance et leur présence dans ma vie.

Et tout qui m'aide et compulse ce modeste travail.

Et enfin, je remercie mon

*binôme, **Nouzha**, qui a contribué à la réalisation de ce modeste travail.*

Ahlam

Résumé

Les aberrations dans l'expression et la fonction de glycane et la lectine représentent l'une des premières caractéristiques du cancer. Parmi les Gals, une famille conservée de lectines β -galactoside-liant, le rôle de Gal-9 dans les interactions immuno-tumorales est bien établi, bien que son effet sur le comportement des cellules cancéreuses reste incertain. L'objectif de cette synthèse était, dans un premier temps, de déterminer l'expression et les fonctions de Gal-9 dans le cancer. Dans un deuxième temps, de résumer les modèles d'expression ciblés de la Gal-9 dans une variété de tumeurs malignes. Plus précisément, présenter les applications thérapeutiques de Gal-9 dans la cancérologie. Des études ont montré des contradictions concernant la fonction Gal-9 dans la formation, la croissance et la progression des tumeurs en fonction de la localisation à la fois l'espèce extracellulaire et intracellulaire pour réguler diverses voies biologiques. Elle peut être trouvée sur la surface cellulaire, dans le cytoplasme et le noyau, et sécrétée dans l'espèce extracellulaire. L'augmentation de la sécrétion de Gal-9 en raison de chimiothérapie pour un meilleur pronostic. A l'élaboration de nouvelles stratégies visant à cibler ces molécules afin de surmonter l'immunosuppression associée au cancer, de freiner la croissance tumorale et de prévenir les métastases dans d'autres types de cancer.

Mot clés : Galectines, Galectine-9, biomarqueurs, cancer, apoptose, immunit

Abstract

Aberrations in glycan expression and function and lectin represent one of the first features of cancer. Among Gals, a conserved family of lectins β -galactoside-binding, the role of Gal-9 in immuno-tumor interactions is well established, although its effect on cancer cell behavior remains uncertain. The first objective of this synthesis was to determine the expression and functions of Gal-9 in cancer. Secondly, to summarize the targeted expression patterns of Gal-9 in a variety of malignant tumors. Specifically, present the therapeutic applications of Gal-9 in cancer. Studies have shown contradictory regarding Gal-9 function in tumor formation, growth and progression depending on the location of both the extracellular and intracellular species to regulate various biological pathways. It can be found on the cell surface, in the cytoplasm and nucleus, and secreted in the extracellular species. The increase in the secretion of Gal-9 due to chemotherapy for better prognosis. Developing new strategies to target these molecules in order to overcome cancer associated immunosuppression curb tumor growth and prevent metastases in other types of cancer.

Keys word: Galectin, Galectin-9, biomarker, cancer, apoptosis, immunity.

ملخص:

تمثل الانحرافات في تعبير ووظيفة الغليكانو الليكتين إحدى السمات المميزة للسرطان. بين الجالكتين، وهي عائلة محفوظة من الليكتينات المرتبطة ب-galactoside، فإن دور الجالكتين-9 في تفاعلات الورم المناعي راسخ، على الرغم من أن تأثيره على سلوك الخلايا السرطانية لا يزال غير واضح. كان الهدف من هذا التوليف، في البداية، تحديد تعبير ووظائف الجالكتين-9 في السرطان. ثانيًا، تلخيص أنماط التعبير المستهدفة لـ الجالكتين-9 في مجموعة متنوعة من الأورام الخبيثة. وبشكل أكثر دقة، عرضت التطبيقات العلاجية للجالكتين-9 في علاج الأورام. أظهرت الدراسات نتائج متضاربة فيما يتعلق بوظيفة الجالكتين-9 في تكوين الورم ونموه وتطوره اعتمادًا على توطين الأنواع خارج الخلية وداخل الخلايا لتنظيم المسارات البيولوجية المختلفة. يمكن العثور عليه على سطح الخلية، في السيتوبلازم والنواة، ويفرز خارج الخلية. زيادة إفراز الجالكتين-9 بسبب العلاج الكيميائي لتحسين التشخيص. لتطوير استراتيجيات جديدة لاستهداف هذه الجزيئات للتغلب على كبح المناعة المرتبط بالسرطان، وإبطاء نمو الورم، ومنع النفاذ في أنواع أخرى من السرطان.

Sommaire

Liste des figures	i
Liste des tableaux.....	ii
Liste des abréviations.....	iii
Introduction	1
Chapitre I : Famille des galectines	
I.1. Généralités	2
I.2. Historique	3
I.3. Classification	3
I.4. Structure	4
I.5. Expression et distribution.....	5
I.6. Fonctions.....	8
Chapitre II : Galectine-9	
II.1. Introduction	14
II.2. Caractéristiques du gène et de la protéine	14
II.3. Structure	14
II.4. Expression, distribution et localisation.....	15
II.5. Fonction.....	17
II.6. Signalisation Gal-9/ Tim-3.....	21
Chapitre III. Galectine-9 et Cancer	
III.1. Introduction.....	23
III.2. Expression et rôle dans l'expression tumoraux	23
III.3. Stratégies pour bloquer la liaison Gal-9–Ligand en tant que nouvelles thérapies anticancéreuses.....	27
Conclusion.....	30
Références bibliographiques.....	31

Liste des Figures

Fig. 1. Illustration de l'implication des Gals secrétées dans l'interaction hôte-hôte glycane et hôte-glycane microbien.....	2
Fig. 2. Classification des Gals : Schématisation des trois classes de Gals: prototypes, chimérique et répétitions en tandem.....	4
Fig. 3. (A) Famille de Gal des protéines de liaison β -galactoside. (B) CRD de Gal est composé de six (S1–S6) et cinq brins feuilles- β (F1–F5) anti-parallèles orientées dans un pli de forme “jelly-roll”. (C) Brins et acides aminés nécessaires à la liaison du ligand (rouge), sont codés par les locus LGALS avec une structure et une orientation d'exon conservées.....	5
Fig. 4. Classification des Gals. : Schématisation des trois classes de Gals: prototypes, chimérique et répétitions en tandem.....	6
Fig. 5. Divers partenaires de liaison intracellulaire de certaines Gals.....	8
Fig. 6. Fonctions des Gals dans le cancer.....	10
Fig. 7. Gal-9 est associée à l'apoptose, à l'adhérence, à la migration, à la croissance tumorale, à l'invasion et aux métastases pendant le développement du cancer.....	16
Fig. 8. Fonctions physiologiques de Gal.....	18
Fig. 9. Résumé graphique des rôles des Gals dans la fonction des cellules endothéliales et la d'angiogenèse.....	19
Fig. 10. Effets de la gal-9 sur les cellules du système immunitaire.....	21
Fig. 11. Partenaires de liaison de Gal-9. Gal-9 se lie à plusieurs récepteurs à la surface des cellules. La liaison de Gal-9 à Tim-3 induit T.....	22
Fig. 12. Différente expression de Gal-9 dans divers types des cancers humain.....	27

Liste des Tableaux

Tableau 1: Distribution prédominante des Gals.....	6
Tableau 2: Fonctions biologiques sélectionnées attribuées à différents membres de famille des Gals.....	12
Tableau 3: Expression de Gal-9 dans divers systèmes d'organes prostate, glande salivaire, peau, testicule et glande thyroïde.....	16
Tableau 4: Cibler les axes des ligands Gal-9 dans les thérapies combinées actuellement en essais cliniques	27

Liste des Abréviations

Gal: Galectin.

CRD: Carbohydrate Recognition Domain.

C- CRD: C Terminal Carbohydrate Recognition Domain.

CBS: Carbohydrate Binding Site.

cNAc: N-acétyllactosamine.

ECM: Matrice Extracellulaire.

GAL-9: Galectin -9.

MCP: Monocyte Chemo-attractant Protein.

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin.

N-Ras: Rat sarcoma viral oncogene homolog.

NK: Natural Killer.

N-CRD: N-Terminal Carbohydrate recognition domain.

VEGF2: Vascular Endothelial Growth Factor 2.

VPH: Virus du Papillome Humain.

Wnt: Wingless-related MMTV Integration site.

Introduction

La glycobiologie est l'étude de la structure et la fonction des glycanes (glucides, saccharides ou sucres simples). Comme elles s'expriment principalement sur toutes les surfaces cellulaires eucaryotes et procaryotes, les glycanes jouent un rôle central dans les interactions cellule-cellule et cellule-pathogène. Les protéines liant la glycane sont impliquées à tous les stades de l'immunité, l'inflammation et l'initiation à la résolution. Chez l'homme, plus de 80 protéines liant la glycane ont été décrites et appartiennent à une douzaine de familles structurales, chacune ayant un domaine de reconnaissance des glucides (CRD) conservé (Golden-Mason et Rosen, 2017). Les lectines sont des protéines bioactives naturelles et des glycoprotéines ayant la capacité de lier spécifiquement les sucres. En raison de sa spécificité de fixation des glucides, les lectines sont, également, utilisées pour délivrer des médicaments sur le site d'action. De nombreux rapports ont montré les caractéristiques particulières des lectines végétales et animales comme molécules de reconnaissance dans les interactions cellule-molécule et cellule-cellule dans divers systèmes biologiques. En outre, Elles jouent un rôle important dans l'élucidation des processus biologiques, du système de diagnostic clinique et la structure des glucides (Mishra *et al.*, 2019). Les galectines (Gals) sont la classe de lectines la plus largement exprimée dans tous les organismes. En liant les glucides par l'intermédiaire de leurs moitiés de sucre, ils forment des réseaux de signalisation et d'adhésion impliqués dans un large éventail de réponses cellulaires, y compris la communication cellulaire, l'activation, l'adhésion, la migration et l'apoptose (Chetryet *et al.*, 2022). Elles ont aussi la capacité de se fixer à la surface des cellules cancéreuses pour former des treillis qui modulent l'expression des récepteurs des facteurs de croissance ou de facteurs qui induisent la motilité cellulaire (Cedeno-Laurent *et al.*, 2012). Par conséquent, ces protéines facilitent l'évasion immunitaire des tumeurs et augmentent les propriétés invasives des cellules cancéreuses (Labrie *et al.*, 2014)

La galectine-9 (Gal-9) est une galectine de type répétition en tandem qui a été évaluée comme agent thérapeutique potentiel pour diverses maladies qui régulent le système immunitaire de l'hôte. (Tadokoro *et al.*, 2017). Gal-9 est impliquée dans la régulation immunitaire et la pathogenèse des tumeurs, et affecte le pronostic de divers types de cancer (Lv *et al.*, 2023). Cependant, jusqu'à présent, la plupart des études se sont concentrées sur la galectine-1 et la galectine-3, et nous en savons très peu sur les autres Gals, en particulier celles récemment découvertes, comme la Gal-9. L'objectif de cette synthèse était, dans un premier temps, de déterminer l'expression et les fonctions de Gal-9 dans le cancer. Dans un deuxième temps, de résumer les modèles d'expression ciblés de la Gal-9 dans une variété de tumeurs malignes. Plus précisément, présenter les applications thérapeutiques de Gal-9 dans la cancérologie (Fernandes de Araujo, 2018).

Chapitre I

Famille des galectines

I. FAMILLE DES GALECTINES

I.1. Généralités

Les Gals sont des petites protéines solubles de faible masse moléculaire entre 14 et 39 k Da (Chaudhary et al., 2022) faisant partie d'une famille de lectines animales ayant une affinité pour les β -galactosides (Ayona et al., 2020). Cette liaison à ces sucres, qui sont des glucides contenant un galactose, se fait par l'intermédiaire de leur CRD (Fernandes de Araujo, 2018). Les Gals sont principalement situées au niveau intracellulaire, mais peuvent également être sécrétées à l'extérieur des cellules (Xu et al., 2021). Elles sont synthétisées sur des ribosomes libres dans le cytosol, où elles régulent les événements intracellulaires en participant aux interactions protéine-protéine. Par la suite, elles peuvent soit être transloquées vers le noyau, où elles participent à la stabilisation des interactions ADN-protéine pour favoriser la transcription, soit sécrétées dans la matrice extracellulaire (ECM). À la surface des cellules, les Gals se localisent principalement sur les radeaux lipidiques, ce qui leur fournit une plate-forme pour se lier aux récepteurs glycanes de surface cellulaire ou aux ligands de la MEC (Moar et Tandon, 2021). Elles ont été impliquées dans un large éventail de processus biologiques, tels que les réponses inflammatoires, la signalisation intracellulaire, les métastases tumorales, l'adhésion, la migration cellulaire, différenciation, transcription génique, épissage d'ARN, cycle cellulaire et apoptose (Laderach et Compagno, 2021). Les Gals sont considérées comme des régulateurs négatifs de la réponse anti-tumorale en induisant la mort des cellules immunitaires, créant ainsi une immunosuppression locale et systémique (Fernandes de Araujo, 2018). Leur intérêt comme voies thérapeutiques dans ces processus est grandissant (Damien, 2021).

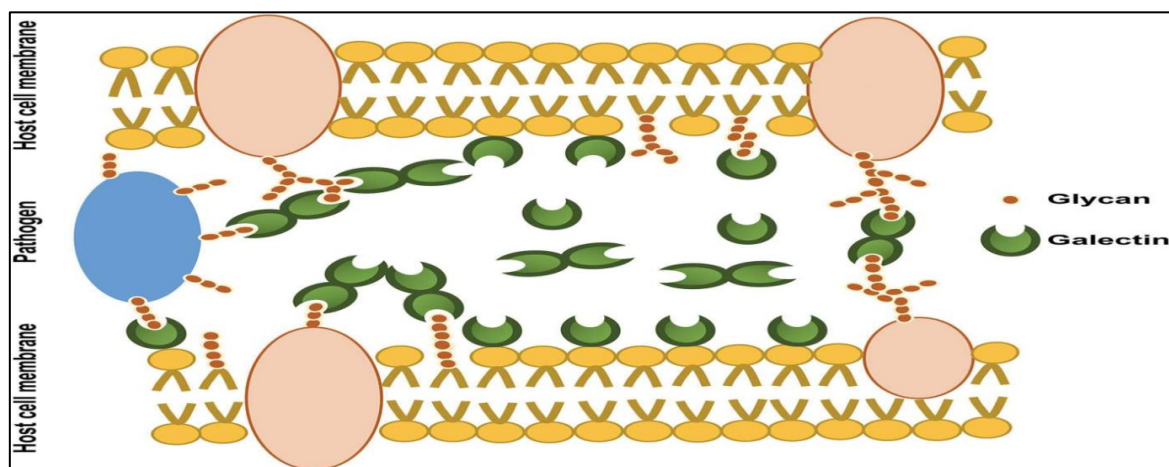


Fig. 1. Illustration de l'implication des Gals sécrétées dans l'interaction hôte-hôte glycane et hôte-glycane microbien (Ayona et al., 2020).

I.2. Historique

Les Gals, caractérisées pour la première fois au milieu des années 1970, étaient initialement appelées lectines de type S en raison de leur dépendance aux sulfhydryles, présence de résidus de cystéine libres et solubilité, ainsi que séquence primaire partagée en 1976, des lectines de liaison aux β -galactosides similaires ont été isolées à partir de muscle de poulet et d'extraits de cœur et de poumon de veau (~15 kDa; maintenant désignée Gal-1) (Cummings et *al.*, 2022). Au début des années 1980, une protéine de 35 kDa appelée CBP35 qui se liait également aux β -galactosides a été identifiée dans des fibroblastes de souris. Ensuite, ces protéines ont été définies comme des Gals en 1994 (Liu et *al.*, 2023). Par soucis de normalisation de la nomenclature, la première Gal découverte (électrolectine) fut finalement nommée Gal-1. Son homologue le plus proche fut nommé Gal-2, pour finalement rattacher à ce groupe les Gals-3 et -4. Les autres membres de cette famille furent ensuite numérotés consécutivement par ordre de découverte jusqu'à un total actuel de 16 galectines, dont 12 retrouvées chez l'homme (Verkerke et *al.*, 2022). Elles ont été découvertes sur la base de leur activité de liaison aux galactosides, dans une quête pour trouver des protéines qui décodent les glycanes complexes de surface cellulaire (Moar et Tandon, 2021).

I.3. Classification

Jusqu'à aujourd'hui, 16 Gals (gals-1 à -16) ont été caractérisées et 12 d'entre elles sont exprimées chez l'humain (Verkerke et *al.*, 2022). Les Gals-5 et -6 sont uniquement exprimées chez le rat et la souris, respectivement, alors que les Gals-11 et -15 sont, exclusivement, retrouvées chez les ruminants (Labrie, 2016). Sur la base de leur structure tertiaire, les Gals sont divisées en 3 groupes (1) : Le 1er groupe qui sont les prototypes (Gals 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 15, 16) contient un seul CRD (existe sous forme de monomère ou dimère), le 2ème groupe qui sont les répétitions en tandem (Gals 4, 6, 8, 9, 12) contient deux CRD reliés par un pont de 70 acides aminés et le 3ème groupe (Gal-3) est chimérique avec un CRD relié à une région non lectine (Damien, 2022). Un autre système de classification a été proposé en 2004 et est basé sur une analyse phylogénétique de la famille des Gals, tenant ainsi compte de l'histoire évolutive et des relations entre les membres de la famille. À travers des comparaisons de séquences de gènes de Gals, la construction d'arbres phylogénétiques et l'analyse de l'organisation des exon-intron, *Houzelstein* et son équipe ont découvert que tous les CRD trouvés dans les Gals vertébrées sont codés par trois exons et que le deuxième exon, responsable du codage des acides aminés du site de liaison des glucides, a deux sous-types distincts, distingués selon la position de l'intron 3', sur le brin β F3 ou F4 (Fernandes de Araujo, 2018).

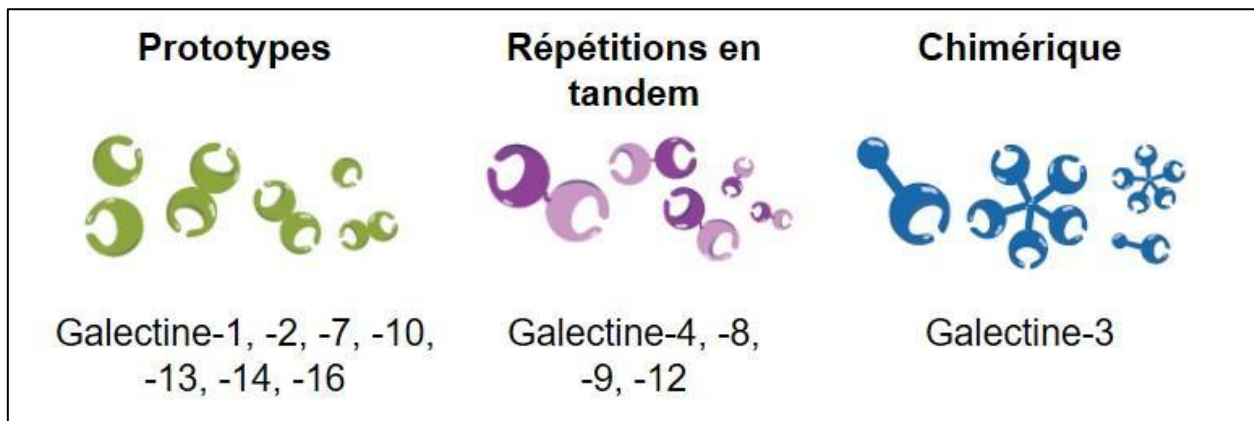


Fig. 2. Classification des Gals. : Schématisation des trois classes de Gals: prototypes, chimérique et répétitions en tandem (Labrie, 2016)

I.4. Structure

Gals ont été identifiées dans une large variété de métazoaires. Elles partagent une homologie au niveau de la structure primaire de leur CRD. Ces domaines sont constitués d'environ 130 acides aminés, dont 8 sont invariants et une douzaine fortement conservée (Fernandes de Araujo, 2018). L'identité de séquence entre les CRDs des Gals varie de 20 à 50% en fonction de l'espèce. Les CRDs ont des modalités de repliement communes qui aboutissent à une structure en sandwich incurvé avec deux feuillets β qui se font face : le feuillet F convexe et le feuillet S concave. Dans une incurvation du feuillet S du CRD se trouve la « poche à sucre » (CBS, carbohydrate binding site) (Valentin, 2020). Leur CRD permet de se lier à des molécules glycosylées qui contiennent des résidus de sucres composés de N-acétyllactosamine (LacNAc). Les Gals se lient donc à des molécules glycosylées contenant des N- ou O-glycans (Labrie, 2016). Dans les protéines dimères, telles que les Gals-1, -2 et -7, les sous-unités sont liées par un double axe de rotation perpendiculaire au plan des feuillets β . Les sites de liaison aux glycanes dans le CRD sont situés aux extrémités opposées du dimère, sauf que l'orientation des sous-unités dans le dimère de Gal-7 diffère des autres dimères canoniques de Gal. La structure compacte du CRD explique en partie la résistance aux protéases du CRD de la Gal et le degré élevé de conservation et d'exigence 130acides aminés du CRD (Cummings et *al.*, 2022).

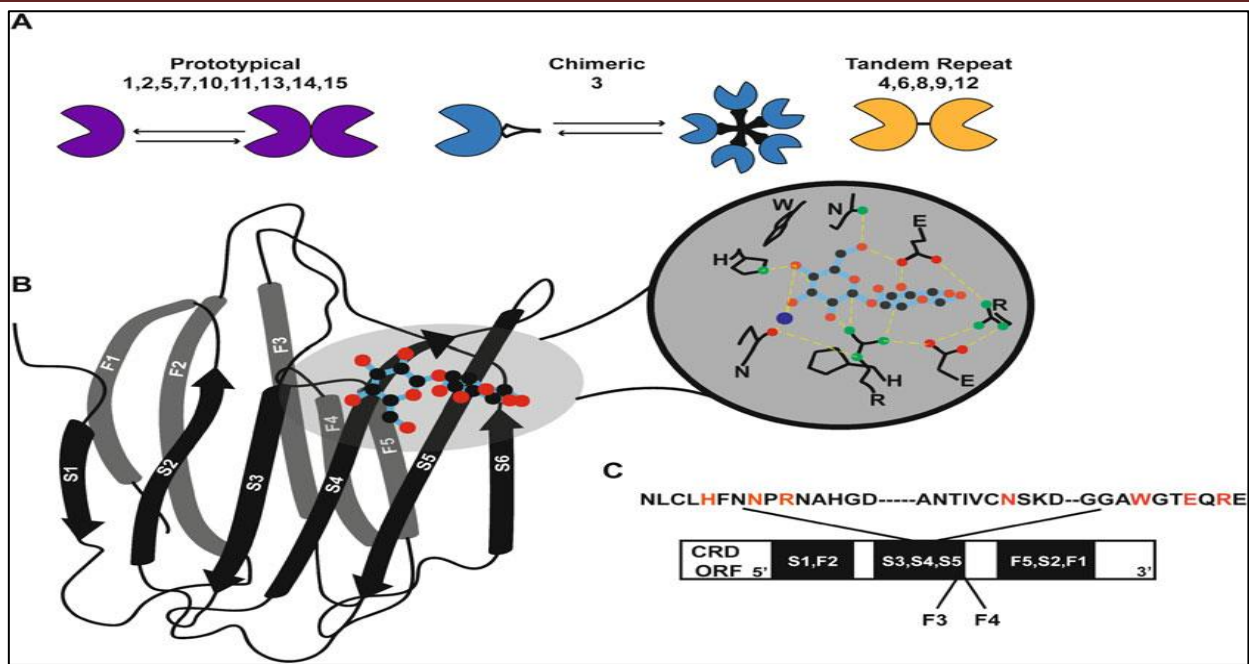


Fig. 3. (A) Famille de Gal des protéines de liaison β -galactoside. (B) Le CRD de Gal est composé de six (S1–S6) et cinq brins feuilles- β (F1–F5) antiparallèles orientées dans un pli de forme “jelly-roll”. (C) Les brins et les acides aminés nécessaires à la liaison du ligand (rouge), sont codés par les locus *LGALS* avec une structure et une orientation d’exon conservées (Verkerke *et al.*, 2022).

I.5. Expression et distribution

L’abondance et la diversité des fonctions exercées par les Gals s’explique en partie par leur présence dans des compartiments cellulaires très diverses (Fig. 4). Il est possible de distinguer trois grands types de localisations sub-cellulaires des Gals : 1) les localisations intra-cellulaires avec présence des Gals dans le cytoplasme ou dans le noyau ; 2) la localisation sur la surface externe de la membrane plasmique qui résulte généralement d’une interaction avec les polysaccharides de la surface cellulaire portés par des glycoprotéines ou des glycolipides (l’ensemble de ces polysaccharides formant le « glycocalix ») ; 3) enfin la présence possible des Gals dans le milieu extracellulaire (Valentin, 2020). Chez les vertébrés, les Gals sont présentes dans une variété de tissus et dans presque tous les types de cellules. L’expression des Gals va de la peau au placenta, y compris les lignées cellulaires établies et les cellules tumorales (Fernandes de Araujo, 2018). Chaque type de cellule exprime au moins un type de Gals et parfois ils peuvent même représenter jusqu’à 1% de la protéine totale dans une cellule (Moar et Tandon, 2021). Les Gals-1 et -3 sont celles qui semblent avoir la plus grande distribution tissulaire. On retrouve laGal-1 dans les cellules épithéliales et le stroma, incluant les fibroblastes et les cellules endothéliales, de la majorité des tissus. La Gal-3 se retrouve aussi dans les cellules épithéliales et le stroma de plusieurs organes

(Labrie, 2016). Les Gals4, 6, et9 sont exprimées dans les épithéliums, et les cellules immunitaires, les Gals 5,10, 14 sont détectées dans différentes populations cellulaires (Lv et *al.*, 2022). La Gal-7 est largement exprimée dans les cellules épithéliales normales, principalement, dans l'épithélium pavimenteux stratifié, et elle est considérée comme un marqueur de différenciation épithéliale (Fernandes de Araujo, 2018). Tandis que lesGals11, 14, 15 et 16 n'ont été signalées que chez des mammifères non humains comme les moutons et les chèvres (Moar et Tandon., 2021).

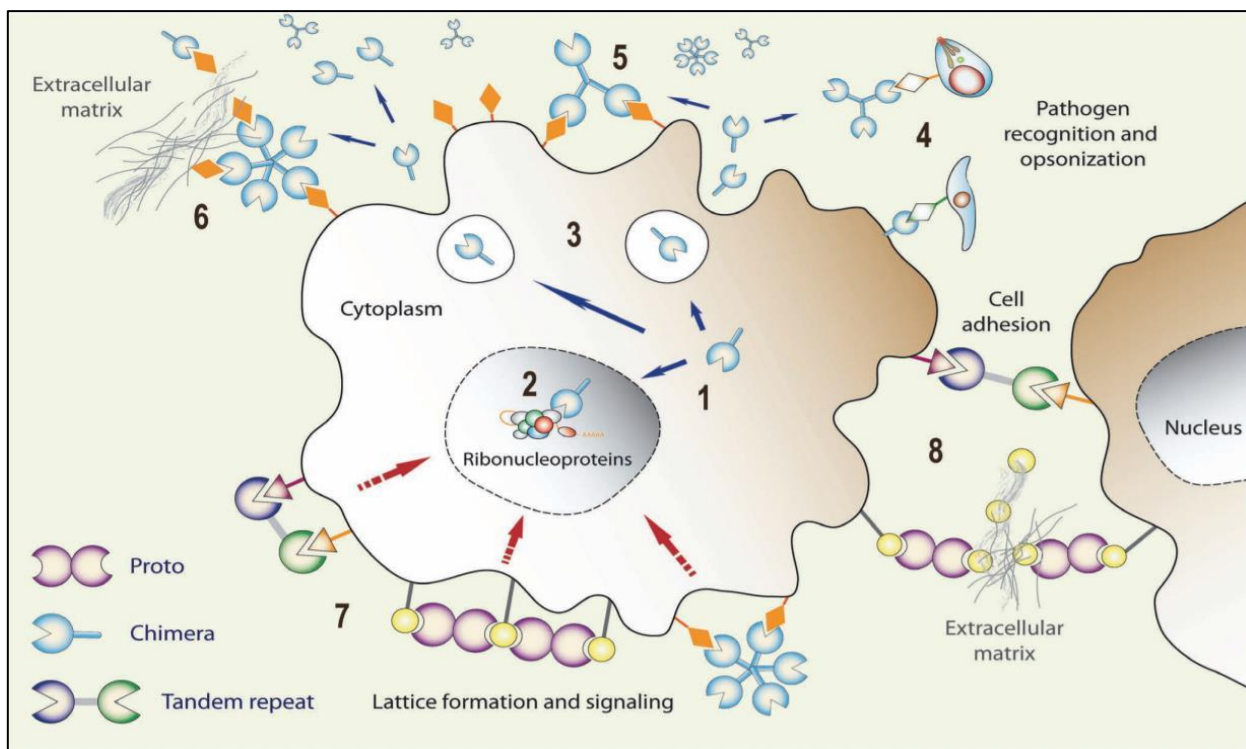


Fig. 4. Classification des Gals: Schématisation des trois classes de Gals : prototypes, chimérique et répétitions en tandem (Valentin, 2020).

Tableau 1: Distribution prédominante des Gals (Fernandes de Araujo, 2018).

Galectines	Distribution
Gal-1	La plupart des tissus : squelettique, musculaire, cardiaque, placentaire, lymphatique, etc.
Gal-2,-4,-6	Tractus gastro-intestinal.
Gal-3	Macrophages, épithélium, tractus reproductif.
Gal-5	Blastocyste à l'implantation, réticulocytes, érythrocytes.
Gal-7	Épithélium.
Gal-8	Foie, rein, muscle cardiaque, poumon, cerveau, cerveau, côlon.

Gal-9	Éosinophiles, monocytes, macrophages, nævus mélanocytiques, tractus gastro-intestinal.
Gal-10	Eosinophiles, basophiles.
Gal-12	Adipocytes, cellules myéloïdes.
Gal-13,-14,-16	Placenta.

I.6. Fonctions

Les membres de famille des Gals présentent une diversification fonctionnelle frappante qui va des rôles clés dans le développement précoce, la régénération des tissus et le cancer à l'homéostasie immunitaire et aux fonctions de reconnaissance/effecteur contre les agents pathogènes potentiels (Cumming et *al.*, 2022). De plus, l'expression des Gals est souvent modulée dans les cellules cancéreuses, influençant la croissance tumorale, la sensibilité à l'apoptose, l'angiogenèse et le potentiel invasif des cellules cancéreuses. C'est pour ces raisons que plusieurs groupes de recherche sont intéressés à l'expression et à la fonction des Gals dans le cancer (Labrie, 2016). Les fonctions biologiques des Gals peuvent varier en fonction de nombreux facteurs, tels que le site, le temps, le stade de développement, la présence d'agrégats divalents ou multivalents, la disponibilité de ligands appropriés, etc...(Fernandes de Araujo, 2018).

I.6.1. Galectines nucléaires et cytoplasmiques

Les Gals sont présentes principalement dans le cytoplasme, mais aussi dans le noyau, où elles peuvent être trouvées sous certaines conditions. Dans le cytosol, elles agissent souvent indépendamment de leur activité de liaison aux glucides, en s'engageant dans des interactions protéine-protéine (Fernandes de Araujo, 2018), en se liant à une grande diversité de ligands cytoplasmiques, en participant aux voies de signalisation intracellulaire et en régulant les événements cytosoliques et nucléaires (Verkerke et *al.*, 2022), les protéines nucléo cytoplasmiques peuvent également être modifiées par des glucides fractions (par exemple, O-GlcNAc). Cependant, ces modifications sont médiocres substrats pour la liaison de la Gal car elles ne se sont pas avérées contenir LacNAc (Verkerke et *al.*, 2022). Par exemple, la Gal-3 cytosolique peut se lier à la β -caténine, une protéine impliquée dans la régulation de l'adhésion cellulaire et de la transcription des gènes, pour faciliter la régulation de la voie de signalisation Wnt, qui régule des aspects essentiels du sort cellulaire, de la polarité cellulaire, de la migration cellulaire et de l'organogenèse au cours du développement embryonnaire (Fernandes de Araujo, 2018).

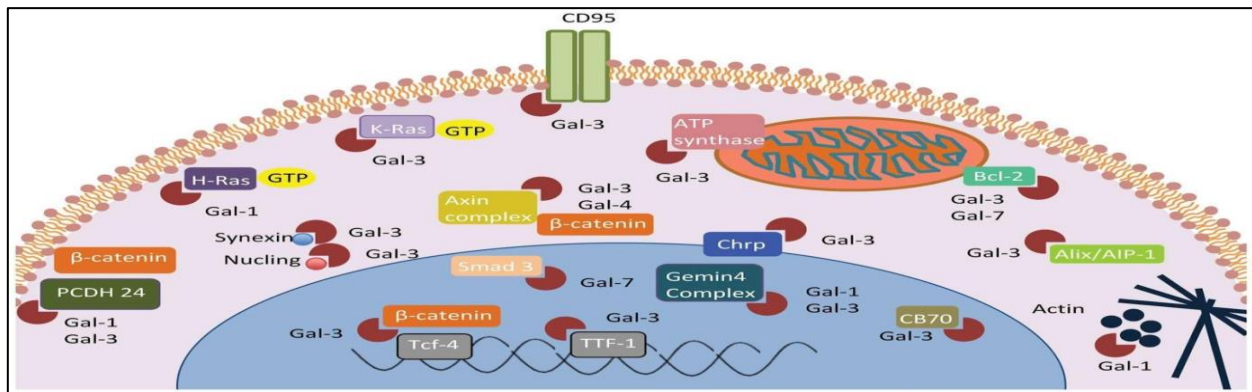


Fig. 5. Divers partenaires de liaison intracellulaire de certaines Gals (Fernandes de Araujo, 2018).

I.6.2. Signalisation intracellulaire: prolifération et apoptose

Parmi toutes les molécules qui participent à la régulation de la mort cellulaire, les Gals sont considérées comme exceptionnelles en raison de leur capacité à moduler la machinerie de la mort cellulaire à partir des compartiments extracellulaire et intracellulaire (Fernandes de Araujo, 2018). Dans certaines cellules, la signalisation apoptotique peut fonctionner par la régulation à la baisse de Bcl-2 et l'activation des caspases. Les interactions de la Gal-9 avec Tim-3 sur les cellules Th1 peuvent induire leur apoptose. De plus, certaines Gals, telles que les Gals-1, -2 et -4, peuvent également induire une exposition à la phosphatidylsérine de surface cellulaire indépendamment des événements apoptotiques (Cummings et *al.*, 2022).

Les premières études de GAL-3 ont révélé qu'elle était régulée à la hausse dans les cellules T infectées par le virus de la leucémie des cellules T humaines (HTLV) et que sa surexpression était suffisante pour favoriser la prolifération et conférer une résistance à l'apoptose (Verkerke et *al.*, 2022). De plus, la Gal-3 endogène joue un rôle dans la régulation de la croissance et de la prolifération cellulaire. Des études ont démontré qu'un certain type de cellules cancéreuses du sein humain présentait une réduction de la prolifération cellulaire après transfection avec une séquence anti-sens de la Gal-3; dans d'autres études, l'inhibition de l'expression de la Gal-3 dans les lymphocytes T a rendu les cellules moins sensibles aux stimuli mitogènes, ce qui suggère une implication de la Gal-3 dans la prolifération des cellules T activées (Fernandes de Araujo, 2018 ; Verkerke et *al.*, 2022).

I.6.3. Rôle dans le cancer

Le cancer est l'une des conditions pathologiques qui altèrent l'expression des Gals et ces altérations pourraient contribuer à des traits communs du cancer tels que la transformation néoplasique, la résistance à l'apoptose, l'angiogenèse et les métastases tumorales (Fernandes de Araujo, 2018). Il est maintenant bien établi que l'expression des Gals est très souvent dérégulée dans les cellules cancéreuses. Il n'est pas rare d'observer la répression ou la surexpression de certaines Gals ou encore d'observer une variation de leur distribution intracellulaire ou tissulaire. Cette dérégulation peut influencer positivement ou négativement la progression tumorale (Labrie, 2016). Des études utilisant des lignées cellulaires knock-out Gal-1 et des souris ont montré que l'expression de la Gal-1 dans l'endothélium des cellules tumorales est essentielle pour l'angiogenèse tumorale, basée sur la liaison de la Gal-1 aux N-glycanes complexes sur le récepteur 2 du VEGF (VEGFR2), et activation de la signalisation de type VEGF. Ainsi, les Gals jouent un rôle important dans la progression tumorale et les métastases par des effets indirects dans la régulation des réponses immunitaires tumorales et des effets directs dans l'angiogenèse tumorale (Cummins et *al.*, 2022).

En revanche, la Gal-1 pro apoptotique joue un rôle indirect dans le cancer, en se liant aux récepteurs de surface des cellules T et en favorisant la création d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur (Fernandes de Araujo, 2018). Il a également été démontré que la Gal-2 circulante interagit avec les cellules endothéliales vasculaires qui induit la sécrétion endothéliale de cytokines G-CSF, IL-6, GRO α et MCP-1 favorisant les métastases (Negedu et *al.*, 2023). Travail supplémentaire dans le sein cellules de carcinome a démontré que Gal-3 est en partie responsable pour le commutateur isoforme et l'activation constitutive résultante de N-Ras à K-Ras. Conformément à cette constatation et également à un rôle de Gal-3 extracellulaire dans le microenvironnement tumoral, les souris nulles Gal-3 ne supportent pas la croissance des tumeurs pulmonaires par xénogreffe (Verkerke et *al.*, 2022).

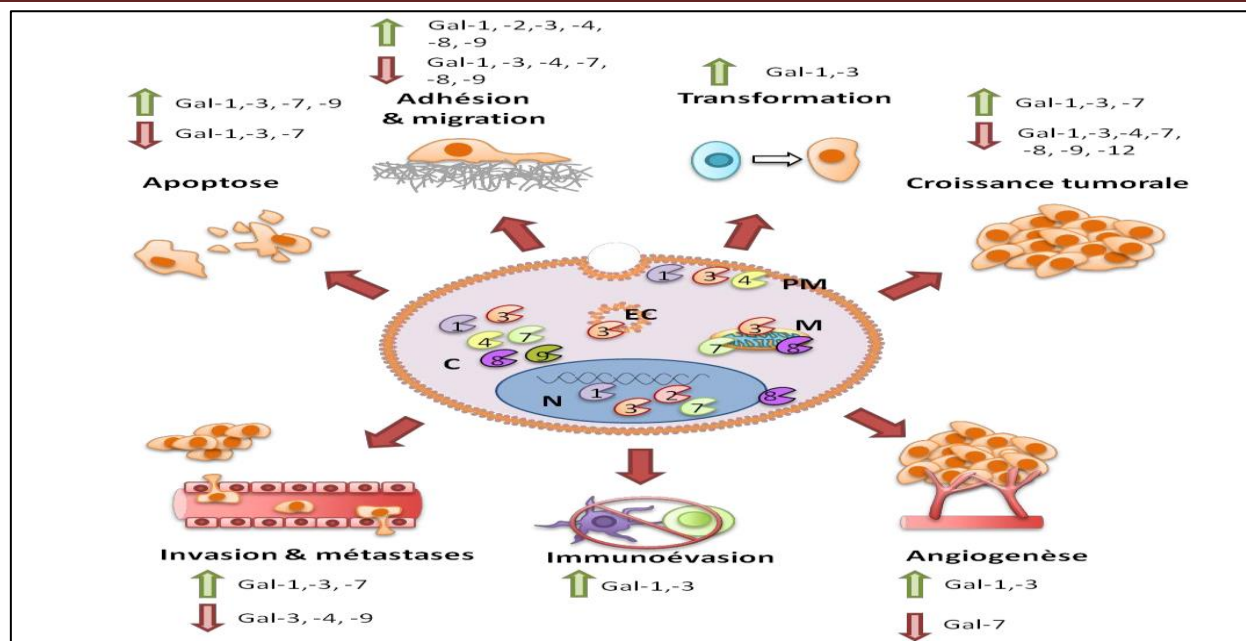


Fig. 6. Fonctions des Gals dans le cancer (Labrie, 2016).

I.6.4. Rôle dans l'infection

Les Gals peuvent également reconnaître les glycanes exogènes et les fragments apparentés à la surface des pathogènes microbiens et des parasites, et fonctionnent non seulement comme récepteurs de reconnaissance de formes, mais aussi comme facteurs effecteurs, en inhibant directement l'adhésion et/ou l'entrée dans la cellule hôte, ou en tuant directement, favorisant la phagocytose du pathogène potentiel (Cummings et *al.*, 2022). Bien que cela a été principalement étudiée chez des souris knock-out pour la Gal-3, des études démontrant l'implication d'autres Gals ont commencé à émerger et démontrer que différentes Gals sont impliquées dans la défense de l'hôte bactéries, virus, champignons et parasites (Laderach et Comppagno, 2021). La Gal-1 se lie directement au virus de la dengue et inhibe l'adhésion virale et l'internalisation dans les cellules hôtes. De même, les Gals de poisson zèbre Drgal1-L2 et Drgal3-L1 interagissent directement avec l'enveloppe glycosylée du virus de la nécrose hématopoïétique infectieuse et avec les glycanes à la surface des cellules épithéliales, réduisant considérablement l'adhésion virale (Cummings et *al.*, 2022).

I.6.5. Rôles dans la réponse inflammatoire

Les Gals sont importantes en tant que régulateurs des réponses immunitaires et inflammatoires. Elles sont exprimées par certain nombre de cellules immunitaires et inflammatoires différentes. De plus, les Gals peuvent favoriser des réponses pro- ou anti-inflammatoires, selon le stimulus inflammatoire, le microenvironnement et la cellule cible (Cummings et *al.*, 2022). Une revue récente de *Sanjurjo et al.* a proposé le concept de « galectokines » faisant référence à des hétérodimères formés entre Gals et des cytokines qui peuvent soit servir de mécanisme pour stimuler ou inhiber le recrutement et la fonctionnalité spécifique des cellules immunitaires (Abo Mansour et *al.*, 2022). Il existe plusieurs rapports sur effets immunosuppresseurs résultant d'altérations fonctionnelles DC par les Gals extracellulaires. Par exemple, Gal-1 extracellulaire se lie CD69 à la surface des DC, bloquant la différenciation Th17 et générant des DC immunotolérantes (Xu et *al.*, 2021). Certains des principales fonctions attribuées à Gals au cours de l'inflammation la réponse influence la capacité de l'immunité innée cellules pour répondre aux gradients chimiotactiques, migrer à travers l'endothélium, synthétisent et libèrent des cytokines pro- ou anti-inflammatoires, et reconnaissent, engloutissent et tuent pathogènes et/ou cellules endommagées (Abo Mansour et *al.*, 2022). Gal-3 extracellulaire a été identifié comme cellules NK et libération d'IFN γ . La liaison de Gal-3 à NKp30 entraîne l'inhibition de la lyse des cellules tumorales médiées par les NK in vitro et cellules malignes xénogreffes (Xu et *al.*, 2021). Les études actuelles suggèrent un ensemble complexe de fonctions pour la Gal-3 dans la régulation de nombreux aspects des réponses inflammatoires et son rôle en tant que médiateur pro-inflammatoire. Bien que, clairement complexes, il y a eu des développements passionnants reliant les Gals aux maladies inflammatoires chez l'homme (Cummings et *al.*, 2022).

Tableau2. Fonctions biologiques sélectionnées attribuées à différents membres de la famille des Gals (Chaudhary et *al.*, 2022).

Galectine	Fonctions individuelles
Gal-1	<p>Incite l'apoptose dans les lymphocytes T initiés</p> <p>Étouffe les réactions Th1 et Th17 insensibles.</p> <p>Ajoute au mouvement immuno-suppresseur des cellules administratives.</p> <p>Ajoute à l'actionnement électif des macrophages.</p> <p>Favorise le développement et la relocalisation des tumeurs.</p> <p>Avance la séparation des cellules musculaires.</p> <p>Améliore la récupération axonale.</p> <p>Favorise l'expansion des cellules neurales non développées.</p> <p>Ajoute à la jonction pré-ARNm Contrôle le travail plaquettaire.</p>
Gal-2	<p>Incite l'apoptose dans les lymphocytes T initiés Liens avec la lymphotoxine.</p>
Gal-3	<p>Contribuer à l'épissage pré-ARNm.</p> <p>Induit l'apoptose des lymphocytes T (extracellulaires) et protège les lymphocytes T.</p>
Gal-4	<p>S'intéresse à l'aménagement des pontons lipidiques.</p> <p>Stimule l'union de l'IL-6 par les cellules CD4+T. Profondément communiqué au milieu d'un mouvement de croissance.</p>
Gal-7	<p>Participe à la séparation des kératinocytes, Khunmod.</p> <p>Intercède les impacts apoptotiques maîtres de p63 dans les kératinocytes.</p> <p>Sur-communicé dans les cellules métastatiques de</p>

	lymphome de souris.
Gal-8	Ajuste la collaboration des intégrines avec le réseau extracellulaire. Améliore les propriétés de colle des neutrophiles. Étouffe le mouvement des cellules de croissance. Ajuste l'endocytose des récepteurs de surface cellulaire.
Gal-9	Ajuste la collaboration des intégrines avec le réseau extracellulaire. Améliore les propriétés adhésives de neutrophiles. Étouffe le mouvement des cellules de croissance. Ajuste l'endocytose des récepteurs de surface cellulaire Chimio-attractant des éosinophiles.
Gal-10	Joue un rôle important dans la fonction des cellules T régulatrices.
Gal-12	Provoque l'apoptose des adipocytes. Participe au contrôle du mouvement du cycle cellulaire. Participe à la séparation des adipocytes.

Chapitre II

GALECTINE-9

II. GALECTINE-9

II.1. Introduction

L'existence et les caractéristiques de la Gal-9 ont été étudiées depuis 1991 (Fujita et *al.*, 2017), elle a été identifiée pour la première fois en 1997 après isolement d'embryons murins (Lau et *al.*, 2022), et il s'est avéré qu'il s'agissait d'un auto-antigène lié au lymphome hodgkinien humain et d'un nouvel agent chimiotactique éosinophile produit par les cellules T (Liu et *al.*, 2023). A ce jour, la plupart des études se sont concentrées sur l'étude de la Gal-9 dans les processus inflammatoires ou infectieux (Cano et *al.*, 2019). La Gal-9 intracellulaire a également de multiples fonctions. Elle est impliquée dans trafic intracellulaire, adhésion et migration cellulaires, prolifération et apoptose (Chuan-xia et *al.*, 2020). Cependant, des études récentes ont mis l'accent sur les niveaux élevés de Gal-9 dans les maladies auto-immunes, les infections virales, l'invasion parasitaire, le cancer, l'insuffisance hépatique aiguë, la dermatite atopique, les maladies rénales, le diabète de type 2, les maladies coronariennes, l'athérosclérose et les troubles gynécologiques liés à l'infertilité bénigne (Ludger et *al.*, 2018). Bien que l'expression de la Gal-9 soit associée à un bon pronostic dans certains cancers, elle est associée à des résultats défavorables dans d'autres types de tumeurs (Lv et *al.*, 2022).

II.2. Caractéristiques du gène et de la protéine

La Gal-9 est codée par le gène LGALS9, localisé sur le bras long du chromosome 17 au locus 11.2 (17q11.2) (Moar et Tandon, 2021), donnant un produit d'une longueur de 355 acides aminés (Fujita et *al.*, 2017). Ainsi que deux gènes de type LGALS9 (LGALS9B et LGALS9C) sur le bras court du même chromosome à lieu 11.2 (17p11.2) (Lau et *al.*, 2022). La Gals-9 a une affinité spécifique pour le groupe lactosyle et deux CRDs différents mais homologues dans l'extrémité N-terminale et C-terminale (Lv et *al.*, 2022). Gal-9 subit un épissage post-transcriptionnel pour former de nombreuses variantes d'épissage (Moar et Tandon, 2021). Gal-9 peut former des réseaux multivalents en raison des différentes affinités de liaison aux oligosaccharides de ses deux CRDs. De plus, son long lien peptidique permet aux CRDs d'avoir une liberté de rotation, améliorant la multimérisation et la formation de réseaux (Lau et *al.*, 2022).

II.3. Structure

Gal-9 appartient aux Gals de type répétition en tandem de 34 à 39 kDa qui contient deux CRDs homologues séparés, à savoir CRD N-terminal (N-CRD) et CRD C-terminal (C-CRD). C'est

une protéine membranaire intégrale qui existe sous la forme de deux isoformes, une forme longue et une forme courte, qui diffèrent par une extension interne de 32 acides aminés (Moar et Tandon, 2021). La cristallographie aux rayons X a indiqué que le N-CRD est formé de feuillets β à six brins (S1-S6) et à cinq brins (F1-F5) ainsi que d'une courte hélice α avec un motif en sandwich β . La structure C-CRD, comme pour NCRD, se compose de deux feuillets β S1-S6 anti-parallèles et de brins β F1-F5 avec une hélice α . N et C-CRD ont des poches de liaison aux glucides avec des brins β S4, S5 et S6, qui diffèrent les uns des autres par la séquence d'acides aminés, ce qui entraîne une affinité différentielle pour les β -galactosides et des activités physiologiques distinctes (Fujita et al., 2017). Les cellules endothéliales humaines expriment Gal-9 pleine longueur avec quatre autres variantes : Gal-9 Δ 5, Gal-9 Δ 5/6, Gal-9 Δ 5/10 et Gal-9 Δ 5/6/10. Étant donné que les exons 5 et 6 sont situés dans le domaine de liaison, toutes les quatre isoformes ci-dessus entraînent un raccourcissement du peptide de liaison Gal-9 (Moar et Tandon, 2021).

II.4. Expression, distribution, localisation

Dans les cellules humaines, Gal-9 est principalement localisée dans le cytosol, qui est basé sur des anticorps ciblant les protéines de plusieurs gènes. Cellules de Hofbauer, cellules de Kupffer et cellules de Paneth montrent une amélioration spécifique au type de cellule unique, qui est généralement exprimé dans les cellules immunitaires (Lv et al., 2022). Cependant, la localisation nucléaire de Gal-9 est rapportée dans divers types de cellules, y compris les monocytes, cellules endothéliales du foie, du placenta, du côlon et du mélanome. Gal-9 n'a pas la séquence de peptide signal requise pour son transport vers le réticulum endoplasmique (Moar et Tandon, 2021). Gal-9 est exprimée dans presque tous les systèmes d'organes, et sont les niveaux d'expression des protéines et de l'ARN variaient. La protéine et Les ARN codés par le gène LGALS9 sont fortement exprimés dans la moelle osseuse et les tissus lymphoïdes (Lv et al., 2022). Plus tard, il a été trouvé à être largement distribué avec différents niveaux d'expression dans divers organes systèmes et tissus (Tableau 3). RNA-Seq de 27 types différents de tissus de 95 individus humains (NCBI Bioproject : PRJEB4337) a révélé qu'il y a une expression plus élevée de Gal-9 dans la rate, l'estomac, côlon, ganglions lymphatiques et appendice ; expression modérée dans la vésicule biliaire, moelle osseuse, poumons, gros intestin, intestin grêle et vessie urinaire ; et des niveaux d'expression inférieurs dans l'endomètre, le placenta, l'œsophage, tissu adipeux, glande surrénale, cerveau, cœur, rein, foie, ovaire, pancréas, prostate, glande salivaire, peau, testicule et glande thyroïde (Moar et Tandon, 2021).

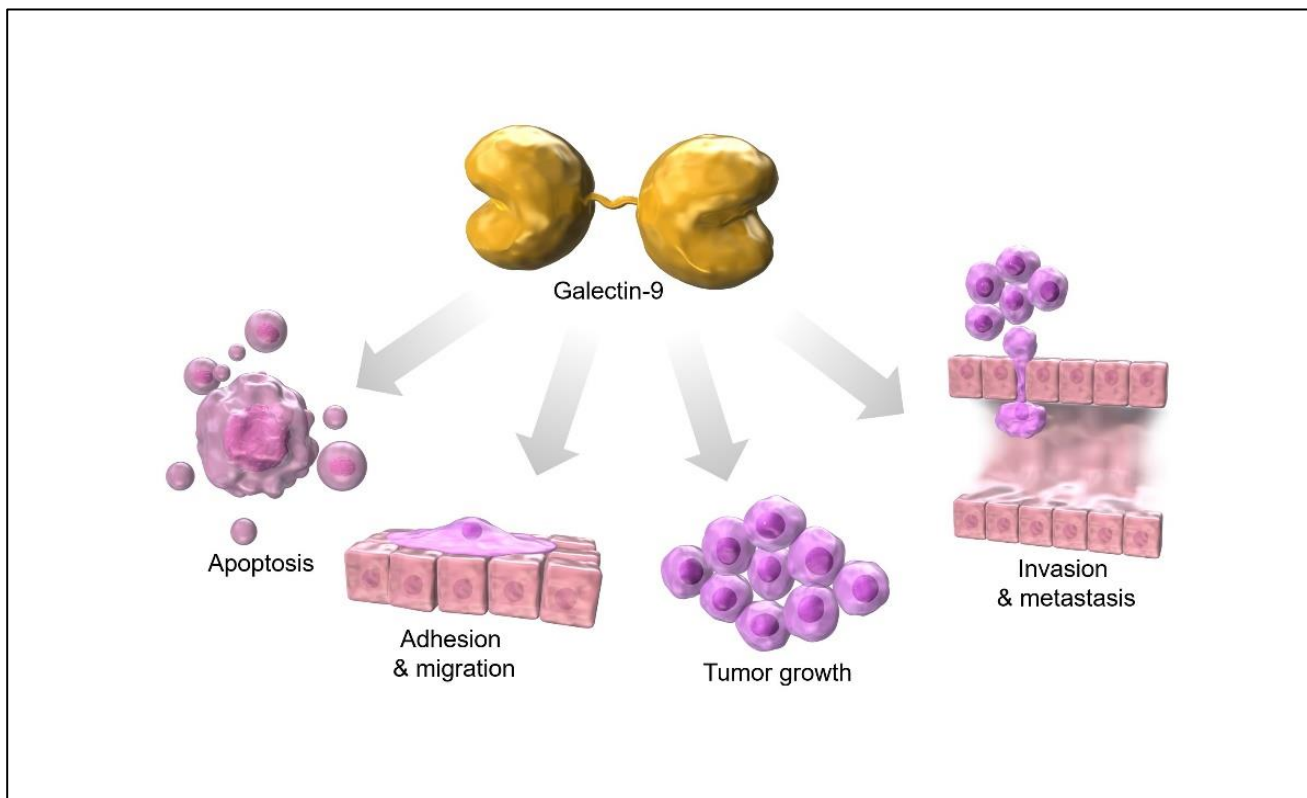


Fig.7. Gal-9 est associée à l’apoptose, à l’adhérence, à la migration, à la croissance tumorale, à l’invasion et aux métastases pendant le développement du cancer (Morishita et al., 2023).

Tableau 3 : Expression de Gal-9 dans divers systèmes d’organes : prostate, glande salivaire, peau, testicule et glande thyroïde (Moar et Tandon, 2021).

Système d'organes	Cellules/tissus
Système cardiovasculaire	Aorte, muscle cardiaque, cœur.
Système digestif	Côlon, vésicule biliaire, foie, pancréas, glandes salivaires, etit intestin, estomac.
Système immunitaire	Ganglions lymphatiques, sang, périphérique cellules mononucléaires, réticulocytes, rate, thymus, amygdal.
Système Tégumentaire	Fibroblastes dermiques, épidermique kératinocytes.
Système Musculo-squelettique	Ligament parodontal, Muscle squelettique.
Système nerveux	Cerveau

Système oculaire	Corps ciliaire, cornée, iris
système Reproducteur	Seins, Endomètre, Ovaire, placenta, testicule
système Reproducteur	Poumons
Système urinaire	Rein, Vessie urinaire

II.5. Fonctions

De nombreuses études ont montré que Gal-9 est impliquée dans de nombreux processus physiologiques et est un élément clé indispensable dans le maintien des fonctions physiologiques normales du corps (Lv et *al.*, 2022). Ses rôles et fonctions varient selon sa localisation. Les fonctions de Gal-9 au niveau nucléaire sont mal connues. Au niveau cytoplasmique, elle intervient dans l'agrégation cellulaire et l'apoptose. En extracellulaire, elle agit comme chimio-attractant, dans l'adhésion et la migration cellulaire, dans l'endocytose des récepteurs. Ceci se fait via des interactions avec diverses molécules comme la protéine immunoglobuline et mucine protéine-3 exprimée par les cellules T (TIM-3) (Damien, 2021). Gal-9 a le potentiel de jouer trois rôles majeurs dans la biologie cellulaire : organisation des domaines de la membrane cellulaire, détermination de la signalisation cellulaire seuils, et limiter le temps de résidence des récepteurs à la surface cellulaire. Ces fonctions de la Gal-9 sont impliquées dans l'apoptose, l'adhésion, la migration, la croissance tumorale, l'invasion, métastases au cours du développement du cancer ainsi que dans l'initiation et la résolution de la réponse inflammatoire (Damien, 2021).

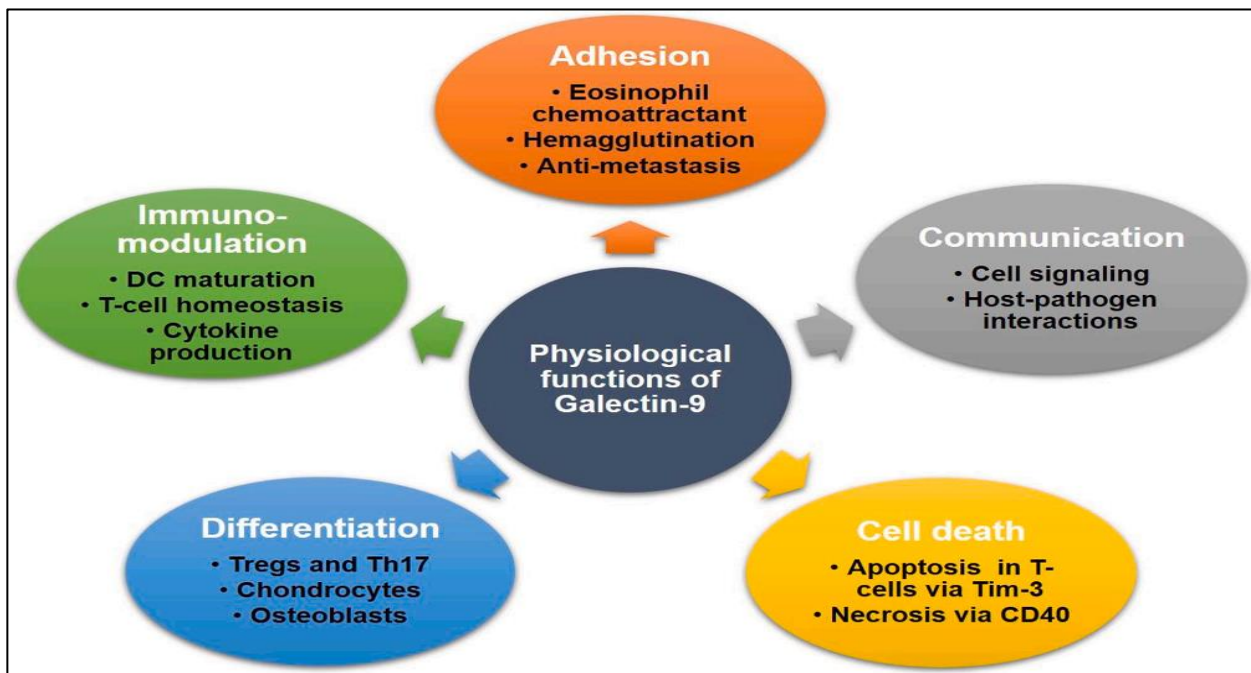


Fig.8. Fonctions physiologiques de Gal-9 (Moar et Tandon, 2021).

II.5.1. Différenciation cellulaire et signaux de mort

Gal-9 induit la maturation des cellules dendritiques humaines dérivées de monocytes et favorise les réponses Th1. Il favorise la différenciation médiée par le TGF β des cellules souches mésenchymateuses humaines en chondrocytes (Lv et *al.*, 2022). L'interaction Gal-9-Tim-3 conduit à l'apoptose des cellules TH1 matures avec flux de calcium intracellulaire et cellule agrégation, régulant à la baisse l'immunité TH1 (Fujita et *al.*, 2017). Gal-9 induit la prolifération et la différenciation des ostéoblastes par les voies de signalisation c-Src/ERK et CD44/Smad, respectivement. Il joue, également, un rôle crucial dans l'entretien et la différenciation des cellules Th17 et Treg (Lv et *al.*, 2022). La Gal-9 induit, également, l'apoptose des lymphocytes B, qui n'expriment pas Tim-3 à la surface des cellules. Bien que l'apoptose soit exécutée par la famille des caspases et trois sous-familles de Bcl-2, la caspase-1 joue un rôle plus important dans la pyroptose que dans l'apoptose (Fujita et *al.*, 2017).

II.5.2. GAL-9 et cancer

L'implication de la GAL-9 dans le développement des cancers solides et des hémopathies a été bien étudiée notamment dans la recherche de nouvelles voies thérapeutiques. Dans les cancers solides,

les études ont montré des fonctions anti-métastatiques, comme dans le mélanome et le cancer épidermoïde du col de l'utérus par l'inhibition de la diffusion hématogène à partir du site primaire et par l'inhibition de leur capacité d'invasion en bloquant les molécules d'adhésions, et des fonctions d'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses, comme dans le cancer de l'ovaire (Damien, 2021). Gal-9 supprime les métastases tumorales chez modèles murins de mélanome et de cancer du côlon en inhibant l'extravasation des cellules tumorales circulantes et leur adhésion à l'ECM. Gal-9 déclenche l'agrégation des cellules de mélanome en altérant décollement et échappement du site tumoral primaire.

En dehors de ses fonctions immunosuppressives, la Gal-9 pourrait participer à la réparation tissulaire en modulant l'angiogénèse. Dans une première étude publiée en 2013, *Heusschen et al* décrivent comment la Gal-9 peut influencer la prolifération et la migration de cellules endothéliales isolées à partir de veines de cordons ombilicaux humains. Cette première étude, davantage axée sur les différentes variantes de la Gal-9 exprimés par les cellules endothéliales, ne révèlent finalement que quelques modulations des fonctions des cellules endothéliales par la Gal-9, sans pouvoir vraiment décrire un phénomène d'angiogénèse. Suggérant un effet pro-angiogénique (Valentin *et al.*, 2021). Peu de temps après, cependant, d'autres auteurs ont montré que le traitement de la membrane chorio-allantoïque d'un œuf de poule avec de la Gal-9 entraînait une diminution de la longueur des vaisseaux générés sans pour autant en augmenter le nombre (O'Brien *et al.*, 2018).

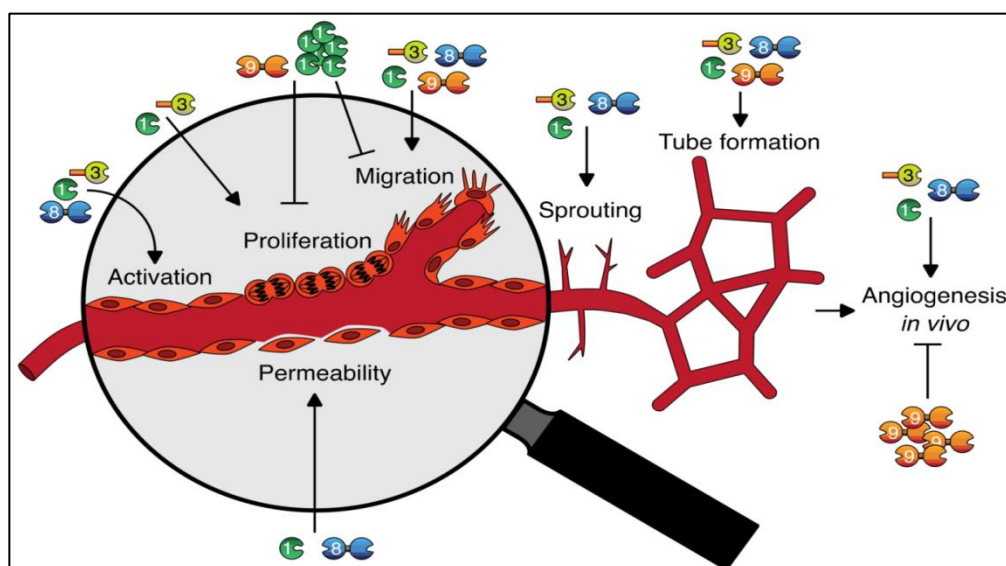


Fig.9. Résumé graphique des rôles des galectines dans la fonction des cellules endothéliales et d'angiogénèse (Victor, 2021).

II.5.3. Régulation de la réponse immunitaire innée

Plusieurs fois décrite dans un contexte tumoral, la capacité de la Gal-9 d'induire une polarisation des macrophages vers un phénotype M2 au détriment d'un phénotype M1 confirme le potentiel immunosuppresseur de cette protéine. Des essais *in vitro* visant à caractériser ce phénomène mettent en avant l'implication du récepteur Tim-3. Une autre étude décrit, dans un modèle murin de carcinome pancréatique, une reprogrammation des macrophages vers un phénotype M2 dépendant de la lectine-1 (Valentin, 2020).

Le phénotype du macrophage M2 induit par la Gal-9 a également été confirmé dans le cas des cellules THP-1. Ces découvertes ont une implication intéressante pour la biologie du cancer car le phénotype M2 favorise la progression tumorale. En effet, considérant que le taux sérique de la Gal-9 a été augmenté en moyenne de 3,6 fois chez les patients atteints de mélanome métastatique, la Gal-9 a été proposée comme cible potentielle pour la thérapie anticancéreuse (Tazhitdinova et al., 2020). En plus de ses propriétés chimio-attractantes, la Gal-9 induit la production de super oxydes et améliore la survie des éosinophiles *in vitro* de façon dépendant de Tim-3 (Valentin, 2020). Gal-9 induit la dégranulation et stimule l'activité NADPH oxydase des neutrophiles. On a également montré qu'elle était capable d'améliorer la phagocytose des bactéries du genre *Pseudomonas Aeruginosa* en facilitant leur opsonisation (Valentin, 2020). Plusieurs publications relatives à la physiologie et à l'immunologie de la grossesse, s'accordent pour dire que la Gal-9 induit une diminution du potentiel cytotoxique des cellules NK. Dans les premières phases de la grossesse, l'expression du récepteur Tim-3 augmente sur les cellules NK du sang périphérique. Ce phénomène qui paraît dépendant de l'action de la progestérone, les rend sensibles à la Gal-9 qui est abondamment exprimée au niveau du trophoblaste et de la membrane déciduale (Valentin, 2020).

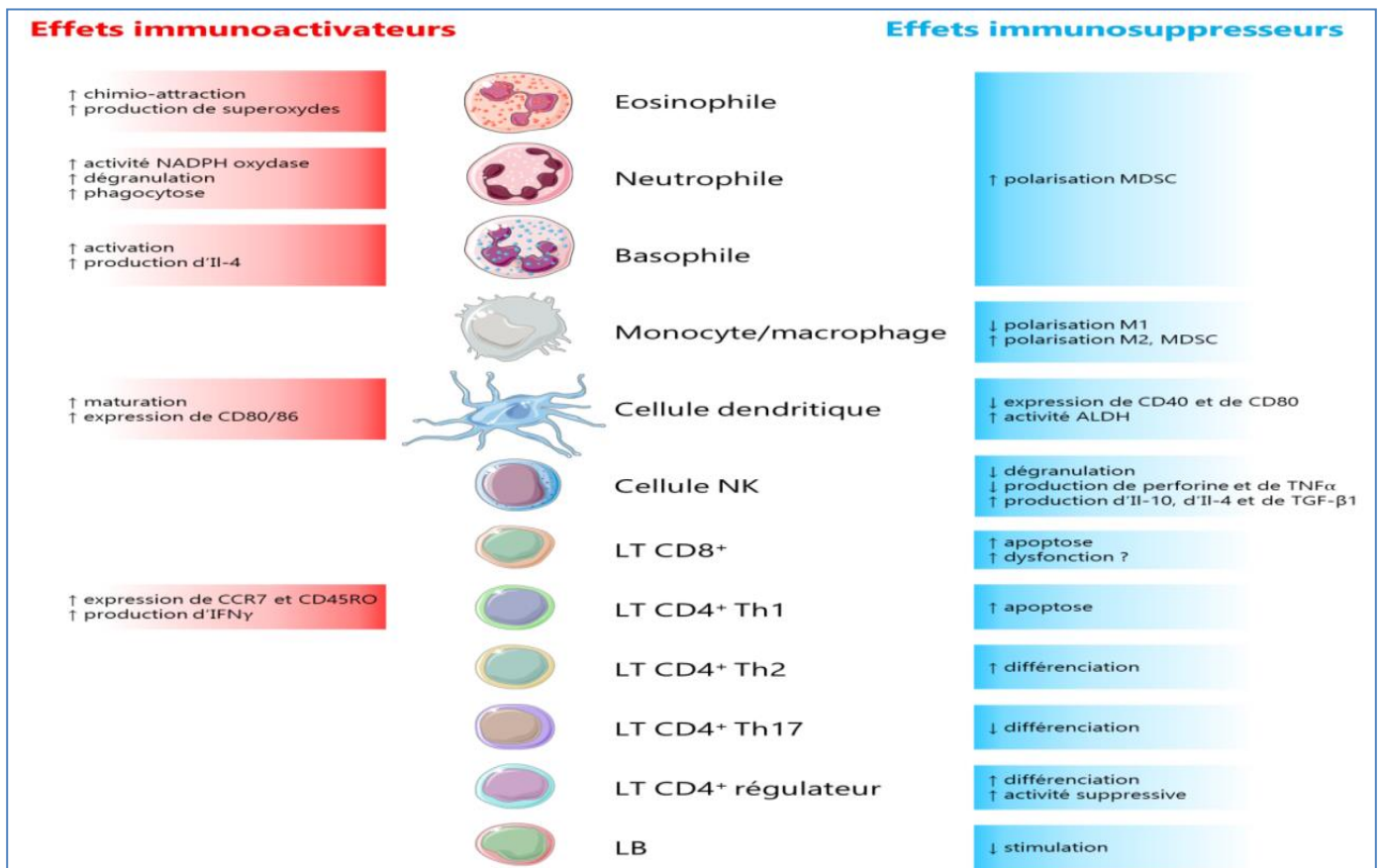


Fig. 10. Effets de la Gal-9 sur les cellules du système immunitaire (Damien, 2021).

II.6. Signalisation Gal-9-Tim-3

Gal-9 peut interagir avec diverses protéines de la matrice extracellulaire et des ligands de surface cellulaire ainsi qu'avec le récepteur Tim-3. Un grand nombre de données suggèrent que Tim-3 est un récepteur de point de contrôle immunitaire qui favorise l'homéostasie immunitaire en régulant l'immunité innée et adaptative, et régule négativement la réponse des cellules T en induisant apoptose des cellules Th1 (Yasinska *et al.*, 2019). À ce jour, de nombreuses études ont étudié l'interaction entre Gal-9 et Tim-3. Sous physiologique conditions, la liaison entre Gal-9 et Tim-3 induit l'épuisement ou l'apoptose des cellules T effectrices, ce qui affecte la tolérance cellulaire, régule négativement la sécrétion d'IFN- γ et induit l'apoptose des cellules Th1 et Th17, joue donc un rôle important dans la régulation de la polarisation Th1/Th17 (Lv *et al.*, 2022). Lorsqu'il est associé à la membrane plasmique, le complexes Tim-3-Gal-9 déclenchent une signalisation en aval qui favorise le renouvellement cellulaire et forme un boucle autocrine (Yasinska *et al.*, 2019). La boucle autocrine Tim-3-Gal-9 est activée dans les cellules de leucémie myéloïde aiguë humaine par la voie de la protéine kinase C (PKC)/mTOR, qui induit des niveaux élevés de sécrétion de Gal-9 et

la libération de Tim-3 soluble (Lv et *al.*, 2022). la Gal-9Sécrité contribue à la suppression immunitaire anticancéreuse en tuant les lymphocytes T cytotoxiques et altérant l'activité de cellules tueuses naturelles (NK), permettant ainsi la progression de la maladie (Yasinska et *al.*, 2019). Gal-9 et Tim-3 sont également exprimés dans certaines tumeurs solides, et les cellules tumorales les utilisent protéines pour échapper à l'attaque immunitaire de l'hôte. Le blocage de la voie Tim-3-Gal-9 peut restaurer la fonction des TIL. Un anticorps anti-Tim-3 bloque leur interaction pour augmenter la prolifération et la cytokine production de cellules T Tim-3-positives chez l'homme et la souris. En outre, un anticorps anti-Tim-3 montre des effets anticancéreux dans un modèle de tumeur de souris (y compris la restauration de leur capacité à exprimer l'IFN-g, l'IL-2, la perforine et la granzyme B). La dernière étude met en évidence Gal-9 comme cible pour l'immunothérapie contre le cancer. Dans les tumeurs en croissance, l'IFN- β est produit par les DC et les cellules cancéreuses, tandis que l'IFN-g est libéré par les cellules T CD8 β activées. L'effet synergique de l'IFN- β et de l'IFN-g régule à la hausse l'expression et la sécrétion de Gal-9 dans les cellules présentatrices d'antigène (APC) et les cellules cancéreuses, inhibant ainsi la réponse anti-tumorale en induisant la mort des lymphocytes T41 (Fig. 5). Actuellement, le blocage de l'interaction de Tim-3-Gal-9 est considéré comme un thérapie prometteuse dans les tumeurs malignes humaines (Lv et *al.*, 2022).

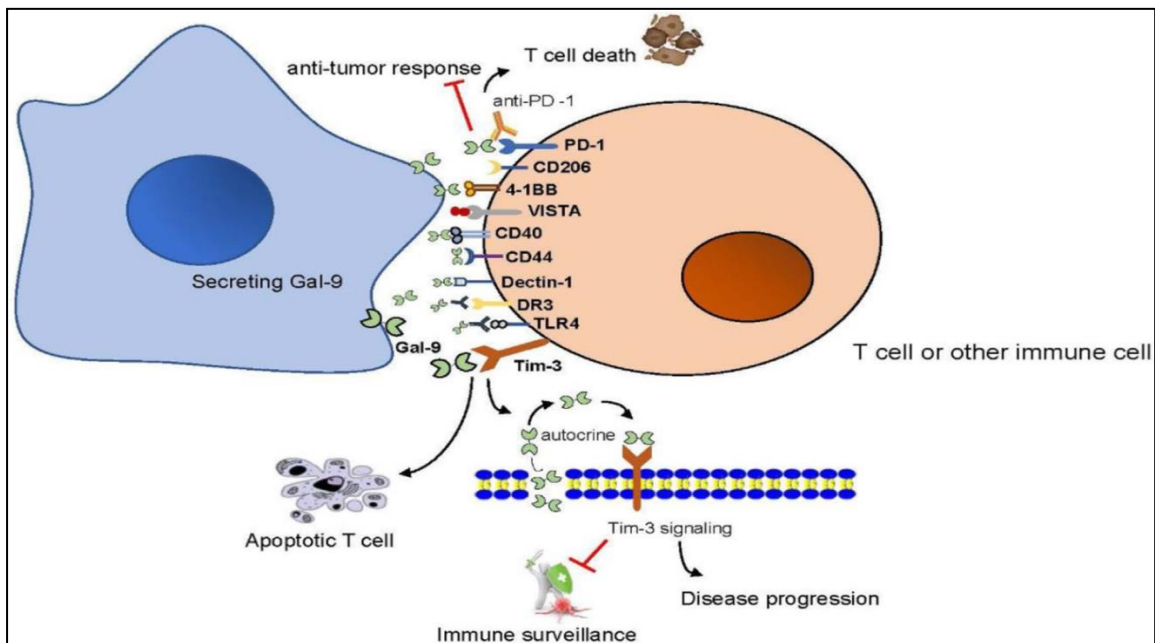


Fig.11. Partenaires de liaison de Gal-9 (Lv et *al.*, 2022).

Chapitre III

GALECTINE-9 et CANCER

III. GALECTINE-9 et CANCER

III.1. Introduction

Le processus par lequel le système immunitaire peut reconnaître et éliminer les cellules tumorales est connu sous le nom de surveillance immunitaire tumorale. Il existe d'immenses preuves sur la façon dont les cellules immunitaires infiltrées dans les tumeurs peuvent réguler le développement et la progression des tumeurs via divers mécanismes anti-tumoraux extrinsèques et intrinsèques. Ces infiltrats de cellules immunitaires comprennent les cellules T, les cellules B, les cellules tueuses naturelles, les macrophages associés à la tumeur et les mastocytes, les cellules T représentant le principal sous-ensemble de cellules immunitaires. Cependant, les cellules tumorales peuvent échapper à la destruction immunitaire par divers mécanismes, y compris le traitement aberrant de l'antigène tumoral et la présentation, l'amélioration de la résistance des cellules tumorales à l'apoptose, le développement de l'ATM immuno-inhibitrice, et l'induction de la tolérance des cellules T spécifiques à l'antigène tumoral. Il est important de noter que les effecteurs moléculaires, tels que les Gals, peuvent arbitrer l'évasion immunitaire de la tumeur en engageant des récepteurs co-inhibiteurs, perturbant les voies co-stimulatoires, contrôlant l'activation et la sécrétion de cytokines, faussant la différenciation, et compromettant la survie des cellules immunitaires (Lau et *al.*, 2022).

III.2. Expression et rôle dans les tissus tumoraux

Dans les tumeurs solides, l'expression du Gal-9 est étroitement liée à la prolifération cellulaire et à la métastase via les voies kinase JNK et p38 MAP, voie mitochondriale, blocage de l'adhésion à l'endothélium et aux matrices extracellulaires (Liu et *al.*, 2023).

L'expression de Gal-9 dans le cancer a été largement étudiée, et les niveaux de Gal-9 dans les cellules tumorales ou les tissus tumoraux sont différents par rapport aux témoins normaux (Lv et *al.*, 2022). Jusqu'à présent, dans de nombreux types de cancers, tels que le cancer du sein, le virus du papillome humain (VPH)-associé carcinome cervical, glioblastome multiforme, lymphome cutané à cellules T, leucémie lymphoïde chronique (Lv Y et *al.*, 2022), le lymphome de Hodgkin, les cancers oraux (Liu et *al.*, 2023), dans le gliome, le carcinome ovarien et l'adénocarcinome canalaire pancréatique (Moar et Tandon, 2020) ; les cellules tumorales ou les tissus tumoraux contenaient des niveaux élevés ou accrus de Gal-9 par rapport aux tissus para-cancéreux normaux. D'autre part, dans certaines tumeurs malignes, comme le cancer gastrique, le cancer du côlon, le

carcinome œsophagien, le mélanome, le carcinome hépatocellulaire, le cancer du poumon, le carcinome rénal, le carcinome surrénal et les cellules cancéreuses de la prostate (Lv et *al.*, 2022), le cancer du foie (Liu et *al.*, 2023). L'expression Gal-9 a été observée comme étant descendante régulé en homologues correspondants sains. Les niveaux de Gal-9 étaient en corrélation négative avec la survie globale chez les patients atteints de gliome et de carcinome ovarien. Des niveaux plus élevés de Gal-9 ont été associés à une sensibilité accrue des patients atteints de gliome à développer des tumeurs cérébrales malignes. L'expression accrue de Gal-9 dans les tissus épithéliaux a prédit une mauvaise réponse au traitement du carcinome ovarien séreux de haut grade. Une forte expression de Gal-9 apparaît dans le sérum, la tumeur et les CMO de patients atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique, qui étaient associés à une faible survie après la métastase. Les patients atteints de leucémie présentant des taux plus élevés de Gal-9 dans le sérum ont présenté un échec thérapeutique. Les niveaux de Gal-9 ont une corrélation positive avec le stade clinique du cancer. En outre, des niveaux plus élevés de Gal-9 sur les lymphocytes infiltrant de la tumeur prédisent une survie plus courte sans récurrence dans le carcinome pulmonaire non à petites cellules (Moar et Tandon, 2021). Le niveau d'expression de Gal-9 dans différentes tumeurs affecte non seulement l'occurrence et la progression des tumeurs, mais affecte également leur pronostic (Lv et *al.*, 2022).

III.2.1. Gal-9 et cancer du sein

Fait intéressant, il a été démontré que le Gal-9 a un potentiel anti-métastatique dans le cancer du sein, peut-être parce qu'il induit l'agrégation des cellules tumorales et réduit l'adhésion des cellules cancéreuses du sein à la matrice extracellulaire, empêchant ainsi la métastase et améliorant la survie des patientes. Dans une étude récente, les chercheurs ont constaté que les cellules tumorales du sein exprimaient des niveaux de Gal-9 et de Tim-3, en particulier de Gal-9, par rapport aux tissus mammaires sains des mêmes patientes, et que ces protéines étaient co-localisées. De plus, les cellules cancéreuses du sein activaient la voie Tim-3-Gal-9 en exprimant le LPHN1 et son ligand FLRT3, et qu'elles transféraient le Gal-9 à la surface des cellules pour protéger les cellules cancéreuses du sein contre les attaques immunitaires cytotoxiques tout en inhibant surveillance immunitaire du cancer (Lv et *al.*, 2022).

III.2.2. Gal-9 et cancer gastrique

Des études antérieures ont montré que des niveaux plus élevés d'expression Gal-9 ont été observés chez les patients atteints d'un cancer gastrique sans invasion lympho vasculaire, métastase ganglionnaire ou métastase distante, et l'expression Gal-9 est étroitement liée à de meilleurs taux de survie au cancer gastrique. Une méta-analyse portant sur 2093 patients atteints d'un cancer gastrique, y compris huit études, a également montré qu'une faible expression de Gal-9 était significativement associée à un pronostic plus faible. Une baisse de la régulation des concentrations d'ARNm Gal-9 a été observée dans les tissus cancéreux gastriques. De plus, une étude *in vitro* a montré que le Gal-9 humain recombinant (rh-Gal-9) inhibe la prolifération des cellules cancéreuses gastriques en induisant l'apoptose, en régulant les voies de tyrosine kinases (RTK) des récepteurs et les molécules liées à l'angiogenèse, et en modifiant les profils d'expression des miRNA. La région promotrice du Gal-9 pourrait se lier au récepteur γ (PPAR γ) activé par un proliférateur de peroxyosomes, et l'activité du Gal-9 a augmenté dans les cellules cancéreuses gastriques avec surexpression du PPAR γ . PPAR γ a inhibé l'invasion des cellules cancéreuses gastriques, la migration et la transformation épithéliale-mésenchymateuse par régulation ascendante de Gal-9. Tim-3 a été significativement exprimé dans les TILs des patients atteints de cancer gastrique et était un facteur pronostique indépendant du cancer gastrique. Le Gal-9 était principalement exprimé dans les cellules cancéreuses gastriques. Le mécanisme de Tim-3 dans le cancer gastrique et son interaction avec Gal-9 n'est pas encore clair, et d'autres études sont nécessaires à l'avenir (Lv et *al.*, 2022).

III.2.3. Gal-9 et cancer colorectal

L'expression du Gal-9 dans les tissus tumoraux du cancer du côlon était inférieure à celle des tissus para-cancéreux, et de faibles niveaux d'expression du Gal-9 étaient positivement corrélés à un mauvais grade histologique et à une métastase ganglionnaire du cancer du côlon ($P < 0,05$). Les patients ayant une expression élevée de Gal-9 avaient une survie globale plus longue au suivi à long terme ($P < 0,05$). Le taux d'infiltration des cellules tueuses naturelles (NK) CD56+ dans les tissus à forte expression de Gal-9 a été significativement augmenté. Les deux Gal-9 sécrétés par les cellules cancéreuses du côlon et rh-Gal-9 ont augmenté le recrutement de cellules NK en augmentant l'expression de la signalisation Rho/ROCK1, une partie essentielle de nombreux cytosquelettes, processus dépendants, suggérant que les tumeurs pourraient échapper à la surveillance immunitaire par un mécanisme de régulation qui réduit l'expression Gal-9. Une autre

étude a montré que la surexpression de Gal-9 a favorisé l'apoptose et inhibé la prolifération dans les cellules cancéreuses du côlon. Le MiR-455-5p a été identifié comme étant le microARN régulateur en amont (miRNA) du Gal-9 et a démontré que le miR-455-5p réduisait l'expression du Gal-9 en ciblant directement sa région 3' non traduite. Dans un modèle de cancer du côlon de souris, la plupart des cellules T CD8⁺ infiltrantes de tumeur ont exprimé Tim-3, et Gal-9 sécrété par les cellules tumorales ont augmenté l'apoptose des cellules T CD8⁺ infiltrantes de tumeur. L'anticorps anti-Tim-3 bloquait la signalisation Tim-3-Gal-9, réduisait l'apoptose des cellules T CD8⁺ et inhibait également la croissance tumorale chez le mouse⁵⁵. L'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques induit un dysfonctionnement mitochondrial n'affecterait pas la capacité des cellules cancéreuses colorectales humaines à sécréter Gal-9, mais pourrait réduire considérablement l'exocytose Gal-9 et la présence de Gal-9 à la surface des cellules, réduisant ainsi le Tim-3-Gal-9 médiation d'évasion immunitaire tumeur, suggérant que la dé-fonctionnalisation ciblée des mitochondries dans les cellules malignes peut être une nouvelle stratégie pour l'immunothérapie anti-cancer. Rh-Gal-9 a une puissante activité anti-tumorale contre les cellules cancéreuses colorectales mutantes KRAS réfractaires et induit une autophagie frustrée fatale, en fonction du flux autophagique basal accru, mais n'a aucun effet sur le mutant BRAF (Lv et al., 2022).

III.2.4. Gal-9 et cancer du poumon

Un nombre limité d'études ont étudié le rôle de la galectine-9 dans le cancer du poumon, cependant, il a été largement étudié dans le domaine de l'immunité et de l'inflammation. L'expression accrue de la galectine-9 cytoplasmique dans les cellules tumorales peut supprimer les métastases pulmonaires et la récurrence du mélanome malin et du cancer du sein, qui peuvent être associées à l'effet suppresseur de la galectine-9 sur l'attachement et l'invasion des cellules tumorales. Galectin-9 est également une immunité anticancéreuse importante. Par exemple, il a été démontré que la galectine-9 augmente l'immunoglobuline des lymphocytes T et le domaine des mucines contenant (TIM)-3⁺ des cellules dendritiques et des lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ et améliore l'immunité anticancéreuse grâce à son interaction avec TIM-3 chez les souris porteuses de cellules MethA. Dans une étude utilisant des souris porteuses de cellules de carcinome pulmonaire de Lewis, la galectine-9 a été démontrée pour induire la différenciation de macrophages en macrophages dendritiques de type plasmacytoïde, qui peuvent augmenter l'activation des cellules NK qui prolongent la survie des souris porteuses de tumeurs (Chang et al., 2017).

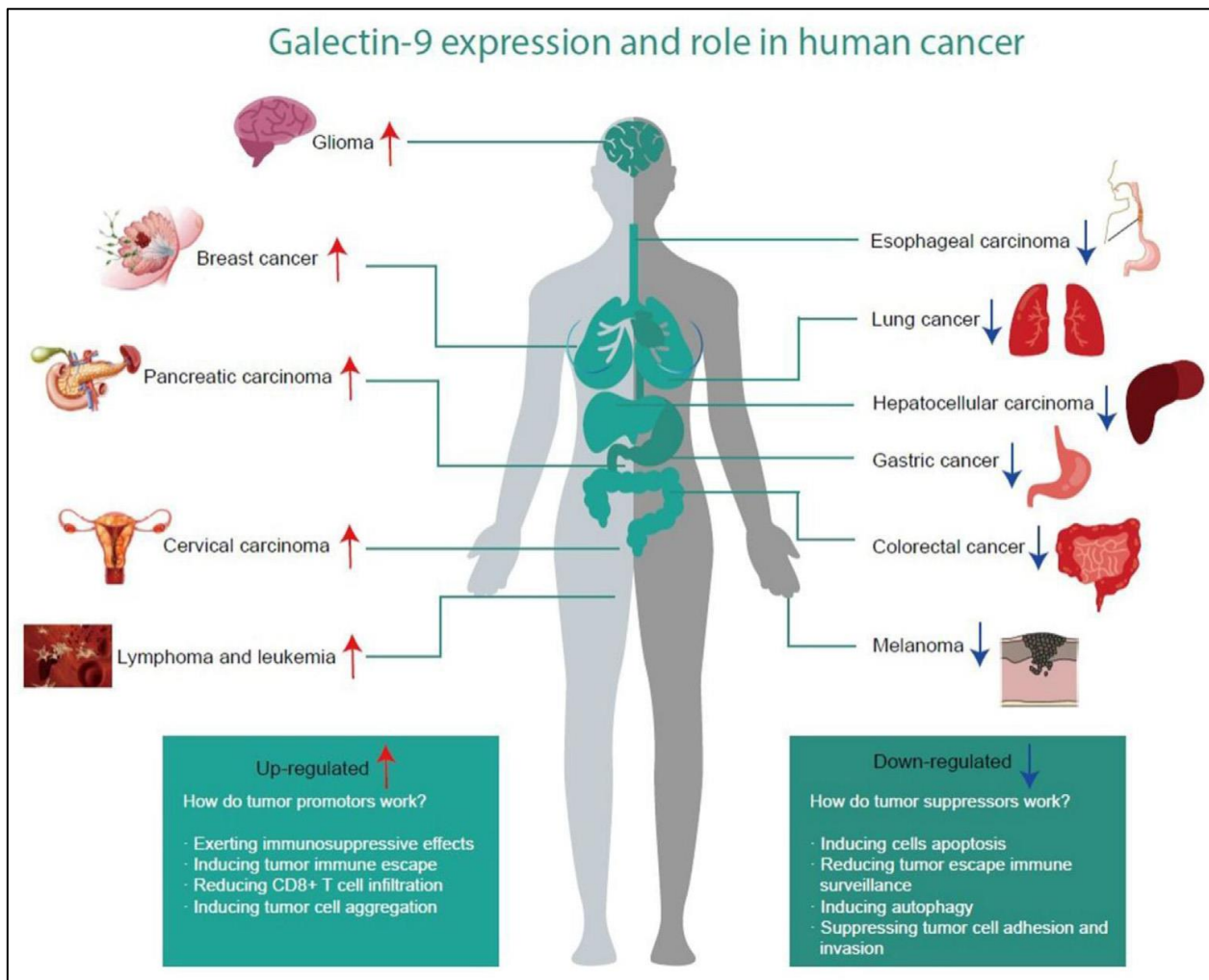


Fig. 3. Différente expression différente de Gal-9 dans divers types des cancers humain (Lv et al., 2022).

III.3. Stratégies pour bloquer la liaison Gal-9–Ligand en tant que nouvelles thérapies anticancéreuses :

De nouvelles approches anticancéreuses contre les Gals sont en cours de développement de concert avec les thérapies conventionnelles pour surmonter la résistance thérapeutique, revigorer l’immunité anti-tumorale, en fin de compte, établir des réponses plus durables (Lau et al., 2022).

Tableau 4. Cibler les axes des ligands Gal-9 dans les thérapies combinées actuellement en essais cliniques (Lau et al., 2022).

Galectine	Type d’inhibiteur	Molécule	Modèle de cancer	thérapie combinée
Gal-9	Anticorps	LYT-200	Cholangio carcinome,	Anti-PD-1

	neutralisant		cancer colorectal, cancer du pancréas	mAb, gemcitabine (Gemzar TM)/ nab-paclitaxel
Gal-9 / Tim-3	Anticorps neutralisant	MBG-453 (<i>Sabatolimab</i>)	Cancer du côlon et mélanome	PDR001 (<i>Spartalizumab</i>)
Gal-9 / Tim-3	Anticorps neutralisant	MBG-453 (<i>Sabatolimab</i>)	Myéloïde aigu leucémie	Azacitidine (Onureg [®]) and venetoclax
Gal-9/ Tim-3	Anticorps neutralisant	MBG-453 (<i>Sabatolimab</i>)	Myéloïde leucémie aiguë myélodysplasique syndromes, préleucémie, myéломonocytaire leucémie	Decitabine (Dacogen ^T M) or azacitidine (Onureg [®])
Gal-9 / Tim-3	Anticorps neutralisant	MBG-453 (<i>Sabatolimab</i>)	glioblastome multiforme	-
Gal-9 / Tim-3	Anticorps neutralisant	MBG-453 (<i>Sabatolimab</i>)	Myélodysplasique syndrome ou chronique myéломonocytaire leucémie-2	Azacitidine (Onureg [®])

L'implication de certaines Gals dans le développement tumoral a incité des équipes de recherche à développer des stratégies visant à inhiber leur action. Au-delà de l'aspect thérapeutique, ces inhibiteurs représentent des outils de choix dans l'investigation des fonctions biologiques des Gals. Parmi ces molécules inhibitrices on peut évidemment citer les saccharides pour lesquels les Gals présentent une affinité naturelle (galactose, lactose, N-acétyllactosamine). Plus largement, d'autres chercheurs ont développé de petits peptides synthétiques de forte affinité capables de bloquer les interactions Gals-galactosides. Quelques travaux de recherche présentent également les aptamères comme un moyen possible pour neutraliser les Gals. Ces oligo-nucléotides synthétiques simples brins sont capables de se lier à des cibles spécifiques avec une grande affinité (Valentin, 2020). A la manière des anticorps, certains aptamères sont capables d'antagoniser des protéines telles que le VEGF ou TLR2. Il est également possible d'inhiber l'action des Gals à l'aide d'anticorps neutralisant. Dans ce contexte, des équipes ont produit des anticorps monoclonaux dirigés contre la Gal-9 en vue de les employer comme outils d'investigation et afin d'évaluer leur potentiel thérapeutique (Claire et al., 2018). Ils posent l'hypothèse que la neutralisation de la Gal-9 et de ses effets immunosuppresseurs pourrait apporter un bénéfice thérapeutique substantiel, ils ont engagé dans la production d'anticorps monoclonaux. Ils ont obtenu une série d'anticorps murins à la suite

d'immunisations avec de la Gal-9 recombinante humaine. Sur la base de leur capacité à neutraliser l'apoptose des lymphocytes T induite par la Gal-9, deux anticorps ont été sélectionnés : Gal-Nab1 et Gal-Nab2 (Valentin, 2020). Le but de cette étude est de présenter le potentiel neutralisant de ces anticorps, d'identifier leurs épitopes respectifs et de tester leur capacité à reconnaître la Gal-9 murine dans l'optique d'évaluer leur efficacité dans des modèles pré-cliniques. Les tests *in vitro* réalisés sur GalNab-1 et GalNab-2 révèlent plusieurs similitudes entre ces deux anticorps. Tout d'abord, ils sont capables de neutraliser l'apoptose induite par l'ajout de Gal-9 exogène sur des lymphocytes T primaires. Les deux anticorps possèdent une chaîne lourde CDR3 (complementarity determining region 3) identique et reconnaissent des épitopes très semblables. En effet, les expériences menées sur la lignée cellulaire Jurkat montrent que l'anticorps GalNab-1 augmente la translocation des phosphatidylsérines et la mobilisation calcique induites par la Gal-9, tout en réduisant le phénomène d'apoptose. Ces caractéristiques diffèrent de celles de GalNab-2 pour lequel on ne constate que la diminution de l'apoptose qui est de surcroît plus importante. Il est possible que ces divergences soient dues aux légères différences au niveau des épitopes linéaires mais éventuellement aussi à des différences dans les interactions avec d'autres régions de la protéine (Claire et *al.*, 2018).

Conclusion

Chaque Gal possède des fonctions spécifiques et est observée à des endroits distincts. Les galectines jouent un rôle important dans la survie cellulaire, la prolifération cellulaire, l'adhésion et la migration, et elles participent également aux interactions cellule-cellule et cellule-matrice. Gal-9 a été au centre de l'attention ces dernières années pour son rôle immuno-modulateur dans le cancer (Chang et *al.*, 2017). L'expression de Gal-9 dans ce dernier a été largement étudiée, et les niveaux de Gal-9 dans les cellules tumorales ou les tissus tumoraux sont différents par rapport aux témoins normaux. Jusqu'à présent, dans de nombreux types de cancers, les cellules tumorales ou les tissus tumoraux contenaient des niveaux élevés ou accrus de Gal-9 par rapport aux tissus para-cancéreux normaux (Lvet *al.*, 2023). Parmi les recherches actuelles sur le rôle de Gal-9, la valeur pronostique des patients cancéreux doivent encore être discutés. Néanmoins, l'expression de Gal-9 s'est avérée être un paramètre utile pour le diagnostic et/ou le pronostic de divers cancers. Par conséquent, de nombreux chercheurs ont tenté de développer de nouvelles approches pour le diagnostic et le traitement du cancer par ciblage de Gal-9 (Ghelima et Ghenai, 2020).

En perspective, plusieurs avenues pourraient être envisagées pour la poursuite de ce projet à court et à moyen terme. Premièrement, il sera important de mieux définir les fonctions CRD-indépendantes de la galectine-9 afin de pouvoir éventuellement l'utiliser comme cible thérapeutique dans le cancer. Ensuite, il serait pertinent d'évaluer les fonctions immunosuppressives de la Gal-9 dans un modèle *in vivo*. Enfin, Pour permettre l'utilisation des Gals comme outils de diagnostic et/ou de pronostic, il serait pertinent d'étudier leur présence dans le sang des patientes (Labrie, 2016).

Références bibliographiques

- Abo Mansour A, Krautter F, Zhi Z, Asif Jilani I and Recio C. (2022). The interplay of galectins-1, -3, and -9 in the immune-inflammatory response underlying cardiovascular and metabolic disease. *Cardiovascular Diabetology*; 21: 253.
- Ayona D, Fournier P-E, Henrissat B and Desnues B. (2020). Utilization of Galectins by Pathogens for Infection. *Frontiers in Immunology*; 17(11): 1877.
- Cano LQ, Tagit O, Dolen Y, Duffelen A, Dieltjes S, Buschow SI, Niki T, Hirashima M, Joosten B, Dries K, Cambi A, Figdor CG and Spriel AB. (2019). Intracellular Galectin-9 Controls Dendritic Cell Function by Maintaining Plasma Membrane Rigidity. *iScience*; 22: 240–255.
- Cedeno-Laurent F & Dimitroff CJ. (2012). Galectins and their ligands: negative regulators of antitumor immunity. *Glycoconj J*; 29(8-9): 619-625.
- Chang W-A, Tsai M-J, Kuo P-L and Hung J-Y. (2017). Role of galectins in lung cancer. *Oncology letters*; 14: 5077-5084.
- Chaudhary S, Rawat S, Kulkarni A, Bilgrami A, Perveen A, Alghamdi B, Alam M and Tabish H. (2022). Galectins—Potential Therapeutic Targets for Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*; 20: 11012.
- Chetry M, Bhandari A, Feng R, Song X, Wang P, Lin J. (2022). Overexpression of galectin2 (LGALS2) predicts a better prognosis in human breast cancer. *American Journal of Translational Research*. 14(4): 2301-2316.
- Chuan-xia Z, Dai-jia H, Valentin B, Lin Z, Jing-x X, Bo-wen L, Xin-rui Z, 2, Hai-qiang M, Qiu-yanCh, Xiao-shi Z3, Pierre B, Jun C and Jiang L. (2020). Galectine -9 promotes a suppressive microenvironment in human cancer by enhancing STING degradation. *Oncogenesis*; 14: 1038.
- Chuan-xia Z, Dai-jia H, Valentin B, Lin Z, Jing-x X, Bo-wen L, Xin-rui Z, 2, Hai-qiang M, Qiu-yanCh, Xiao-shi Z3, Pierre B, Jun C and Jiang L. (2020). galectine -9 promotes a suppressive microenvironment in human cancer by enhancing STING degradation. *Oncogenesis*; 14: 1038.
- Claire L, Valentin B, Toshiro N, Aurore G, Rami M, Laetitia C, Sylviane H, Yoichi C, Masaki Ueno, Mitsuomi H, Ming W, Olivier M, Bertrand R, Nadira D, Olivier D, and Pierre Busson. (2018). Characterization of neutralizing antibodies reacting with the 213-224 amino-acid segment of human galectin-9. *Pols one*; 23.
- Cummings RD, Liu FT, Rabinovich GA. (2022). Galectines. *L'essentiel de la glycobiologie*. 4e éd. 10 : 1101.
- Damien JV. (2021). La galectine-9 comme biomarqueur d'activité au cours du lupus érythémateux systémique. *Sciences du Vivant*; 57: 3187.
- Fernandes de Araujo L. (2018). Caractéristiques d'une nouvelle galectine dans le cancer. Université du Québec, Institut national de la recherche scientifique, INRS-Institut Armand-Frappier.
- Fujita k, Iwama H, Tadokoro T, Samukawa E, Sakamoto T, Nomura T, Tani J, Yoneyama H, Morishita A, Himoto T, and TsutomuMasaki. (2017). Cancer Therapy Due to Apoptosis: Galectin-9. *International Journal of Molecular Sciences*; 15: 761-0793.
- Ghelima M and Ghenai S. (2020). Structure, expression et fonctions de galectine-3 : état des lieux et perspectives de ses applications en cancérologie. *Mémoire fin d'étude université de Jijel*.
- Golden-Mason L and Rosen R. (2017). Galectin-9: Diverse Roles in Hepatic Immune Homeostasis and Inflammation. *Hepatology*; 66(1): 271–279.
- Labrie M, C Vladioiu M, St-Pierre Y. (2014). Intracellular galectins in cancer cells: potential new targets for therapy. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY*; 44: 1001-1014,
- Labrie M. (2016). Expression et fonction des galectins dans le cancer. Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique, Institut Armand-Frappier; 230.
- Laderach D and Compagno D. (2021). Unraveling How Tumor-Derived Galectins Contribute to Anti-Cancer Immunity Failure. *Cancers*; 37 (13): 4529.
- Lau LS, Mohammed NBB, Dimitroff CJ. (2022). Decoding Strategies to Evade Immunoregulators Galectin-1, -3, and -9 and Their Ligands as Novel Therapeutics in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*; 23: 15554.
- Liu D, Zhu H and Li C. (2023). Galectins and galectin-mediated autophagy regulation: new insights into targeted cancer therapy. *Biomarker Research*; 11: 22.
- Lv Y, Ma X, Ma Y, Feng DYJ. (2022). A new emerging target in cancer immunotherapy: Galectin-9 (LGALS9). *Science Direct*; 17: 2352-3042.
- Moar P, Tandon R. (2021). Galectin-9 as a biomarker of disease severity. *Elsevier*; 15: 0008-8749.

- Morishita A , Oura K, Tadokoro T, Shi T, Fujita K, Tani J, Atsukawa M and Tsutomu Masaki T. (2023). Galectin-9 in Gastroenterological Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*; 24: 6174.
- Negedu M, Duckworth C and Lu-Gang Yu. (2023). Galectin-2 in Health and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*; 24: 341.
- O'Brien MJ, Shu Q, Stinson WA, Tsou P-S, Ruth JH, Isozaki T, Campbell PL, Ohara RA, Koch AE, Fox DA and Amin MA. (2018). A unique role for galectin-9 in angiogenesis and inflammatory arthritis. *Arthritis Research and Therapy*; 10: 1186.
- Tadokoro T, Morishita A, Sakamoto T, Fujihara S, Fujita K, Mimura S, Oura K, Nomura T, Tani J, Yoneyama H, Iwama H, Himoto T, Niki T, Hirashima M, et Masaki T. (2017). La galectine-9 améliore les lésions hépatiques fulminantes. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS*; 16(1) : 36-42.
- Tazhitdinova R and Alexander V. Timoshenko. (2020). The Emerging Role of Galectins and O-GlcNAc Homeostasis in Processes of Cellular Differentiation. *Cells*; 9: 1792.
- Valentin B. (2021). Contributions négatives et positives de la galectine-9 au développement tumoral : étude dans des modèles tumoraux murins syngéniques. *Open science*; 245.
- Verkerke H, Baruffi M, Cummings R, Arthur C, and Stowell S. (2022). Galectins: An Ancient Family of Carbohydrate Binding Proteins with Modern Functions. *Springer Science*; 19: 2442.
- Victor T. (2021). Galectins in Endothelial Cell Biology and Angiogenesis: The Basics. *Biomolécules*; 11: 1386.
- Xu W, Huang Q, and Huang F. (2021). Emerging role of Galectin family in inflammatory autoimmune diseases. *Elsevier*; 16: 1568-99721.
- Yasinska I, Sakhnevych S, Pavlova L, Hansen Selnø A, Abeleira A, Benlaouer O, Gonçalves Silva I, Mosimann M, Varani L, Bardelli M, Hussain R, Siligardi G, Cholewa D, Berger S, Gibbs B, Ushkaryov Y, Fasler-Kan E, Klenova E and Vadim V, Sumbayev. (2019). The Tim-3-Galectin-9 Pathway and Its Regulatory Mechanisms in Human Breast Cancer. *Frontiers in Immunology*; 10: 3389.