

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث 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 la Nature et de la  
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-7 dans  
le cancer : état des lieux et perspectives**

Membres de Jury Présenté par :

Président : Dr Arbia ABBES

Examineur : Dr Selma HAMIMED

Encadreur : Pr Hocine RECHRECHE

Présenté par :

Sihem OUZEGGANE

Islam LATRECHE

Soufyane TABET

Année Universitaire 2022-2023

## *REMERCIEMENTS*

*Nous adressons, en premier lieu, nos reconnaissances à notre Dieu tout puissant, de nous avoir donné le courage, la force, la santé, la persistance, et de nous avoir permis de faire cette recherche, car sans lui rien n'est possible.*

*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.*

*A notre Promoteur Pr RECHRECHE Hocine, nous tenons à lui exprimer toute notre reconnaissance, pour nous avoir fait bénéficier de son savoir, ainsi que pour sa patience avec nous, son aide et ses conseils précieux.*

*Nous remercions, par ailleurs, l'ensemble des membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Nous tenons à exprimer nos sentiments de reconnaissance à toutes les personnes qui par leurs aides et leurs encouragements de près ou de loin, par leur collaboration, ou leur soutien moral et leur amitié, nous ont permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.*

## Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures et tableaux	
Introduction générale .....	01

### Chapitre 1. Généralités sur les galectines

I.1. Contexte historique .....	03
I.2. Structure et caractéristiques générales .....	03
I.3. Ligands.....	05
I.4. Classification.....	07
I.5. Biosynthèse, expression et distribution.....	08
I.6. Activités biologiques et fonctions .....	12
I.7. Rôles dans le cancer .....	14

### Chapitre 2. Galectine-7 : propriétés et fonctions

II.1. Découverte de Gal-7 .....	18
II.2. Structure moléculaire et ligands .....	19
II.3. Expression génétique .....	22
II.4. Régulation de l'expression .....	22
II.5. Sécrétion et distribution.....	23
II.6. Fonctions de Gal-7.....	24
II.6.1. Rôle dans l'apoptose.....	24
II.6.2. Rôle dans l'adhésion .....	27
II.6.3. Rôle dans la migration .....	31
II.6.4. Rôle dans la prolifération et différenciation .....	31
II.6.5. Rôle dans la pré-éclampsie et les pertes de grossesses récurrentes .....	33
II.6.6. Rôle dans les maladies allergiques inflammatoires et auto-immunes .....	36
II.6.7. Rôle dans le rejet de greffe .....	39
II.6.8. Rôle dans la régulation de l'autophagie.....	40

### Chapitre 3. Galectine-7 et cancer

III.1. Introduction .....	45
III.2. Rôle pro-tumoral .....	46

III.3. Rôle anti-tumoral.....	49
III.4. Lien de Gal 7 avec P53 et MMP 9 .....	50
III.5. Gal-7 comme biomarqueur de diagnostic .....	53
III.6. Stratégies thérapeutiques potentielles de Gal-7 dans le cancer .....	56
<b>Conclusion</b> .....	60
<b>Bibliographique</b> .....	61

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau 1 :</b> Distribution tissulaire des Gals .....	11
<b>Tableau 2 :</b> Effets pro/anti tumoraux de Gal-7.....	45

## Liste des figures

<b>Fig. 1.</b> Structure d'une Gal .....	05
<b>Fig. 2.</b> Illustration de la structure et des interactions fonctionnelles des Gals avec la surface cellulaire et les glycoconjugués extracellulaires .....	06
<b>Fig. 3.</b> Alignement de séquences des Gals humains .....	07
<b>Fig. 4.</b> Les trois types des Gals et leurs interactions avec les glycoconjugués .....	08
<b>Fig. 5.</b> Type et structures géniques et protéiques des Gals.....	08
<b>Fig. 6.</b> Biosynthèse et possible voie de sécrétion des Gals .....	09
<b>Fig. 7.</b> Différents mécanismes d'action des Gals .....	14
<b>Fig. 8.</b> Rôles pro et anti-tumorales des Gals cytoplasmiques, mitochondriales ou nucléaires...	16
<b>Fig. 9.</b> Différentes expressions des Gals régulées dans plusieurs types de tumeurs .....	16
<b>Fig. 10.</b> Structure cristalline de Gal-7 .....	21
<b>Fig. 11.</b> Représentation structurale des dimères hGal-7 et hGal-1 .....	21
<b>Fig. 12.</b> Modes de liaisons similaires de Gal-7 et Bcl-2 à la E-cadhérine révélés par analyse structurale .....	21
<b>Fig. 13.</b> Représentation schématique des fonctions connues et putatives de Gal-7 .....	26
<b>Fig. 14.</b> L'expression de Gal-7 confère une sensibilité à l'apoptose induite par les UV dans les cellules tumorales HeLa et DLD-1 .....	26
<b>Fig. 15.</b> Sensibilité accrue des transfectant Gal-7 à l'apoptose induite par divers agents .....	27
<b>Fig. 16.</b> Résultats montrant l'interaction éventuelle indépendante de la glycosylation entre le domaine extracellulaire de la E-cadhérine et Gal-7 .....	28
<b>Fig. 17.</b> Résultats montrant que Gal-7 à un impact fonctionnel sur l'adhésion intercellulaire..	29
<b>Fig. 18.</b> Résultats des études de localisation immunohistochimiques montrant que l'immunoréactivité de Gal-7 est prononcée aux sites d'interactions cellules-matrice.....	30
<b>Fig. 19.</b> Fonctions corrélées à Gal-7 dans les épithéliums stratifiés .....	30
<b>Fig. 20.</b> Gal-7 favorise la prolifération des lymphocytes T .....	32
<b>Fig. 21.</b> Expression des Gals dans le compartiment placentaire et maternel .....	35
<b>Fig. 22.</b> Amélioration de la réparation endométriale dépendante de Gal-7 <i>in vitro</i> .....	35
<b>Fig. 23.</b> Gal-7 altère la placentation et provoque des caractéristiques de prééclampsie .....	35
<b>Fig. 24.</b> Gals dans la régulation de l'inflammation.....	36
<b>Fig. 25.</b> Rôle de Gal-7 dans la pathogenèse du psoriasis.....	39
<b>Fig. 26.</b> Rôle de Gal-7 dans l'autophagie bactérienne .....	41

<b>Fig. 27.</b> Relation entre la p53 de type sauvage (WT) et la p53 mutée avec Gal-7.....	51
<b>Fig. 28.</b> Mécanismes d'activation de la MMP-9 médiée par Gal-7 .....	52
<b>Fig. 29.</b> Mécanismes possibles de Gal-7 dans le cancer .....	53

## Liste des abréviations

Bcl-2: B-cell lymphoma 2  
CBS: Carbohydrate binding site  
COE: Carcinoma ovary epithelial  
CRD: Carbohydrate recognition domain  
DCIS: Ductal carcinoma *in situ*  
EGF: Epidermal growth factor  
ERK: Extracellular signal regulated kinase  
ESCC: Esophageal squamous cell carcinoma  
Gal: Galectin  
GlcNAc: N-acétylglucosamine  
GOF: Gain of function  
HeLa: Hemiétta lack cell  
HER-2: Human epidermal growth factor receptor 2  
HNSCC: Head and neck squamous cell carcinoma  
LacNAc : N-acétyllactosamine  
MEC: Matrix extra-cellulaire  
MMP: Matrix metallo proteinase  
NMSC: Non melanoma skin cancer  
OSCC: Oral squamous cell carcinoma  
TCF: T-cellule factor  
TGF- $\beta$ : Transforming growth factor- $\beta$   
TLR: Toll-like Receptors  
TME: Tumor microenvironment  
TNF: Tumor necrosis factor  
TR: Tandem Repeat  
VEGF: Vascular endothelial growth factor  
VSCC: Vulvar squamous cell carcinoma

# *Introduction*

La glycobiochimie est un domaine en pleine croissance qui se concentre sur l'étude des saccharides ou glycanes, largement distribués dans la nature et dans toutes les formes de vie. Ce domaine englobe divers aspects tels que la structure, la biosynthèse, la biologie et l'évolution des glycanes, la chimie des glucides, l'enzymologie de la formation et la dégradation des glycanes ainsi que leur reconnaissance par des protéines spécifiques (Varki et al., 2022). Les lectines sont des récepteurs protéiques capables de se lier à des oligosaccharides complexes. Ils sont présents dans un large éventail d'organismes et ont diverses fonctions biologiques, telles que l'adhésion cellulaire, la signalisation et la régulation immunitaire. L'une de leurs caractéristiques uniques est la multivalence, qui leur permet de se lier simultanément à plusieurs sucres cibles. Cette propriété fait des lectines des outils précieux dans diverses applications biotechnologiques et biomédicales, y compris la chromatographie, les études structurales et l'administration de médicaments. Elles comprennent plusieurs familles dont celle des Galectines (Gals). Dans l'ensemble, les lectines sont des molécules importantes dans le domaine de la glycoscience avec un potentiel significatif d'utilisation dans la recherche et la thérapie (Notova et al., 2020).

Les Gals sont une famille de 15 protéines de liaison aux  $\beta$ -galactosides de mammifères (Johannes et al., 2018) ayant diverses fonctions glycanes dépendantes, glycanes indépendantes à l'extérieur, et à l'intérieure de la cellule (Alexander, 2022). Elles sont numérotées chronologiquement en fonction en grande partie de l'ordre de leurs découvertes avec la première Galectine (Gal-1) découverte en 1975 à partir des tissus de l'anguille électrique (*Electrophorus electricus*) (Teichberg et al., 1975).

Chaque membre de la famille des Gals contient un ou deux domaines de reconnaissance des glucides (CRD) hautement conservés d'environ 130 à 135 acides aminés (Johannes et al., 2018). Les Gals sont divisées en trois sous-groupes en fonction de leur structure et du nombre de CRD (Johannes et al., 2018) : les Gals de type proto (-1, -2, -7, -11, -13, -14 et -15), les Gals de type répétition en tandem (RT) (-4, -6, -8, -9 et -12), et la Gal-3, qui est la seule Gal de type chimère. Les profils d'expression de ces Gals varient considérablement selon le type de cellule, le tissu et l'espèce (Shi et al., 2022). Certaines d'entre elles, comme la Gal-1 et la Gal-3, ont été largement caractérisées, tandis que d'autres sont encore peu connues (Cummings et al., 2017).

Les Gal sont connues pour être impliquées dans la régulation de multiples processus et fonctions biologiques importantes, notamment la prolifération cellulaire, l'adhésion, la

migration et l'invasion, et jouent un rôle essentiel au cours du développement embryonnaire et de la différenciation cellulaire (Manero et al., 2020), à la transduction du signal cellulaire et l'apoptose (Yuanwei et al., 2022). Les différents membres des Gals sont exprimés de manière spécifique dans différents tissus et leur expression peut être altérée au cours de processus pathologiques. De nombreux rapports ont montré leurs implications dans des maladies, principalement l'inflammation et le cancer (Manero et al., 2020).

La Gal-7 est une protéine prototypique avec un seul CRD, capable de se lier spécifiquement aux  $\beta$ -galactosides. Elle joue un rôle important dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire, la promotion de la cicatrisation des plaies et la régulation des réponses immunitaires. Des recherches récentes ont identifié des applications thérapeutiques potentielles de cette protéine dans le traitement du cancer et des maladies inflammatoires, grâce à ses propriétés anti-tumorales et propriétés anti-inflammatoires qui en font une cible thérapeutique prometteuse. Comprendre les fonctions biologiques de Gal-7 est important pour développer de nouveaux traitements pour diverses maladies (Wang et al., 2020).

Chapitre I :

# *Généralités sur les galectines*

## **I.1. Contexte historique**

Les Gals constituent une famille de lectines animales solubles de faible masse moléculaire, définies par leur domaine évolutif de reconnaissance des glucides conservés (carbohydrate recognition domain, CRD) d'environ 14 kD (Barondes et al., 1994) et leur affinité pour les  $\beta$ -galactosides contenant des glycoconjugués (Tamara et al., 2015 ; Yuanwei et al., 2022).

Le chemin qui a mené à la découverte des Gals a commencé avec la recherche sur les lectines de graines de plantes, puis l'identification des hémagglutinines dans les extraits de cerveau, et l'étude des lectines de moisissure gluante, en utilisant le système modèle *Dictyostelium discoideum*. Ces recherches ont atteint leur apogée avec la découverte de "l'électrolectine", une lectine de liaison  $\beta$ -galactoside trouvée dans les extraits de tissus solubles de l'anguille électrique (Rosen et al., 1973 ; Teichberg et al., 1975 ; Barondes, 1997 ; Kilpatrick, 2002). Les Gals ont été décrites à l'origine comme étant impliquées précocement dans le développement. À partir des années 1980, leur rôle dans la progression tumorale a été étudié, 10 ans plus tard, leur contribution dans la réponse immunitaire a été documentée. Aujourd'hui, on leur reconnaît de multiples fonctions biologiques - dans l'apoptose, l'adhérence, la migration, la polarité cellulaire et le trafic intracellulaire - sans qu'un mécanisme d'action unique et simple ne puisse être dégagé (Advedissian et al., 2015). Elles jouent des rôles appréciables dans une gestation saine et régulent la réponse immunitaire lors d'infections (Blois et al., 2022).

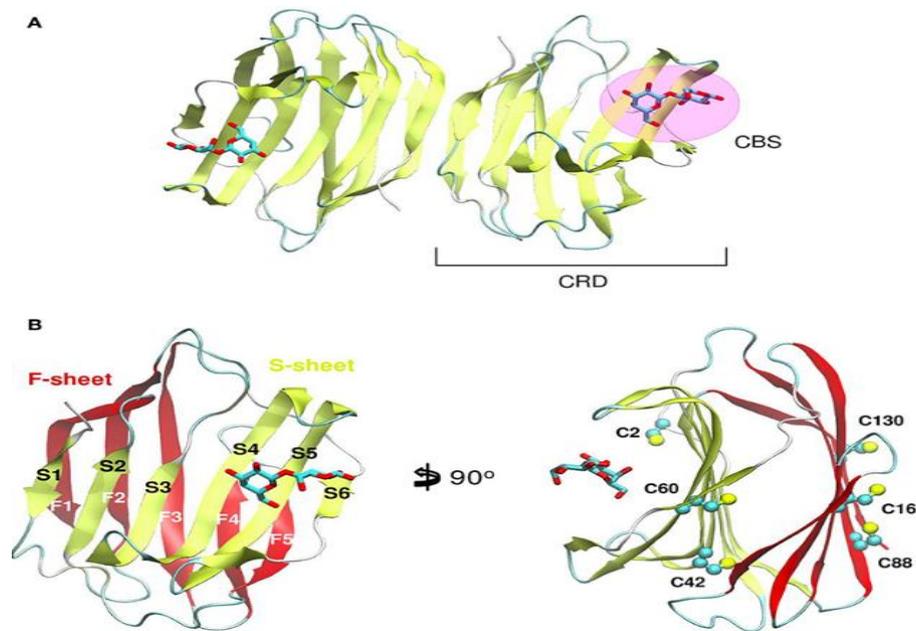
## **I.2. Structure et caractéristiques générales**

Les Gals sont définies par un domaine commun de reconnaissance des glucides, par conséquent, la compréhension de la structure globale du CRD est essentielle pour comprendre la structure et les propriétés des membres individuels de la famille des Gals humaines (Thiemann et al., 2016). Chaque (CRD) contient environ 130 à 135 résidus d'acides aminés disposés en cinq ou six brins  $\beta$  antiparallèles qui se replient en une structure globulaire compacte en sandwich  $\beta$ . La structure a un côté concave et un côté convexe, avec le concave côté formé par six brins  $\beta$  (S1-S6) qui composent la feuille S et contiennent le site de liaison des glucides. Le côté convexe est formé par cinq brins  $\beta$  (F1-F5) qui composent la feuille F (Sindrewicz et al., 2019).

Lorsque les Gals à simple CRD, telles que Gals-1, -2 et -7, se dimérisent, elles forment des protéines dimères où les sous-unités CRD sont liées par un double axe de rotation perpendiculaire au plan des feuillets  $\beta$  antiparallèles (Cummins et al., 2022). Cependant, l'interface dimérique varie considérablement entre les différentes Gals, présentant une signature distinctive (Delarosbil et al., 2018), voir (Figure. 1).

Comprendre la structure quaternaire compacte et l'organisation des membres à domaine unique de la famille Gal est indéniablement crucial. Cependant, malgré la structure globale unique des Gal CRD, elles partagent fondamentalement une affinité pour les résidus  $\beta$ -galactoside et LacNAc. Cela suggère la présence d'un assortiment clé d'acides aminés conservés au sein de la structure CRD, dans une région connue sous le nom de site de liaison aux glucides (CBS) (Kamili et al., 2016).

L'affinité de liaison des Gals pour les polysaccharides varie en fonction de plusieurs facteurs, dont la composition des polysaccharides, la longueur des chaînes de glycanes, et la présence de ramifications ou de modifications supplémentaires des structures glucidiques, comme l'ajout d'acide sialique (Advedissian et al., 2015). En plus de leur capacité à se lier aux glycoconjugués, elles peuvent interagir avec d'autres protéines, même en l'absence de groupes glycosylés. Certaines d'entre elles peuvent également s'oligomériser par des interactions homophiles protéine-protéine. Ces diverses interactions élargissent le répertoire fonctionnel des Gals, ce qui en fait des acteurs polyvalents dans un large éventail de processus biologiques.



**Fig. 1. Structure d'une Gal** (Modenutté et al., 2019). (A) forme dimère, (B) Détail du monomère différenciant la (feuille S) brins S1-S6 en jaune, et la (feuille F) (brins F1-F5) en rouge. Toutes les chaînes latérales de la cystéine dessinées comme des boules et des bâtonnets.

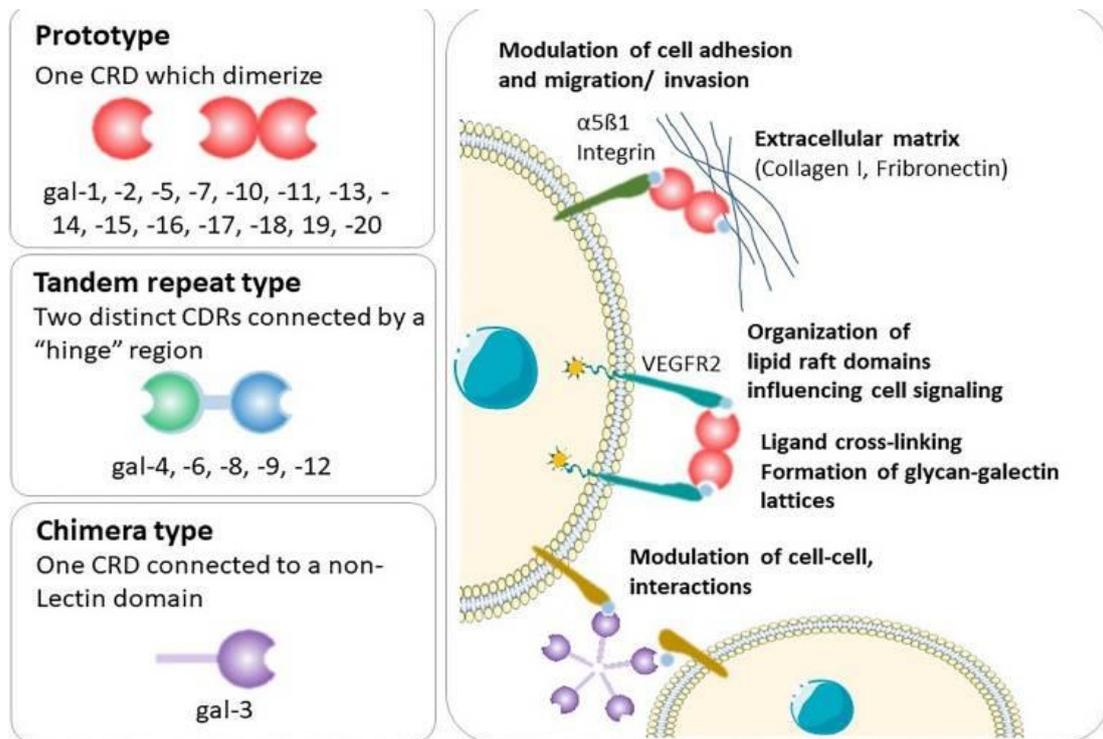
### I.3. Ligands

Les Gals sont des protéines de liaison aux glucides qui peuvent reconnaître et se lier à une large gamme de molécules glucidiques avec des structures et des compositions variables (Johannes et al., 2018). Cependant, la nature de leur CRD lui permet de se lier sélectivement à des ligands spécifiques, et cette liaison est complexe et régulée en partie par la concentration physiologique de la lectine et la multivalence et l'état oligomérique de Gal et du ligand (Cummings et al., 2015).

Les ligands des Gals sont des molécules glucidiques spécifiques cruciales pour la médiation de ses fonctions en leur permettant de reconnaître et d'interagir avec un large éventail de molécules dans différents contextes biologiques, régulant ainsi divers processus cellulaires. Par exemple, il a été démontré que Gal-1 se lie aux glycanes à la surface des cellules T et régule leur prolifération et leur apoptose, tandis que la Gal-3 se lie aux glycanes à la surface des cellules cancéreuses, favorisant leur adhésion, leur migration et leur invasion (Johannes et al., 2018). Menkhorst et al. ont illustré les différents types de Gals et leurs structures, ainsi que les divers glycoconjugués auxquels ils peuvent se lier et les processus biologiques qu'ils peuvent réguler (Figure. 2).

Ces ligands peuvent être classés en deux types principaux : les N- et O-glycanes, en fonction du type de liaison entre les fragments glucidiques et protéiques. Les N-glycanes sont attachés aux protéines via un résidu N-acétylglucosamine (GlcNAc), tandis que les O-glycanes sont attachés via une liaison O-glycosidique entre un résidu sucre et le groupe hydroxyle d'un résidu sérine ou thréonine (Johannes et al., 2018). De plus, les ligands de Gal peuvent également varier dans leur degré de complexité, allant de simples monosaccharides tels que le galactose et la N-acétyllactosamine, à des glycanes complexes tels que les N-glycanes et les mucines, qui peuvent contenir plusieurs résidus de sucre et des motifs de ramification (Johannes et al., 2018).

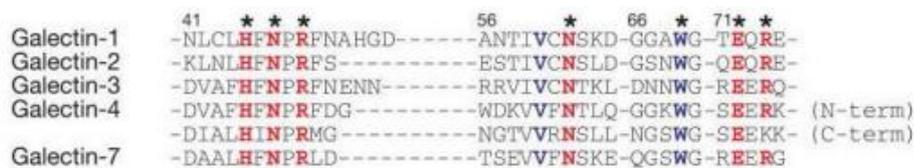
Enfin, comprendre la diversité des ligands de Gal est crucial pour développer des stratégies thérapeutiques ciblant les processus médiés par la Gal. Par exemple, la conception d'inhibiteurs de Gal qui ciblent spécifiquement les interactions entre les Gals et leurs ligands pourrait être une approche prometteuse pour le traitement de diverses maladies et troubles (Johannes et al., 2018).



**Fig. 2.** Illustration de la structure et des interactions fonctionnelles des Gals avec la surface cellulaire et les glycoconjugués extracellulaires (Menkhorst et al, 2021).

## I.4. Classification

À ce jour, les Gals numérotées identifiées chez les mammifères ont atteint le nombre de 15 (Johannes et al., 2018), dont 12 chez l'homme (Sindrewicz et al., 2019), à l'exception de : (Gal-5 et -6 présentes chez les rongeurs ; Gal-11, -14 et -15 présentes chez les ovidés). Cependant, des récentes études ont montré l'existence probable d'autres Gals : une sous-famille allant de Gal-16 à Gal-20 (Than et al., 2015 ; Blois et al., 2019) présentes exclusivement chez les primates, et plus précisément dans le placenta et chez les nouveau-nés. Toutes les Gals partagent une séquence centrale d'environ 130 à 135 acides aminés conservés connue sous le nom de Carbohydre Recognition Domain (CRD) et chaque membre de la famille des Gals en possède au moins un. Ces derniers sont responsables de l'activité de liaison des Gal aux glucides (Cooper et al., 1999) dont seulement sept résidus extrêmement conservés sont directement impliqués dans cette liaison, les autres résidus qui sont moins conservés, jouant probablement un rôle dans la spécificité individuelle de chaque membre (Cummings et al., 2009), voir (Figure. 3).



**Fig. 3. Alignement de séquences de Gals humaines (Les sept résidus conservés sont présentés par un astérisque) (Kamili et al., 2016).**

Les membres de chaque groupe de Gals ont une nature multivalente, leur permettant de s'oligomériser et de cibler une large gamme de glycoconjugués, ce qui favorise la réticulation des glycanes (Figure. 4). Les Gals peuvent également former des pentamères en s'associant via leur domaine N-terminal et agir comme des réticulations entre les glycanes et différents types de molécules, affichant ainsi une coopérativité de liaison (Vasta, 2012).

En fonction du contenu, de l'organisation et de la quantité de CRDs, les Gals sont classées en trois sous-familles ou groupes : Prototype, RT et Chimère (Figure. 5) (Liu, D et al., 2023). La sous-famille Prototype est représentée par des Gals de petite taille (Gal 1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14, and -15) d'environ 15,000 Da, Chaque galectine prototype contient un CRD et peut fonctionner comme monomère ou homodimère (Negedu et al., 2022). Les membres du groupe RT (Gal-4, -6, -8, -9, and -12) contiennent deux CRD distincts dans la même chaîne polypeptidique et reliés par une région de liaison composée d'environ 70 acides aminés. Enfin, le représentant exclusif du groupe Chimère (Gal-3) a été trouvé principalement chez les mammifères. Cette protéine a une architecture biochimique inhabituelle, constituée

d'un seul CRD situé à son extrémité C-terminale et liée à une extrémité N-terminale flexible par une séquence de type collagène riche en proline, glycine et tyrosine responsable de l'oligomérisation de cette protéine (Hara et al., 2020).

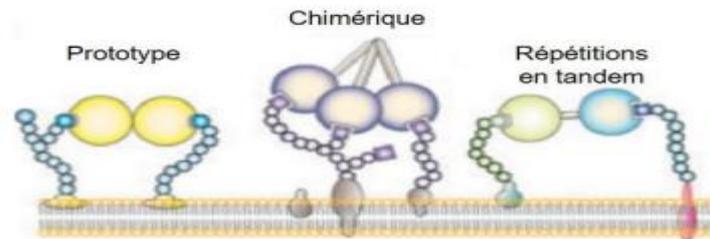


Fig. 4. Les trois types des Gals et leurs interactions avec les glycoconjugués (Vasta, 2012).

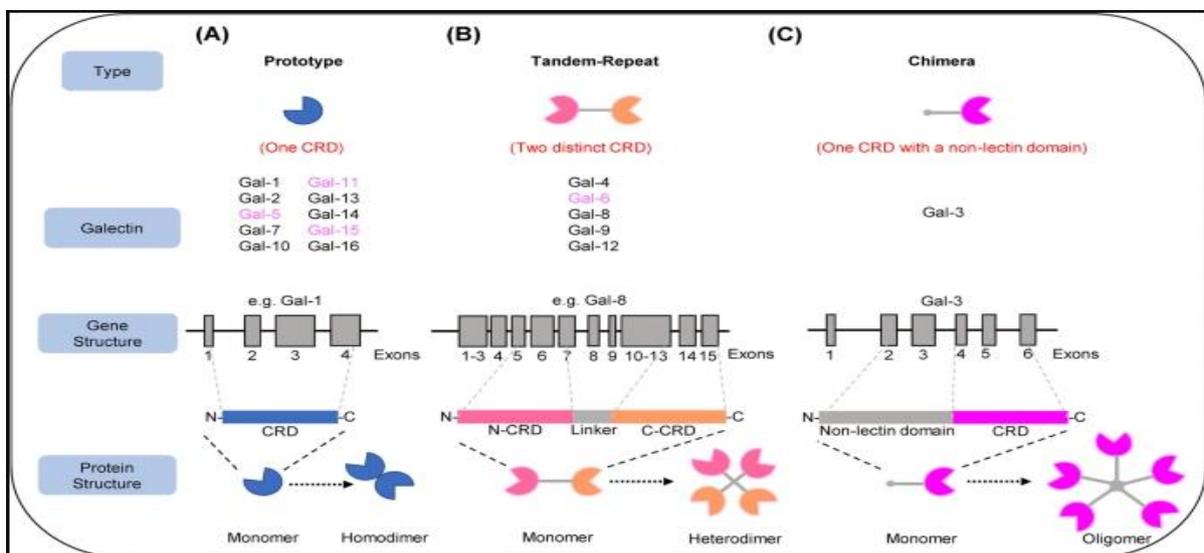
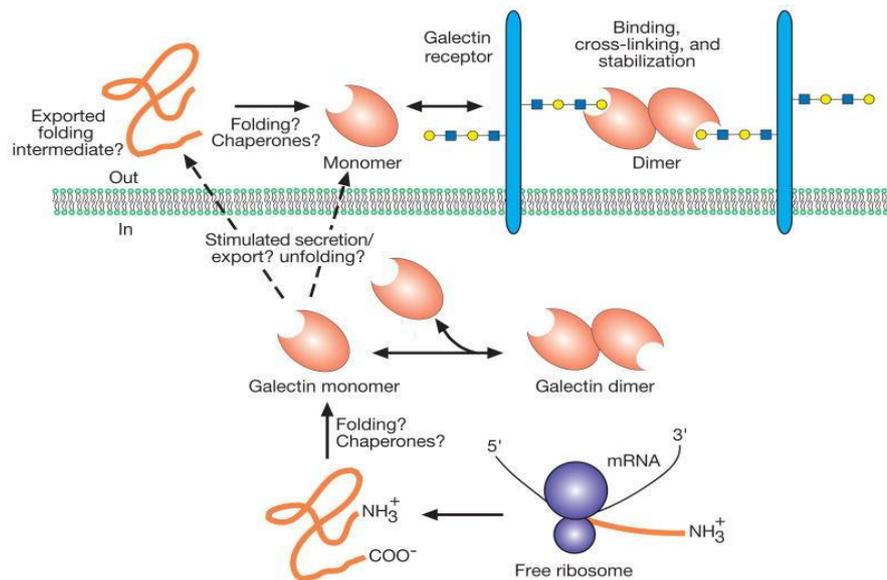


Fig. 5. Type et structures géniques et protéiques des Gals (Liu et al., 2023).

## I.5. Biosynthèse, expression et distribution

Les Gals sont probablement l'unique famille de lectines animales qui peuvent être retrouvées dans le noyau cellulaire, le cytoplasme, à l'extérieur de la membrane plasmique et également dans la matrice extracellulaire (Varki et al., 2022). Elles sont synthétisées sur des polysomes libres dans le cytoplasme avant la sécrétion (Figure. 6). Cependant, les Gals ne possèdent pas de peptide "signal" ou de domaines d'attachements aux membranes, normalement requis pour être sécrétées : on qualifie leur mécanisme de sécrétion de "non-conventionnel", car inconnu. Leur mécanisme de sécrétion a été longuement étudié mais ces études n'ont pas permis d'élucider ce phénomène (Cummins et al., 2022).



**Fig. 6. Biosynthèse et possible voie de sécrétion des Gals** (Cummings et al., 2022).

Au niveau de leur compartimentalisation cellulaire, les Gals peuvent être trouvées dans divers compartiments cellulaires, et leur expression et distribution varient en fonction de tissu, du type de cellule, de la période de développement et des conditions pathologique (Tableau 1). Elles peuvent être sécrétées par une voie d'exocytose non classique indépendante du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Cependant, leur expression dans le système immunitaire inné, les basophiles, les éosinophiles et d'autres cellules immunitaires expriment non seulement un, mais plusieurs types de Gals simultanément (Thiemann et al., 2016).

Une fois dans l'environnement extracellulaire, elles peuvent se lier à la surface des cellules sur des récepteurs membranaires, se loger dans la MEC par la liaison à des glycoprotéines ou encore, être relâchées dans la circulation sanguine (Wiersma et al., 2015). Au niveau intracellulaire elles sont généralement cytoplasmiques et/ou nucléaires et peuvent être associées à diverses structures intracellulaires, telle que les autophagosomes, les lysosomes, les mitochondries et les endosomes (Wiersma et al., 2015).

Les études visant à clarifier l'exportation des gales vers l'environnement extracellulaire se sont principalement concentrées sur la Gal-1 et la Gal-3. Il existe actuellement trois hypothèses concernant ce processus. Selon la première, l'oligomérisation des Gals est nécessaire à la sécrétion. L'hypothèse suggère que la sécrétion de la Gal-3 nécessite la présence de son domaine peptidique N-terminal intact, ce qui lui permet de former des oligomères (Gong et al., 1999 ; Popa et al., 2018). La seconde hypothèse suggère que cette

exportation se produit par translocation directe. Cette hypothèse est basée sur l'observation que le facteur de croissance des fibroblastes 2, une protéine bien étudiée connue pour sa sécrétion non conventionnelle, semble utiliser la même voie de sécrétion que Gal-1. Ces deux protéines sont transportées dans des vésicules dérivées de la membrane plasmique et leur topologie interne est similaire à celle trouvée dans les environnements extracellulaires. Ce processus permet une translocation directe à travers la membrane plasmique (Poppa et al., 2018).

La dernière hypothèse implique une exportation via la sécrétion dans des vésicules extracellulaires, en particulier des microvésicules qui ont été fréquemment associées à la libération de Gals. Cependant, cette voie hypothétique comprend également les endosomes et les lysosomes. Les observations suggèrent que des microvésicules contenant des accumulations sous-membraneuses de Gal-1 se produisent avant l'exocytose (Hanke et al., 2013 ; Poppa et al., 2018). La présence de glucides pourrait ne pas être nécessaire pour l'exportation de Gals. En conséquence, une enquête plus approfondie et l'examen de plusieurs détails sont nécessaires pour confirmer une hypothèse par rapport aux autres. Bien qu'il soit possible que les Gals utilisent plus d'une méthode de sécrétion, la littérature suggère que la troisième hypothèse pourrait être mieux adaptée aux situations de stress cellulaire (Poppa et al., 2018).

Les mécanismes qui contrôlent la compartimentation des Gals restent largement méconnus. Cependant, il existe des preuves suggérant que certains mécanismes cellulaires peuvent être capables de modifier leur localisation. Par exemple, il a été démontré que la Gal-2 se transloque dans les nodules de fibroblastes lors d'une exposition aux rayons UV (Timoshenko et al., 2015). L'expression des Gals est régulée par divers facteurs, tels que les cytokines et les facteurs de croissance. Par exemple, l'expression de Gal-1 est induite par les cytokines inflammatoires IL-17, TNF- $\alpha$  et INF- $\gamma$ , tandis que l'expression de la Gal-3 peut être réprimée par l'EGF (Seropian et al., 2013). De plus, l'expression de certaines Gals peut être modulée au cours de divers processus cellulaires, y compris l'inflammation, le stress oxydatif, l'apoptose ou l'hypoxie. En effet, il a été démontré que l'inflammation provoque une augmentation de l'expression de la Gal-1, -3, -9 et -10, tandis que l'hypoxie induit l'expression de la Gal-1 et -3 (Timoshenko et al., 2015).

**Tableau 1.** Distribution tissulaire des Gals (Chiariotti et al., 2002 ; Haye et al., 2007 ; Farmer et al., 2008 ; Than et al., 2015).

Galectines	Tissus
Galectine 1	Tissu adipeux, moelle osseuse, système nerveux central, glandes endocrines, endothélium, systèmes reproducteurs mâle et femelle, organes lymphatiques, placenta, Système respiratoire, peau, muscle lisse (Than et al., 2015).
Galectine 2	Sang, moelle osseuse, système digestif, cellules immunitaires, organes lymphatiques, Placenta, système urinaire (Than et al., 2015).
Galectine 3	Tissu adipeux, moelle osseuse, système nerveux central, système digestif, glandes, endocrines, endothélium, systèmes reproducteurs mâle et femelle, muscles cardiaques, organes lymphatiques, cellules immunitaires, placenta, système respiratoire, peau, muscle lisse, système urinaire (Than et al., 2015).
Galectine 4	Système digestif, système reproducteur mâle, peau (Than et al., 2015).
Galectine 5	Blastocyte à l'implantation, réticulocytes, érythrocytes (Chiariotti et al., 2002).
Galectine 6	Tractus gastrointestinal (Chiariotti et al., 2002).
Galectine 7	Peau, système digestif, système reproducteur femelle, cœur, organes lymphatiques (Than et al., 2015).
Galectine 8	Moelle osseuse, système digestif, glandes endocrines, système reproducteur mâle et femelle, cellules immunitaires, organes lymphatiques, placenta, système urinaire (Than et al., 2015).
Galectine 9	Tissu adipeux, moelle osseuse, système digestif, glandes endocrines, organes lymphatiques, placenta, système respiratoire, peau, muscles lisses (Than et al., 2015).
Galectine 10	Moelle osseuse, cellules immunitaires, organes lymphatiques (Than et al., 2015).
Galectine 12	Tissu adipeux, moelle osseuse, système reproducteur femelle, cellules immunitaires (Than et al., 2015).
Galectine 13	Placenta (Than et al., 2015).
Galectine 14	Placenta (Than et al., 2015).
Galectine 15	Epithélium, endométrial luminal (LE) et superficiel glandulaire (SGE) de l'utérus (Haye et al., 2007 ; Farmer et al., 2008).

Gal-1 et la Gal-3 présentent la distribution tissulaire la plus répandue parmi les Gals. La Gal-1 se trouve dans la majorité des cellules épithéliales et stromales des tissus, y compris les fibroblastes et les cellules endothéliales, tandis que Gal-3 est également présente

dans les cellules épithéliales et le stroma de plusieurs organes. Les Gals-2 et -4 ont un profil d'expression plus restreint, principalement trouvé dans les cellules du tube digestif. La Gal-7 est presque exclusivement exprimée dans les épithéliums stratifiés, tandis que Gal-8 est fortement exprimée dans les cellules endothéliales de nombreux organes. La Gal-9 a une distribution plus large, étant exprimée dans les cellules épithéliales et stromales de divers organes et trouvée dans une variété de cellules immunitaires. La Gal-10 est présente dans les éosinophiles et les basophiles, tandis que Gal-12 est exprimée dans les adipocytes. Les Gals-13 et -14 sont principalement connues pour leur expression dans tissus placentaires, bien qu'ils puissent également être exprimés dans d'autres tissus, bien que moins couramment étudiés (Than et al., 2015). De plus, la Gal-15 est spécifiquement exprimée dans l'épithélium glandulaire luminal et superficiel de l'utérus lors de l'élongation du blastocyste post-implantation chez la souris et la vache (Haye et al., 2007 ; Farmer et al., 2008).

## **I.6. Activités biologiques et fonctions**

Les Gals ont de multiples fonctions et parfois opposées à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule (Popa et al., 2018). Récemment elles sont apparues comme de nouveaux acteurs dans la modulation des processus physio-pathologiques. Elles sont impliquées dans de nombreuses activités biologiques (Figure. 7), allant des processus de développement fonctionnels précoces, des programmes de vascularisation, de la migration cellulaire et de la régulation des cellules du système immunitaire aux résolutions pro- ou anti-inflammatoires (Modenutti et al., 2019). Au cours de l'infection, elles modulent une diversité d'événements de signalisation qui conduisent à la prolifération cellulaire, à la survie, à la chimiotaxie, au trafic, à la sécrétion de cytokines et à la communication cellule-cellule (Modenutti et al., 2019 ; Hong et al., 2021).

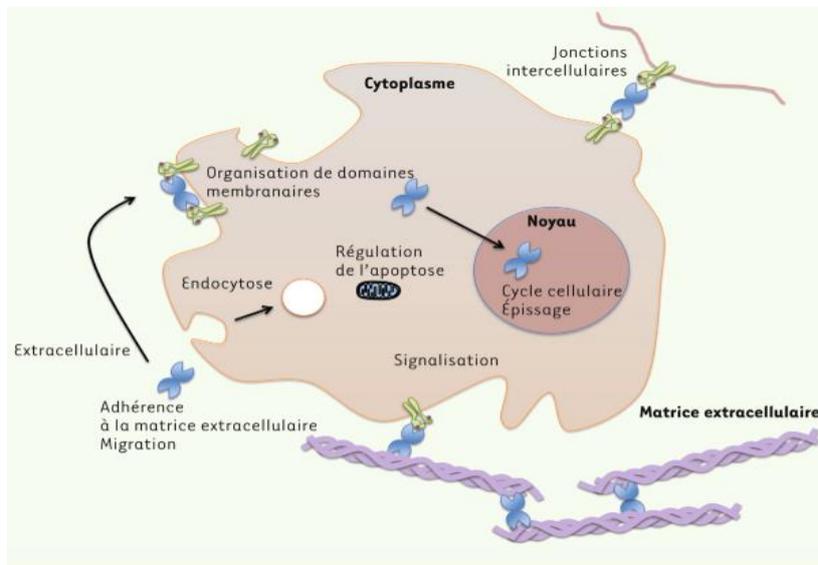
Les Gals sont également impliquées profondément dans la reconnaissance et la destruction des agents pathogènes, et dans la facilitation de l'entrée d'agents pathogènes microbiens et de parasites dans l'hôte (Lujan et al., 2018). De plus, Nombreuses Gals sont liées aux interactions hôte-pathogènes. Il s'agit notamment de la liaison directe aux microbes qui affecte leur survie ou leurs fonctions, de la tolérance immunitaire et de la modulation des réponses innées ou adaptatives de diverses cellules immunitaires qui sont toutes impliquées dans une grossesse en bonne santé (Blois et al., 2020 ; Vasta, 2020).

A ce jour de nombreuses études ont montré que les Gals sont des régulateurs clés de l'auto-immunité et de l'inflammation aiguë et chronique via un mode d'action extra- ou

intracellulaire, ce qui en fait des cibles thérapeutiques pour certaines maladies inflammatoires et auto-immunes (Xu et al., 2021 ; Blois et al., 2020). En outre, elles jouent un rôle très important dans le SNC : dans la croissance des neurites, la myélinisation et les niches de cellules souches/progénitrices neurales, ainsi que dans les lésions ischémiques/hypoxiques/traumatiques et les maladies neurodégénératives telles que comme la sclérose en plaques (Kobayashi et al., 2021).

Au niveau intracellulaire, certaines Gals peuvent moduler la croissance cellulaire, la différenciation, l'apoptose et la migration via des interactions protéine-protéines (Than et al., 2015). Certaines Gals (-1, -3) font la navette dans le noyau où elles fonctionnent dans l'épissage pré-ARNm (Sun et al., 2019).

Extracellulairement, les Gals se localisent principalement sur les radeaux lipidiques à la surface des cellules où elles exercent leurs fonctions en se liant aux molécules de la surface cellulaire ou de la matrice extracellulaire, qui portent leurs ligands glycanes. Elles peuvent former des réseaux qui organisent des domaines de radeaux lipidiques et modulent la signalisation cellulaire pour la croissance cellulaire, les fonctions métaboliques, la sécrétion de cytokines et la survie, ainsi que de nombreuses autres interactions intracellulaires et extracellulaires telle que la diffusion, la compartimentation, l'endocytose des glycoprotéines et des glycolipides de la membrane plasmique, la sélection, l'activation et l'arrêt des cellules T, la signalisation des récepteurs kinases et la fonctionnalité des récepteurs membranaires, transporteurs d'acides aminés, cadhérines et intégrines ((Than et al., 2015 ; Sciacchitano et al., 2018). Le mécanisme par lequel les fonctions extracellulaires de Gal sont accomplies repose à la fois sur leur spécificité de liaison aux glucides, ainsi que sur leurs capacités de formation de réseau qui sont étroitement liées à la structure de la Gal (Modenutti et al., 2019).



**Fig. 7. Différents mécanismes d'action des Gals** (Advedissian et al., 2015).

### I.7. Rôles dans le cancer

L'apparition et le développement du cancer impliquent de nombreux processus complexes faisant intervenir de nombreuses facteurs, dont l'activation des proto-oncogènes. Ces facteurs sont influencés par des changements génétiques, des effets cellulaires extérieurs, l'activité et le contrôle du système immunitaire et le microenvironnement tissulaire (Kashiwagi et al., 2018). De nombreuses recherches expérimentales antérieures ont montré que les Gals jouent un rôle pro- et anti-tumoral essentiel dans l'origine et le développement du cancer (Figure. 8), et qu'au sein de la TME, leur expression est également anormalement régulée à la hausse ou à la baisse dans différents types de tumeurs (Vladoiu et al., 2014 ; Qiu et al., 2021), voir (Figure. 9).

Les premières preuves de l'implication des Gals dans le cancer ont été rapportées il y a une quarantaine d'années (Advedissian et al., 2015). Depuis lors, de nombreuses données sur l'expression de la Gal dans le cancer ont été publiées. Récemment, il a été révélé que les Gals interviennent dans le développement de nombreuses tumeurs malignes, en particulier dans la transformation des cellules tumorales par le biais d'interactions avec des oncogènes tels que HRAS et KRAS (Wang et al., 2018). Par ailleurs, qu'elles ont un impact significatif sur la progression tumorale par des voies dépendantes ou indépendantes de la glycosylation qui modulent la prolifération, l'évasion des suppresseurs de croissance et des réponses immunitaires, la résistance à la mort cellulaire, l'induction de l'angiogenèse, l'inflammation et les métastases (Girotti et al., 2020). Dans les micro-environnements tumoraux individuels, ces

circuits influencés par les Gals peuvent modifier les compartiments tumoraux, endothéliaux et immunologiques (Mariño et al., 2023). De plus, selon des recherches qui ont examiné l'expression et l'activité des Gals dans les cellules cancéreuses, elles jouent un rôle essentiel dans au moins trois caractéristiques majeures qui définissent les HFC: l'induction de l'immunosuppression systémique et locale, la chimiorésistance des cellules cancéreuses, et l'augmentation de l'activité invasive (Delarosbil et al., 2018).

Les membres de la famille des Gals peuvent servir de biomarqueurs pour détecter la progression du cancer et de cibles pour améliorer la prédiction clinique en fonction de leurs différents niveaux d'expression dans les tissus normaux et malins, sachant que leur expression généralisée dans les tissus est indissociable de l'apparition, du développement, de l'invasion et des métastases des tumeurs (Shi et al., 2022). Cependant, elles ne sont pas toujours associées à une agressivité accrue, beaucoup d'entre eux ont des propriétés anti-tumorigène et peuvent ralentir la progression du cancer (Delarosbil et al., 2018).

En outre, des études précliniques ont montré que l'inhibition des Gals ralentit efficacement le développement des tumeurs. Malgré cela, la recherche clinique sur leurs inhibiteurs n'en est qu'à ses débuts et son utilisation dans le traitement du cancer nécessitera des recherches supplémentaires. Néanmoins, au cours des dernières décennies, la recherche sur le rôle des Gals dans les tumeurs a fait des progrès significatifs, ce qui a conduit à l'inclusion d'un certain nombre d'inhibiteurs dans les essais cliniques (Shi et al., 2022).

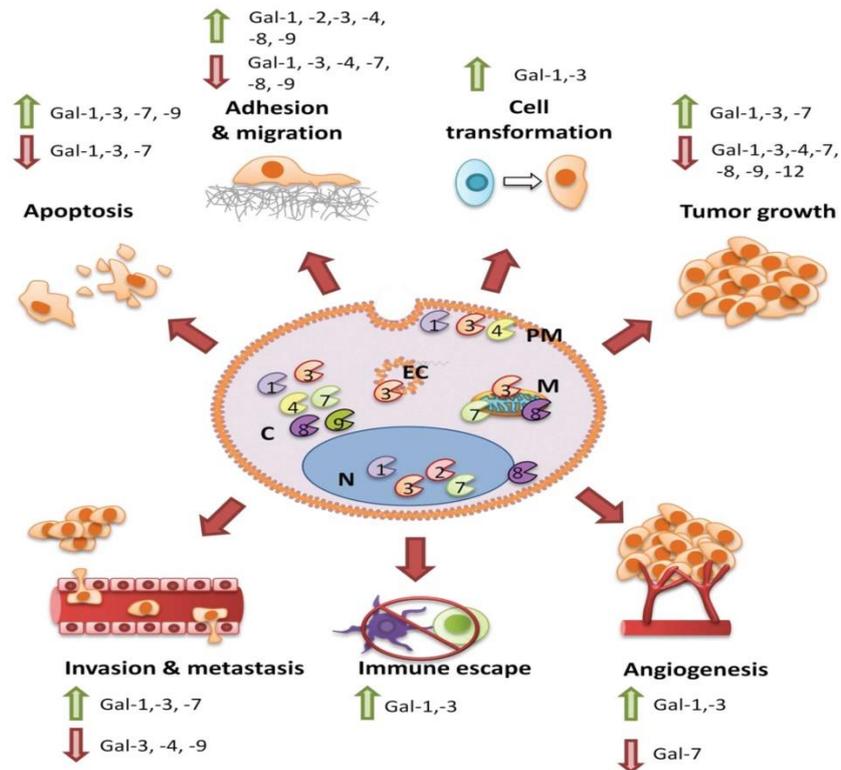


Fig. 8. Rôles pro- et anti-tumorales des Gals cytoplasmiques, mitochondriaux ou nucléaires (Vladoiu et al., 2014).

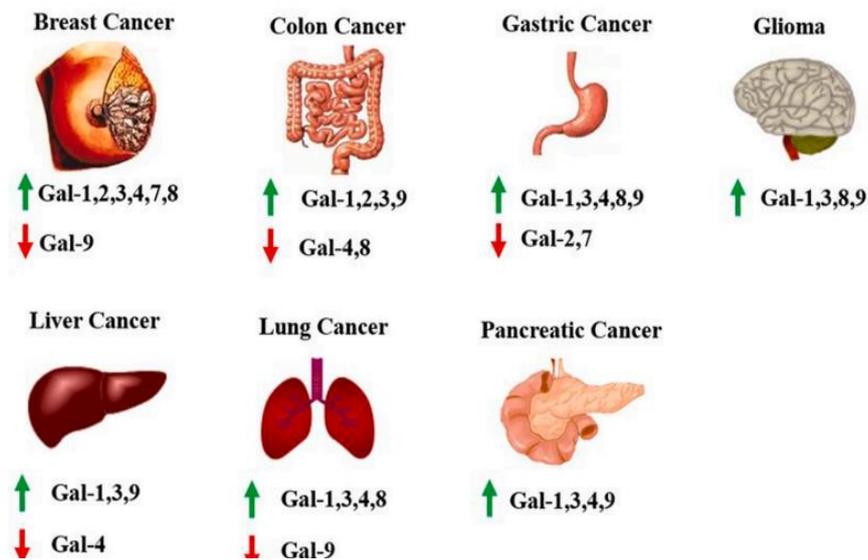


Fig. 9. Différentes expressions des Gals régulées dans plusieurs types de tumeurs (Qiu et al., 2021).

*Chapitre II :*

# **Galectine-7 : propriétés et fonctions**

## II.1. Découverte de Gal-7

Gal-7 est un membre de la famille des Gals englobant les lectines solubles avec une grande variété de ligands et de fonctions (Proux-Gillardeaux et al., 2021). D'autre terme, c'est une lectine non glycosylée de 15 kDa qui est capable de se lier spécifiquement aux  $\beta$ -galactosides (Chen et al., 2021). Elle a été signalée pour la première fois en 1995 par Madsen et ses collègues qui ont procédé à son clonage, à l'analyse de son expression intra et extracellulaire, ainsi qu'à sa localisation sur le chromosome 19, en utilisant une combinaison de clonage moléculaire et de techniques biochimiques lors de la recherche de protéines de kératinocytes susceptibles de jouer un rôle dans le maintien du phénotype normal et de diverses maladies de la peau (Sewgobind et al., 2021). Par la suite, l'équipe de Magnaldo ont déterminé la localisation de Gal-7, en ARNm, dans les kératinocytes indifférenciés et pour tous les stades de différenciation et démontré son expression dans divers types d'épithéliums stratifiés, notamment la peau, la muqueuse buccale et l'œsophage. Ils ont également montré que Gal-7 est exprimée de manière régulée par le développement dans l'épithélium du follicule pileux humain (Madsen et al., 1995 ; Magnaldo et al., 1995).

Après sa découverte, la première fonction de Gal-7 dans les kératinocytes a été décrite. Des études ont montré que son expression est régulée au cours de la différenciation des kératinocytes et est régulée positivement dans les lésions cutanées psoriasiques. Ces résultats suggèrent qu'elle joue un rôle dans la régulation de la différenciation des kératinocytes et dans la pathogenèse du psoriasis (Bernerd et al., 1999).

Aujourd'hui, Elle est reconnue pour sa spécificité tissulaire, c'est-à-dire principalement retrouvée dans les épithéliums stratifié de la peau mais aussi dans tous les différents épithéliums tissulaires tels que celui de l'œsophage, des muqueuses buccales et de la langue, du pharynx et hypopharynx, des glandes salivaires, sébacées ou mammaires, du thymus, de la cornée, du système urinaire et reproducteur (ovaire, utérus) ou de l'estomac (St-pierre et al., 2021). Elle est impliquée dans divers processus biologiques telle que l'apoptose, la prolifération et la différenciation, l'adhésion et la migration cellulaire et aussi dans la régulation de l'homéostasie épithéliale (Sewgobind et al., 2021 ; Advedissian et al., 2017) via des interactions protéine-protéine dépendantes ou indépendantes des glycanes avec d'autres partenaires cellulaires (Pham et al., 2021).

La surexpression de cette lectine favorise la progression du nombreux type de cancer notamment le cancer de sein et de poumons (Blair et al., 2021), cancer de colon (Advedissian et al., 2017) et le cancer pancréatique (Zhang et al., 2021). Elle est également impliquée dans d'autres pathologies, particulièrement la pré-éclampsie et la cicatrisation anormale des plaies de la peau et de la cornée (Menkhorst et al., 2020). Récemment, elle a été identifiée comme un biomarqueur potentiel pour divers types de cancer, y compris le carcinome épidermoïde de l'œsophage (ESCC) (Pinto et al., 2023), et cancer du poumon (Avery et al., 2023). De plus, elle a été suggérée comme biomarqueur potentiel du syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (Hama et al., 2019).

## II.2. Structure moléculaire et ligands

La compréhension des processus biologiques sous-jacents impliqués telle que les différentes affinités pour les différents ligands glucidiques et non glucidiques et le développement d'interventions potentiellement thérapeutiques, dépendent tous du décryptage des structures complexes des Gals et de leurs interactions avec les glucides (Modenutti et al., 2019).

Gal-7 est une Gal prototypique de 15 kDa avec un seul CRD, capable de se lier spécifiquement aux  $\beta$ -galactosides et de former des homodimères divalents avec une topologie différente (Advedissian., 2017 ; Chen et al., 2021). Des tests d'ultracentrifugation et de sédimentation indiquent clairement qu'il s'agit d'un dimère en solution (Sewgobind et al., 2021). Leonidas et al décrivent la structure cristalline aux rayons X à l'état naturel en tant que dimère sous forme libre et en présence de galactose, de galactosamine, de lactose et de N-acétyl-lactosamine (Leonidas et al., 1998 ; Sewgobind et al., 2021), voir (Figure. 10).

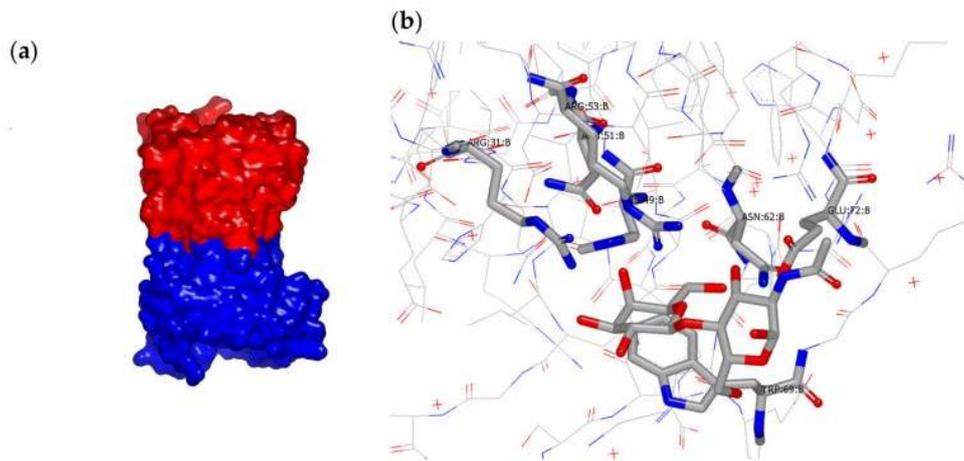
Gal-7 partage une identité de séquence d'acides aminés significatifs avec les prototypes connus de la Gal-1, -2, et -10, résultant en un pli similaire à celui des prototypes Gal-1 et -2, mais une plus grande similitude avec Gal-10 apparente (Sewgobind., 2021). En effet, malgré des homologies de séquence avec les prototypes Gal 1 et -2 qui sont associés en dimère dans un arrangement "côte à côte", la Gal-7 forme un homodimère par un arrangement "dos à dos" résultant en une interface plus grande que les autres Gals prototypiques (Vladoiu et al., 2015 ; Advedissian et al., 2017 ), voir (Figure. 11).

L'arrangement homodimère de Gal-7 est très différent de celui de Gal-1 et de la Gal-2, qui sont toutes deux des Gals dimériques avec un seul CRD et qui sont toutes deux connues

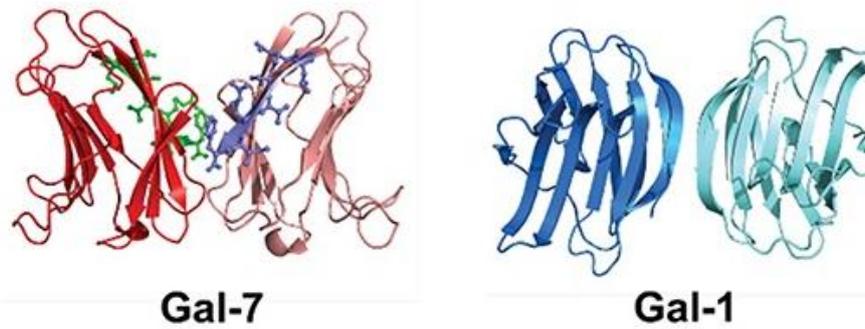
pour leur reconnaissance multivalente des hydrates de carbone en raison de leur organisation structurale. En revanche, Gal-7 reconnaît les glucides sous leur forme monomérique et n'est pas multivalente (Sewgobind et al., 2021). L'interface dimère implique l'association des brins  $\beta$ , F1 – F5 des deux protomères qui sont maintenus ensemble par des interactions de liaison hydrogène. Ces liaisons H impliquent cinq résidus de la molécule unitaire A et huit résidus de la molécule unitaire B voisine et un groupe étendu de contacts de van der Waals. En contrepartie, les principaux résidus impliqués dans la reconnaissance des glucides par les interactions des liaisons hydrogène sont His49, Asn51, Arg53, Asn62 et Glu72 (Sewgobind et al., 2021). Plus précisément, les résidus bien conservés que sont : His49, Asn51 et Arg53, établissent des liaisons hydrogène avec le galactose O4 dans les quatre complexes. Alors que O6 est impliqué dans des interactions avec Asn62 et Glu72, et le galactose O5 établit deux liaisons hydrogène avec Arg53 et Glu72. Tandis que les résidus Arg53, Thr56, Glu58, Glu72 et Arg74 forment un réseau d'interactions ioniques, le tryptophane 69 participe à des interactions avec le fragment de galactose qui sont similaires à celles observées dans les structures Gal-1 et Gal-2 (Sewgobind et al., 2021).

La diversité des ligands de Gal-7 met en évidence son rôle de protéine multifonctionnelle impliquée dans divers processus biologiques. Comprendre les interactions spécifiques entre Gal-7 et ses ligands est important pour élucider ses fonctions et ses applications thérapeutiques potentielles. La Gal-7 homodimérique lie les galactosides telles que la N-acétylactosamine (LacNAc) aux extrémités des branches du N-glycane et à l'intérieur des oligomères de LacNAc ainsi que le ganglioside GM1 pentasaccharide (Sewgobind et al., 2021).

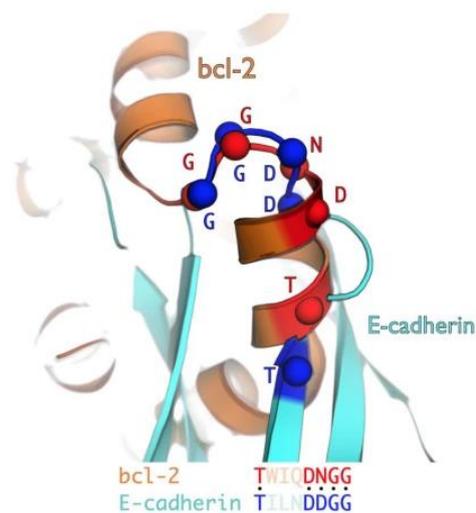
De plus, elle interagit avec des protéines telles que Bcl-2, la E-cadhérine et la kinase N-terminale c-jun (JNK) (Villeneuve et al., 2016 ; Chen et al., 2016 ; Advessian et al., 2017 ; Liang et al., 2022), ainsi qu'avec du glycérol (Fig. 12). Ce dernier se lie à Gal-7 près de l'extrémité N-terminale en plus des sites de liaison de reconnaissance des glucides (Liang et al., 2022). De plus, il a été démontré que Gal-7 se lie à plusieurs glycoprotéines notamment, la laminine, la fibronectine et le collagène (Allen et al., 2019), ainsi qu'au sulfate de kératane, qui est un glycosaminoglycane sulfaté composé de quantités équimolaires de glucosamine, acétyle, galactose et sulfate (Miller et al., 2020).



**Fig. 10. Structure cristalline de Gal-7.** (a) Structure dimérique de Gal-7 (pdb 1BKZ) ; (b) Liaison de N -Ac-LacNAc à la Gal-7 (pdb 5GAL) (Sewgobind et al., 2021).



**Fig. 11. Représentation structurale des dimères hGal-7 (PDB 1BKZ) et hGal-1 (PDB 3W58).** La formation de dimères dans hGal-7 passe par une topologie "dos à dos" des monomères tandis que hGal-1 adopte un arrangement structural "côte à côte" (Vladoiu et al., 2015).



**Fig. 12. Modes de liaison similaires de Gal-7 et Bcl-2 à la E-cadhérine** révélés par analyse structurale (Proux-Gillardeaux et al., 2021).

### II.3. Expression génétique

La Gal-7, membre de la famille des protéines de liaison aux glucides appelée Gals, est impliquée dans divers processus biologiques tels que l'adhésion cellulaire, l'apoptose et l'inflammation. Le gène LGALS7, qui code pour Gal-7, est situé sur le chromosome 19q13.2 et contient quatre exons. La protéine résultante, composée d'environ 135 acides aminés, est exprimée de manière différentielle dans les kératinocytes normaux et les cellules de carcinome épidermoïde qui n'ont pas encore atteint la différenciation terminale (Advedissian et al., 2017 ; Murphy et al., 2022).

De manière intéressante, le gène LGALS7 présente un modèle intéressant de variation du nombre de copies. Une seule copie de deux gènes, LGALS7 et LGALS7B, a été identifiée dans les génomes humain, bovin et canin. Ces gènes sont dupliqués simultanément mais dans des directions opposées sur le chromosome 19. Bien que la protéine codée par chaque gène soit la même, les sites de liaison du facteur de transcription putatif dans les séquences promotrices des deux gènes diffèrent, suggérant des différences dans la régulation de l'expression (Kaltner et al., 2013 ; Advedissian et al., 2017 ; Chen et al., 2021).

L'expression du gène LGALS7, qui code pour Gal-7, est influencée par divers facteurs génétiques et environnementaux. Des recherches récentes ont identifié deux polymorphismes mononucléotidiques (SNP) dans la région promotrice LGALS7 : -292C/T et -159C/T, qui sont significativement associés à un risque accru d'hémorragie intracérébrale spontanée (ICH). Les résultats suggèrent que les variations génétiques dans la région du promoteur LGALS7 peuvent avoir des implications plus larges pour l'expression de Gal-7 et sa pertinence potentielle pour le développement et la progression de la maladie (Wang et al., 2022).

### II.4. Régulation de l'expression

L'expression du gène Gal-7 est connue pour être altérée, régulée à la hausse ou à la baisse dans différents types de cancer, et peut être régulée de diverses manières selon le contexte. Par exemple, l'expression de LGALS7 est régulée négativement dans le cancer du col de l'utérus (Sewgobind et al., 2021). Cependant, la production de LGALS7 augmente dans le cancer de l'endomètre avec une augmentation du grade du cancer et peut favoriser les métastases en réduisant l'adhérence cellule-cellule et en améliorant la migration cellulaire (Sewgobind et al., 2021). La régulation à la hausse de l'expression de LGALS7 a

également été liée à l'activation de plusieurs programmes transcriptionnels impliqués dans la survie tumorale, métabolisme et prolifération (Pinto et al., 2023). Dans les kératinocytes, Gal-7 régule la prolifération et la différenciation cellulaire par la voie JNK1 -miR-203-p63 (Chen et al., 2016).

Dans les cellules cancéreuses du sein, l'expression de Gal-7 est induite par le traitement par du mutant p53 et la doxorubicine à l'aide de petits ARN interférents (siRNA), et cette induction est spécifique au mutant p53. De plus, l'expression de Gal-7 induite par p53 est associée à l'activité de NF- $\kappa$ B et inhibée par les inhibiteurs de NF- $\kappa$ B dans les cellules cancéreuses du sein (Campion et al., 2013).

La régulation transcriptionnelle de Gal-7 est complexe et dépendante du contexte. Le gène *Igals7* est induit par le facteur de transcription C/EBP $\beta$ , et son expression est modulée par la méthylation de l'ADN et la voie de signalisation NF- $\kappa$ B (Demers et al., 2009 ; Campion et al., 2014). L'inhibition de la voie de signalisation NF- $\kappa$ B ou des mutations dans le site de liaison C/EBP $\beta$  du promoteur LGALS7 peuvent réduire l'expression de Gal-7 aux niveaux transcriptionnel et protéique, tandis que la surexpression ectopique de C/EBP $\beta$  peut augmenter l'expression transcriptionnelle et protéique de Gal-7 (Campion et al., 2014).

De plus, Les SNP dans la région promotrice d'un gène peuvent affecter la liaison des facteurs de transcription à la séquence d'ADN, soit en créant soit en perturbant des sites de liaison. Cela peut altérer la régulation transcriptionnelle du gène, entraînant des changements dans l'expression du gène. Dans le cas du gène LGALS7, les SNP identifiés dans la région promotrice (-292C/T et -159C/T) peuvent altérer la liaison des facteurs de transcription et affecter par la suite la régulation de l'expression de Gal-7. Ce qui peut avoir des implications sur le développement et la progression de la maladie (Wang et al., 2022).

## II.5. Sécrétion et distribution

Gal-7 est principalement exprimée dans les épithéliums stratifiés, synthétisée dans le cytoplasme et s'accumule dans le cytosol ou le noyau avant d'être sécrétée exclusivement par les kératinocytes dans la membrane plasmique externe ou la matrice extracellulaire mais non par les cellules COS ou HeLa transfectées avec son gène codant (Kuwabara et al., 2002). Elle est principalement exprimée dans les épithéliums stratifiés notamment dans l'épiderme la peau, l'œsophage, la cornée, la langue, les lèvres et les corpuscules de Hassall du thymus (Kobayashi et al., 2017). Elle a également été détectée dans les glandes sébacées de la peau,

ainsi que dans les cellules myoépithéliales de l'épithélium mammaire. Plus récemment, Gal-7 a été identifiée dans la gencive (Jones et al., 2004 ; Yaprak et al., 2017 ; Kobayashi et al., 2017).

Bien que Gal-7 ne possède pas de peptide signal de sécrétion typique, elle a été observée en culture de kératinocytes, suggérant qu'elle peut être sécrétée par ces cellules. En plus d'être présente dans le cytosol, elle se trouve également dans les mitochondries et le noyau, bien que sa fonction dans le noyau ne soit pas bien comprise. Des études suggèrent que Gal-7 peut jouer un rôle dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes, ainsi que dans la voie JNK1-miR-203-p63 (Chen et al., 2016).

Gal-7 est principalement distribuée dans le noyau des cellules, avec une certaine expression dans le cytoplasme autour du noyau (Kuwabara et al., 2002). Elle est principalement exprimée dans les épithéliums squameux stratifiés de la peau, où elle est présente dans toutes les couches de l'épiderme avec une concentration plus élevée dans la couche basale pendant le développement fœtal (Madsen et al., 1995 ; Magnaldo et al., 1995). De plus, elle n'est exprimée que pendant la seconde moitié de la gestation, la peau étant le principal site d'expression (Timmons et al., 1999). Au cours du développement embryonnaire, son expression est limitée aux épithéliums stratifiés ou en développement. Cependant, chez l'adulte, il est fortement exprimé dans la couche basale et la couche suprabasale, concentrée aux sites de contact cellule-cellule. Elle est également exprimée dans les épithéliums stratifiés tels que la peau, l'œsophage, la cornée, la langue, les lèvres et les corpuscules de Hassall du thymus (Magnaldo et al., 1998).

## **II.6. Fonctions de Gal-7**

Gal-7 est une protéine qui présente une spécificité tissulaire élevée et est exprimée dans divers tissus épithéliaux, notamment les cellules du muscle cardiaque, le système alimentaire, les tissus fœtaux et les kératinocytes cutanés. Elle est impliquée dans une gamme de processus cellulaires, y compris la prolifération, l'adhésion, la migration, l'apoptose et la modulation de la réponse du système immunitaire (Kaur et al., 2016 ; Advedissian et al., 2017 ; Johannes et al., 2018), voir (Figure. 13).

### **II.6.1. Rôle dans l'apoptose**

Plusieurs fonctions extracellulaires mais également intracellulaires ont été identifiées pour Gal-7. Des études ont ainsi révélé son rôle dans la réponse apoptotique (Figure. 13).

Cependant, elle est révélée d'être soit un facteur pro-apoptotique, soit un facteur anti-apoptotique, selon les conditions expérimentales, indiquant alors que son activité dans l'apoptose varie en fonction du contexte cellulaire et/ou du stimulus apoptotique (Advedissian et al., 2017). L'expression de Gal-7 est également induite rapidement dans les kératinocytes en réponse à une exposition aux ultraviolets B (UVB) issues des coups de soleil sur l'épiderme, en parallèle de l'induction de l'apoptose (Bernerd et al., 1999), voir (Figure. 19A)

De plus, la fonction de Gal-7 repose sur son activité lectine car elle peut être inhibée par l'ajout de lactose. En effet, St-Pierre et ses collègues ont montré que l'expression de novo d'un mutant de Gal-7 déficient en CRD contenant une substitution d'une arginine par une sérine en position 74 (mutant R74S) a eu un impact similaire à celui de l'expression du type sauvage de Gal-7 sur la sensibilité à l'apoptose. Il a été démontré également que l'induction directe de l'apoptose par Gal-7 est limitée aux lymphocytes T, étant donné que l'ajout de Gal-7 recombinante en l'absence de stimuli apoptotiques est suffisant pour l'induire (Vladoiu et al., 2015). Cependant, ce n'ait pas le cas dans d'autres types de cellules, où les modifications de ses niveaux d'expression seule ou l'ajout de Gal-7 recombinante ne suffisent pas à induire l'apoptose (Labrie et al., 2014).

Selon plusieurs études, Gal-7 est une protéine pro-apoptotique qui a un effet pro-apoptotique sur de nombreux types de cellules et fonctionne de manière intracellulaire en amont de l'activation de JNK et de la libération du cytochrome C (Kuwabara et al., 2002). A titre d'illustration, dans les cellules HeLa du cancer du col de l'utérus et dans la lignée cellulaire d'adénocarcinome colorectal DLD-1, l'expression de novo de Ga-7 rend les cellules plus sensibles à l'induction de l'apoptose par irradiation UVB ou divers stimuli apoptotiques chimiques (Figure. 14 ; Figure. 15). De même, dans les cellules ST88-14 dérivée du sarcome, les cellules siHa du carcinome cervical ou dans les cellules cancéreuses de la prostate DU-145 la surexpression de Gal-7 entraîne une sensibilité accrue des cellules aux stimuli apoptotiques (Advedissian et al., 2017). En somme, Gal-7 intracellulaire favorise l'apoptose cellulaire en augmentant l'activité de la caspase-3, en accélérant la libération du cytochrome C et en améliorant l'activité des kinases amino-terminales qui jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie épidermique (Kuwabara et al., 2002 ; Advedissian et al., 2017).

La fonction pro-apoptotique de Gal-7 est éventuellement due à son interaction avec le facteur anti-apoptotique Bcl-2. Précisément, elle interagit directement avec Bcl-2 de manière indépendamment des glucides (CRD). En outre l'apoptose est toujours régulée par le mutant

R74S Gal-7, qui se localise beaucoup moins efficacement dans les mitochondries (Labrie et al., 2015), suggérant donc que Gal-7 peut également fonctionner en dehors des mitochondries. En plus de favoriser l'apoptose, elle peut également à l'inverse, avoir un effet anti apoptotique d'un part. Par exemple, l'expression ectopique de Gal-7 diminue la sensibilité cellulaire aux stimuli apoptotiques dans les cellules cancéreuses du sein MCF-7 ou dans la lignée cellulaire de mélanome B16F1 (Advedissian et al., 2017).

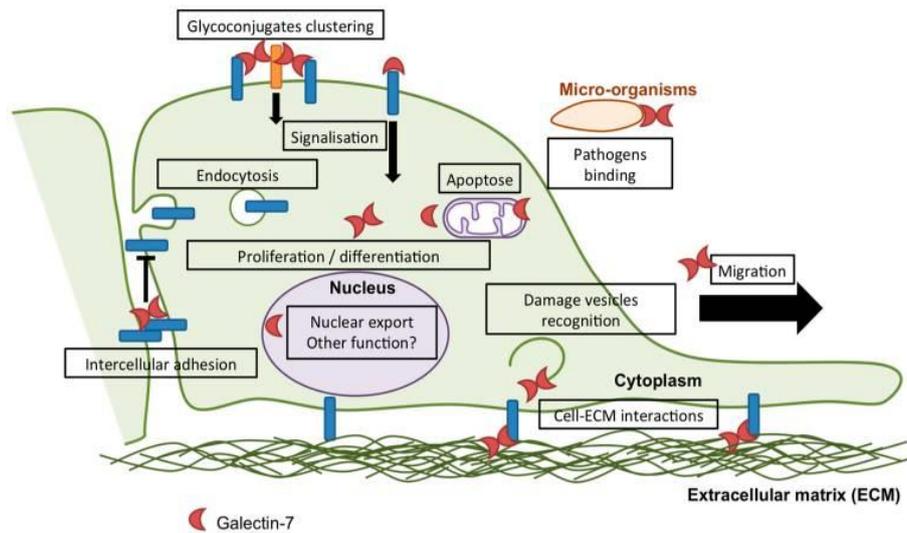


Fig. 13. Représentation schématique des fonctions connues et putatives de Gal-7 (Advedissian et al., 2017).

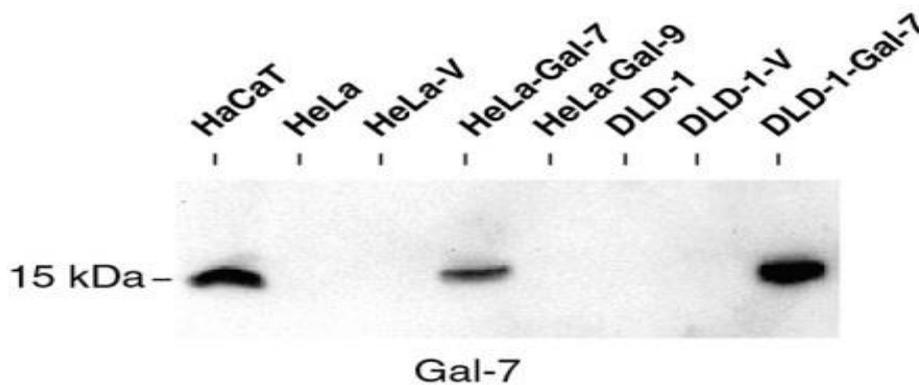
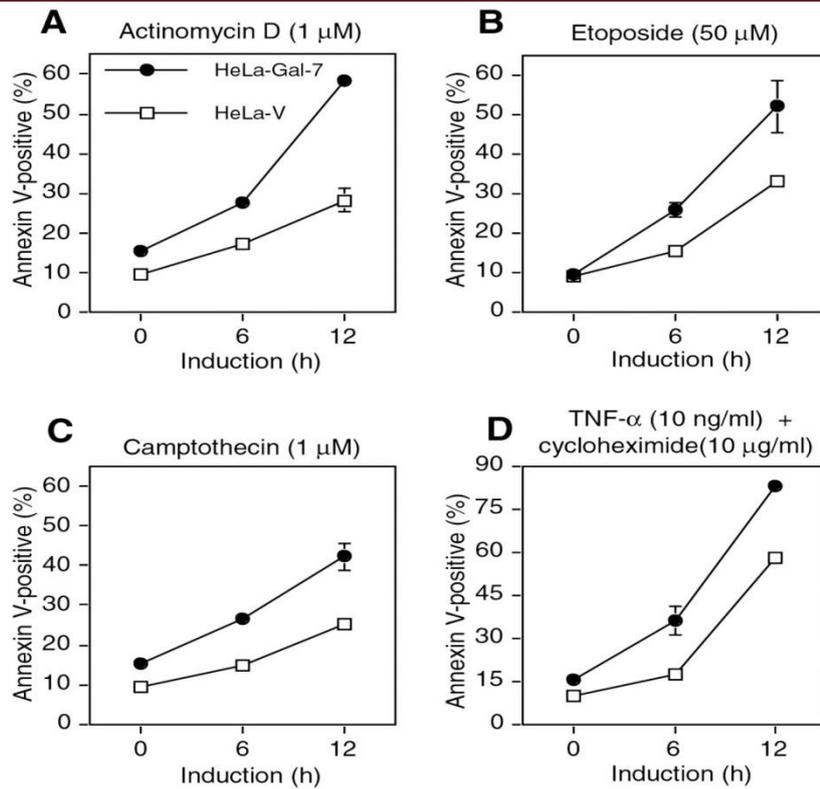


Fig. 14. L'expression de Gal-7 confère une sensibilité à l'apoptose induite par les UV dans les cellules tumorales HeLa et DLD-1 (Kuwabara et al., 2002).



**Fig. 15. Sensibilité accrue des transfectants Gal-7 à l'apoptose induite par divers agents** (Kuwabara et al., 2002).

## II.6.2. Rôle dans l'adhésion : Interactions cellules cellules/cellules matrice

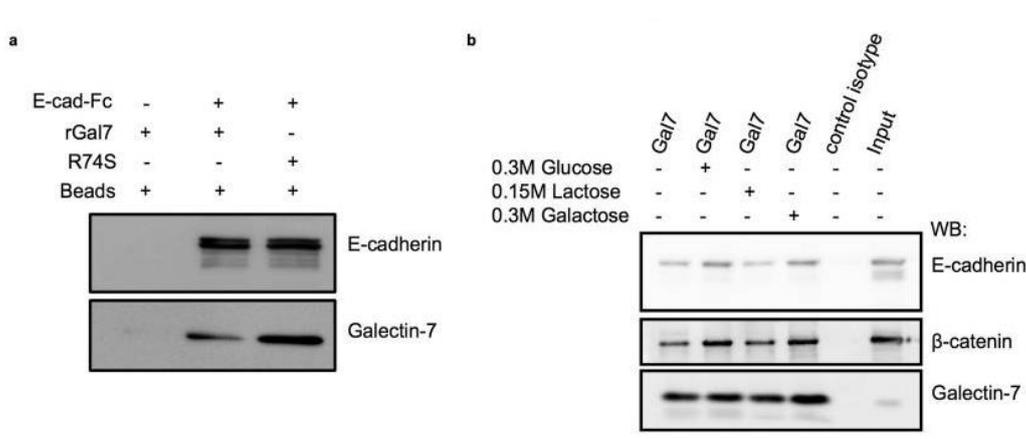
Les Gals sont considérées comme une famille de protéines modulatrices d'adhésion (Figure. 13), qui peuvent favoriser ou empêcher les interactions avec le substrat ou les cellules voisines selon différentes conditions telle que : la Gal apprécie, la concentration de Gal ou les types de cellules. Elles sont reconnues pour moduler les interactions cellules-cellules ou cellules-matrice grâce à leurs potentiels de liaison aux  $\beta$ -galactosides (Advedissian et al., 2017).

Gal-7, quant à elle, intervient dans le maintien de l'homéostasie de l'épiderme. En fait, dans une étude utilisant des souris transgéniques surexprimant Gal-7, la microscopie électronique a révélé des jonctions adhérentes affaiblies dans l'épiderme, ce qui était cohérent avec la déstabilisation de la E-cadhérine (Gendronneau et al., 2015). L'étude a également révélé qu'elle interagit avec la E-cadhérine, un composant des jonctions adhérentes dans les kératinocytes (Gendronneau et al., 2015). Advedissian et ses collègues, ont démontré par suite qu'elle se lie directement au domaine extracellulaire de la E-cadhérine de manière indépendante de la glycosylation. De plus, cette liaison aura un impact fonctionnel sur

l'adhésion intercellulaire, car la régulation négative de Gal-7 dans les kératinocytes HaCaT réduit de manière significative l'adhésion médiée par la jonction adhérente de Gal-7 (Figure. 16 ; Figure. 17).

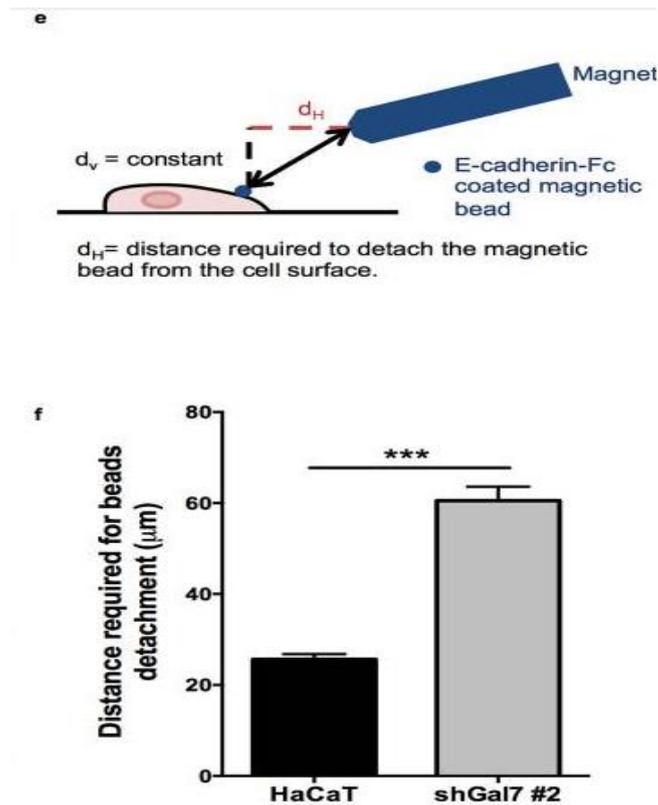
En outre, la localisation subcellulaire de Gal-7 est enrichie aux contacts cellule-cellule dans les couches suprabasales de l'épiderme humain et de souris et elle est diminuée dans des kératinocytes transformés, rendues indépendant d'ancrage (Madsen et al., 1995 ; Gendronneau et al., 2008). Par exemple, son expression est plus marquée aux sites d'interaction cellules-matrice (Figure. 18). Il a été montré que la surexpression de Gal-7 favorise le détachement cellulaire. Comme le révèle l'augmentation des cellules flottantes après la transfection du gène Gal-7 dans des cellules de carcinome épidermoïde adhérentes (Bernerd et al., 1999). L'utilisation de matrice différentielle d'ADNc a permis également d'observer que l'ajout de Gal-7 exogène accélère la ré-épithélialisation et aussi qu'elle est plus exprimée dans la cornée en cicatrisation que dans la cornée intacte (Cao et al., 2002 ; Cao et al., 2003), voir (Figure. 19B).

Gal-7 peut également contribuer à l'adhésion des cellules à la MEC, en influençant la production des protéines matrix metallo-proteinase (MMP). En outre, un rôle potentiel dans la régulation de l'adhésion des cellules à la MEC pendant la dissémination du cancer a été suggéré pour elle, par le fait que l'ajout de Gal-7 exogène au lymphome ou aux cellules HeLa a permis d'améliorer la production de MMP-9 (Demers et al., 2009 ; Park et al., 2009). Dans l'utérus, il a été démontré que Gal-7 est exprimée dans l'endomètre et influence l'adhésion intercellulaire trophoblaste-épithélium endométrial *in vitro*. Cette fonction de Gal-7 dans l'adhésion cellule-cellule peut avoir un impact crucial lors de l'implantation de l'embryon (Menkhorst et al., 2014).



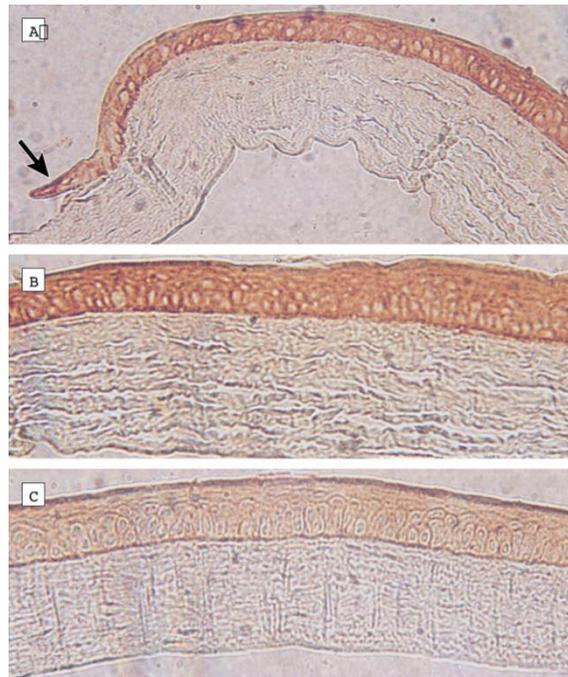
**Fig. 16. Résultats montrant l'interaction éventuelle indépendante de la glycosylation entre le domaine extracellulaire de la E-cadhérine et Gal-7** (Advedissian et al., 2017).

(a) Des essais de liaison *in vitro* ont été effectués en utilisant de Gal-7 humaine recombinante de type sauvage (rGal7) : Gal-7 humaine mutée par CRD (R74S) et domaine extracellulaire de la E-cadhérine de souris fusionnés au fragment IgG1 Fc humain (E-cad-Fc). WT et Gal-7 mutée (rGal7 et R74S) ont été précipitées avec E-cad-Fc. (b) Immunoblot montrant des co-immunoprécipitations de Gal-7 réalisées sur des lysats cellulaires en présence de fortes concentrations en sucre.

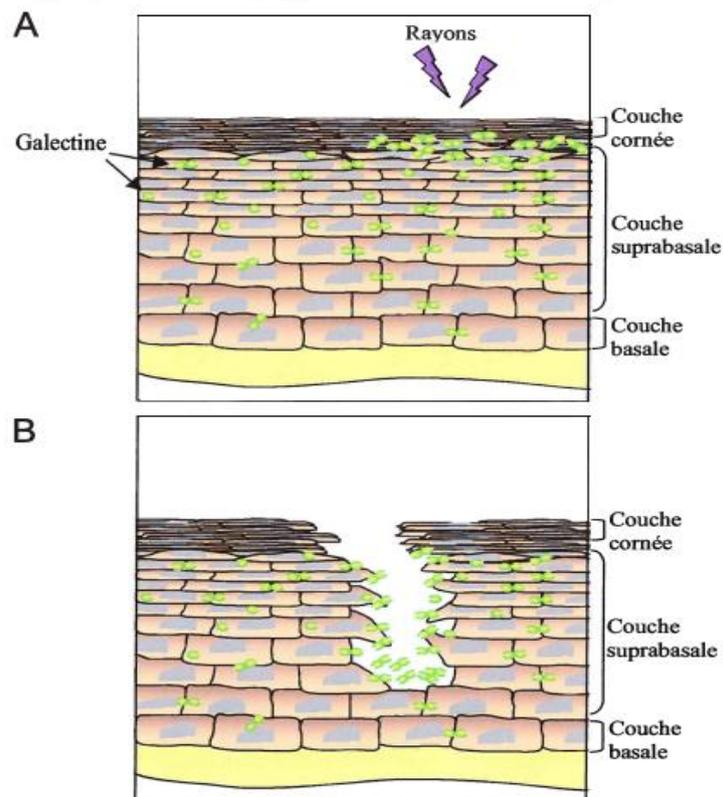


**Fig. 17. Résultats montrant que Gal 7 à un impact fonctionnel sur l'adhésion intercellulaire (Advedissian et al., 2017).**

Dans cet essai, les cellules ont été incubées avec des billes magnétiques recouvertes de E-cadhérine pendant 30 min. Ensuite, une évaluation de la force d'adhésion a été effectuée en mesurant la distance nécessaire pour détacher les billes de la surface cellulaire avec une pince magnétique (Fig. 17. e). En effet, la bille est soumise à une force proportionnelle au gradient de champ magnétique local. En conséquence, la force augmente avec la diminution de la distance aux pinces magnétiques. Fait intéressant, cette distance était plus élevée après l'épuisement de Gal-7, ce qui indique que la force requise pour détacher les billes était plus petite et donc que la force d'adhérence de l'AJ était affaiblie par le silençage de Gal-7 (Fig. 17. f).



**Fig. 18.** Résultats des études de localisation immunohistochimique montrant que l'immunoréactivité de Gal-7 est prononcée aux sites d'interactions cellule-matrice (Cao et al., 2003).



**Fig. 19.** Fonctions corrélées à Gal-7 dans les épithéliums stratifiés.

A) Une augmentation de l'expression de Gal-7 est associée à la protection contre les radiations UV (Bernerd et al., 1999).

B) L'induction de l'expression de Gal-7 lors de cicatrisation dans la cornée (Cao et al., 2002 ; Cao et al., 2003).

### II.6.3. Rôle dans la migration

Les premiers travaux qui ont montré l'implication de Gal-7 dans la cicatrisation et la migration ont été réalisés sur l'épithélium de la cornée de souris par Cao et ses collègues. Tout d'abord, ils ont montré que l'ajout de Gal-7 exogène (20µg/ml) sur des explants de cornée ou des yeux entiers de souris accélère la ré-épithélialisation après blessure de l'épithélium cornéen. De même, l'ajout simultané de lactose avec de la Gal-7 exogène a empêché l'augmentation du taux de guérison due au supplément de Gal-7. Bien que le lactose ne cible pas spécifiquement Gal-7 mais interagisse également avec d'autres Gals, ils ont suggéré qu'elle intervient dans la migration des cellules de la cornée en se liant via son CRD à des glycoconjugués extracellulaire (Coa et al., 2002 ; Coa et al., 2003).

L'expression de Gal-7 peut être induite dans des conditions de stress telles que la survenue d'une blessure. Cela été signalé dans les cornées de souris et l'épiderme de peau de porc, après qu'il a été observé que son expression augmente par la suite d'une blessure. Ensuite, des études réalisées chez des souris nulles pour Gal-7, ont révélé qu'elle est également impliquée dans la migration des kératinocytes lors de la cicatrisation épidermique (Gendronneau et al., 2008). Ainsi, elle est un facteur crucial et paracrine pour la migration cellulaire des cellules épithéliales de l'endomètre, qui contribue à la réépithélialisation post-menstruelle de l'endomètre (Evans et al., 2014). Récemment, des études ont démontré que la régulation à la hausse de Gal-7 dans les PDLF augmente les capacités de prolifération et de migration cellulaires, ce qui peut contribuer à la génération parodontale en accélérant la production de composants ECM (Chao-Yen et al., 2022).

### II.6.4. Prolifération et différenciation

Gal-7 a été démontré comme l'un des 14 gènes identifiés sous le contrôle de p53 qui est une protéine très importante dans le control de cycle cellulaire (Polyak et al., 1997). A cet égard, son expression est fortement induite par p53 de plus elle a été révélée d'avoir un effet suppresseur sur la prolifération cellulaire sur divers types de cellules, notamment des lignées cellulaires cancéreuses (Figure. 13). Cependant, dans les lignées cellulaires de kératinocytes humains, l'absence de p53 de type sauvage empêche l'induction son expression en réponse à l'irradiation UVB (Bernerd et al., 1999).

En premier lieu, l'addition de Gal-7 exogène dans la lignée cellulaire de carcinome du côlon humain DLD-1 inhibe considérablement la prolifération des cellules tumorales de

même que les cellules de neuroblastome SK-N-MC (Ueda et al., 2004), et cette inhibition est bloquée par l'ajout de lactose (Kopitz et al., 2003). Par ailleurs, Gal-7 peut diminuer la progression du cycle cellulaire selon le contexte cellulaire. En effet, sa surexpression dans les cellules tumorales de colon DLD-1 en absence d'induction d'apoptose ralentit la croissance de ces cellules in vitro et in vivo après l'injection des cellules tumorales chez la souris et (Ueda et al., 2004). De même, dans les cellules HaCaT, la diminution son expression augmente la prolifération et retarde la différenciation cellulaire (Chen et al., 2016).

D'après des études réalisées sur des souris nulles in vivo, Gal-7 est également signalé d'être impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire lors des réponses au stress. De plus, il a été prouvé que le déficit de cette lectine induit une prolifération cellulaire accrue après une lésion épidermique ou une irradiation UVB de la peau (Gendronneau et al., 2008). Il a été démontré que Gal-7 antagonise les effets médiés par le TGF $\beta$  en inhibant la voie TGF $\beta$ /Smad3 dans les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, ce qui conduit à la prolifération et à la différenciation cellulaire (Figure. 20). En outre, elle régule négativement la prolifération et la différenciation des kératinocytes via la signalisation JNK-miR-203-p63. De fait que son inactivation réduit la différenciation cellulaire dans la lignée cellulaire de kératinocytes HaCaT telle qu'évaluée par l'expression des kératines (Chen et al., 2016).

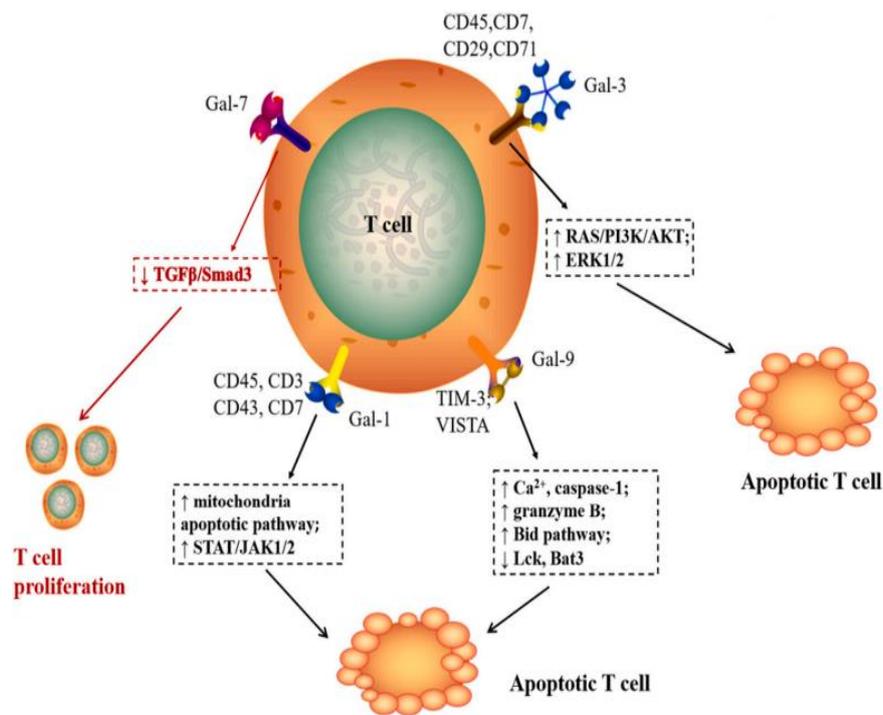


Figure. 20. Gal-7 favorise la prolifération des lymphocytes T (Luo et al., 2018).

### II.6.5. Rôle dans La pré-éclampsie, les menstruations et les pertes de grossesse récurrentes

La pré-éclampsie est un trouble hypertensif de la grossesse qui entraîne une morbidité et une mortalité maternelle et fœtale. Ses principaux signes sont l'hypertension, la protéinurie ou autres organes terminaux, tels que les reins, le foie ou le cerveau, des lésions survenant au troisième trimestre après 32 semaines et touchent les femmes nullipares. Les formes sévères de pré-éclampsie peuvent être compliquées par des dysfonctionnements rénaux, cardiaques, pulmonaires, hépatiques et neurologiques, des troubles hématologiques, un retard de croissance fœtale, une mortinaissance et un décès maternel (Singh et al., 2018 ; Murali et al., 2020 ; Almuhaytib et al., 2023).

Les membres de la famille des Gals sont abondamment exprimés à l'interface materno-fœtale et jouent un rôle important dans le développement fœtal et la placentation, contribuant à la santé maternelle et fœtale (Figure. 21). Des études ont démontré que l'expression dérégulée des Gals-1,-2,-3,-7,-9,-13 et-14 est associée à la pré-éclampsie (Freitag et al., 2013 ; Hao et al., 2015 ; Balogh et al., 2019 ; Menkhorst et al., 2020).

Gal-7 s'est avérée immunolocalisée dans l'épithélium luminal et glandulaire de l'endomètre chez des femmes normalement fertiles. De plus, Chez les femmes ayant eu des fausses couches mais ayant actuellement un fœtus viable, son concentration dans le sang a été significativement plus élevée à la sixième semaine de grossesse par rapport aux femmes ayant une grossesse normale et en bonne santé. Elle peut également conduire à une implantation inappropriée de blastocyste. En effet, son expression anormale a été observée dans l'endomètre non enceinte des femmes ayant des antécédents de fausse couche (Evans et al., 2014).

En plus de son accumulation dans le liquide menstruel, Gal-7 est produite par l'endomètre prémenstruel et menstruel. En outre, elle contribue au renforcement de la réépithélialisation de l'endomètre en favorisant la réparation des plaies épithéliales, comme l'ont mis en évidence les travaux d'Evans et de ses collaborateurs. Ces derniers ont également pu élucider le mécanisme par lequel cette protéine intervient dans ce processus de réparation (Figure. 22). Il a été signalé ultérieurement que ses niveaux élevés sérique trouvés en association avec la pré-éclampsie peuvent être attribués au stress oxydatif placentaire et/ou à l'hypométhylation. Cela due à l'augmentation significative de sa concentration sérique au cours des semaines 10 à 12 et 17 à 20 de gestation chez les femmes qui ont développé une

pré-éclampsie, par rapport aux femmes ayant des grossesses normales (Menkhorst et al., 2014).

Gal-7 est exprimée par le syncytiotrophoblaste du premier trimestre et le trophoblaste extravilleux, elle est anormalement élevée dans le sérum du premier trimestre chez les femmes qui développent par la suite une pré-éclampsie, suggérant donc qu'elle joue un rôle important dans l'initiation de la pré-éclampsie (Menkhorst et al., 2020). Ainsi, Comme l'hypertension et l'albuminurie induites par Gal-7 uniquement chez les souris gravides, ils ont insinué qu'elle agit via le placenta pour induire les caractéristiques systémiques de la pré-éclampsie. Ils ont aussi découvert qu'en favorisant la production de cytokines et de chimiokines, elle peut contribuer au développement d'un dysfonctionnement endothélial (Menkhorst et al., 2020). Les chercheurs ont également montré que Gal-7 réduit l'expansion des cellules trophoblastiques et la vascularisation du placenta, entraînant une diminution des niveaux du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), et une augmentation des niveaux du facteur anti-angiogénique soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) dans le placenta. Ce qui pourrait expliquer son rôle dans le développement de la pré-éclampsie (Menkhorst et al., 2020), voir (Figure. 23).

Récemment, des études ont révélé que les niveaux de Gal-7 dans le sérum des femmes atteintes de pré-éclampsie sont significativement plus élevés que chez les femmes enceintes en bonne santé. Ce qui signifie qu'elle est impliquée dans le développement de la pré-éclampsie. Ils ont également montré qu'elle induit une dysrégulation des voies de signalisation du rénine-angiotensine-aldostérone et de la synthèse de l'oxyde de NADPH, ce qui peut contribuer à l'hypertension artérielle et aux lésions vasculaires observées dans la pré-éclampsie (Menkhorst et al., 2022).

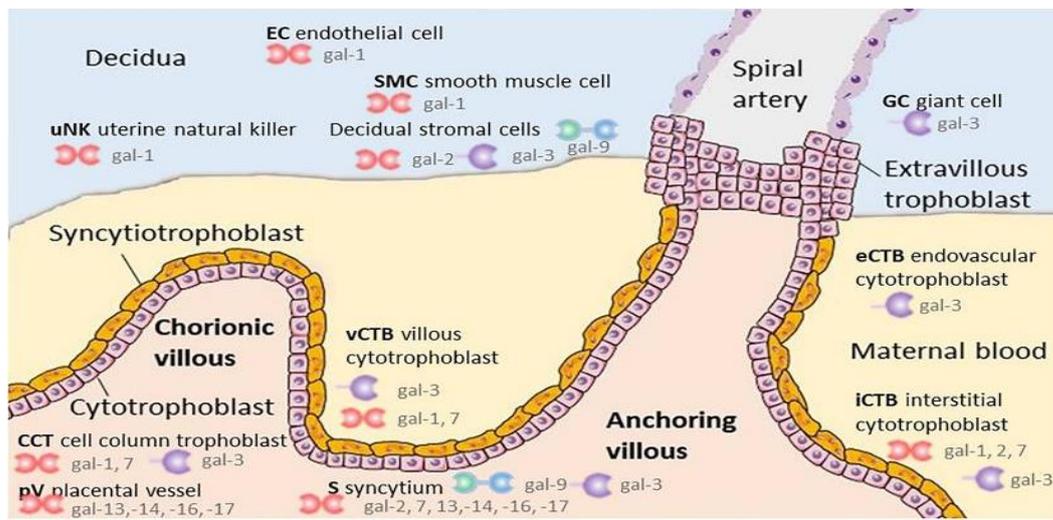


Fig. 21. Expression des Gals dans le compartiment placentaire et maternel (Menkhorst et al., 2021).

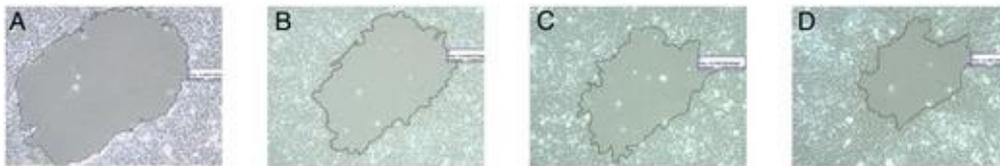


Fig. 22. Amélioration de la réparation endométriale dépendante de Gal-7 *in vitro* (Evans et al., 2014).

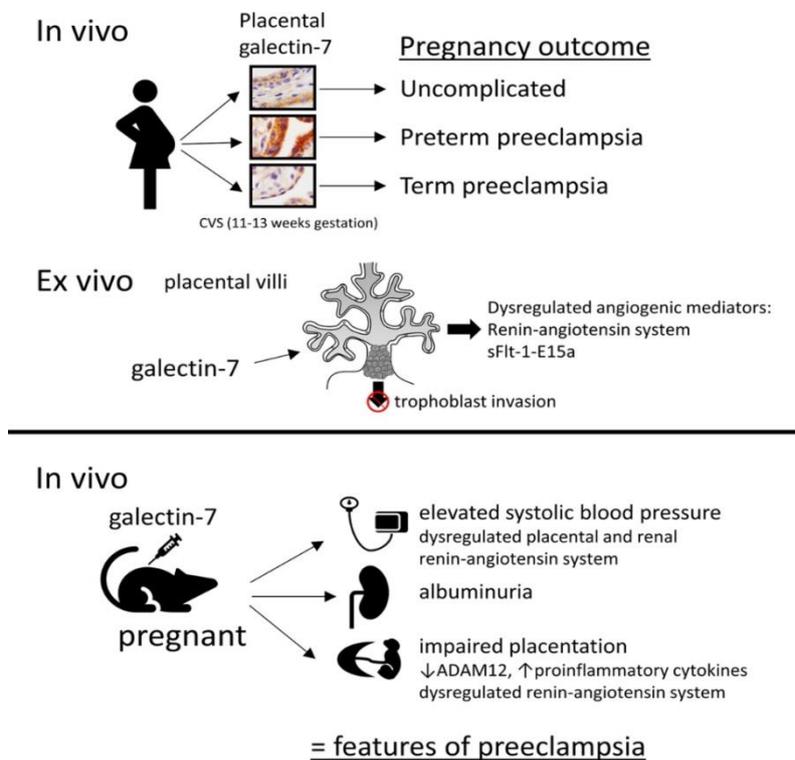
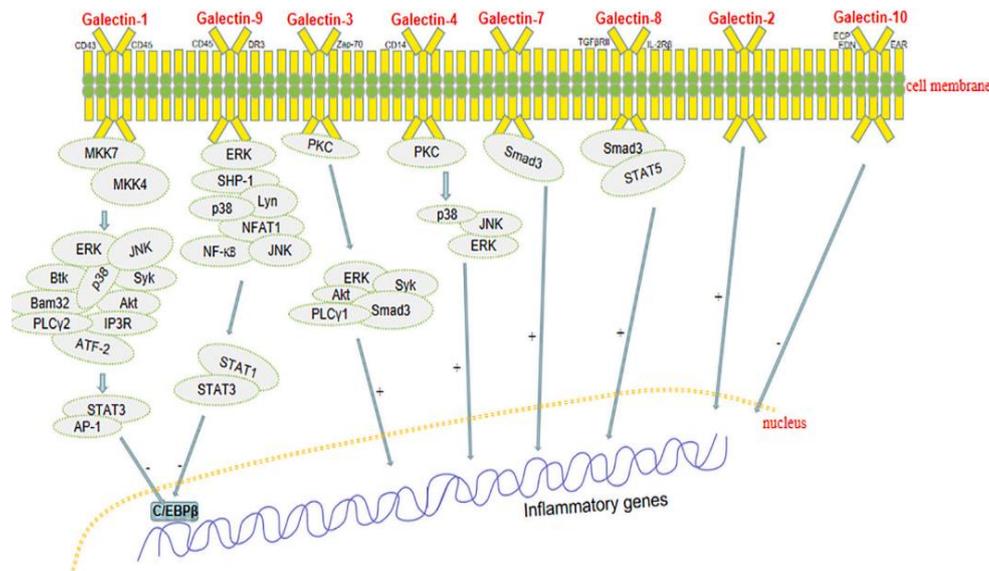


Fig. 23. Gal-7 altère la placentation et provoque des caractéristiques de prééclampsie (Menkhorst et al., 2020).

### II.6.6. Rôle dans les maladies allergiques inflammatoires et auto-immunes

Les maladies auto-immunes inflammatoires impliquent de multiples pathologies et facteurs pouvant contribuer à une rupture de la tolérance à soi ou de la régulation de l'inflammation. Les Gals, protéines importantes dans les infections microbiennes, peuvent également jouer un rôle dans les réponses immunitaires innées et adaptatives. Des études ont montré qu'elles jouent un rôle important dans la régulation de l'inflammation et de l'auto-immunité, ce qui en fait des cibles thérapeutiques potentielles pour certains types de maladies auto-immunes inflammatoires (Xu et al., 2021), voir (Figure.24).



**Fig. 24. Gals dans la régulation de l'inflammation** (Xu et al., 2021).

Le symbole "flèche" est utilisé pour indiquer que les membres de la famille des Gals régulent diverses voies de signalisation, qui à leur tour affectent la production de composants inflammatoires. Gal-1 régule MKK4 et MKK7, qui ont ensuite un impact sur les voies de signalisation en aval telles qu'ERK, JNK, p38, Akt et leur cible C/EBP $\beta$ , inhibant ainsi la production de cytokines et de chimiokines inflammatoires. De même, Gal-9 se lie aux voies de signalisation telles qu'ERK, JNK, p38 et NF- $\kappa$ B, et affecte STAT1/STAT3 et la cible C/EBP $\beta$ , entraînant l'inhibition de la production de cytokines et de chimiokines inflammatoires. La Gal-3, -4, -7, -8 se lie également à la signalisation en aval et régulent les gènes inflammatoires. Cependant, on ne sait pas actuellement comment Gal-2 et Gal-10 régulent la production de gènes inflammatoires ou quelles voies de signalisation elles régulent pour avoir un impact sur la production de gènes inflammatoires.

(+) Indique la promotion des gènes inflammatoires.

(-) Indique l'inhibition des gènes inflammatoires.

Les Gales jouent divers rôles dans la régulation de divers aspects de l'inflammation allergique, y compris l'activation, le recrutement et la survie des cellules immunitaires, ainsi que la production de cytokines et de chimiokines. Plusieurs études ont suggéré qu'ils sont impliqués dans la pathogenèse des maladies inflammatoires allergiques, telles que l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique (DA) (Wan et al., 2021).

Des études ont montré qu'une diminution des niveaux de Gal-7 est associée à une altération de la fonction de barrière cutanée et à une sensibilité accrue aux troubles cutanés tels que la (DA), qui est une affection cutanée inflammatoire chronique avec infiltration de cellules immunitaires dans la peau et production de cytokines inflammatoires, et caractérisée par des lésions cutanées sèches, prurigineuses et eczémateuses. Ils ont suggéré alors qu'elle joue un rôle dans la régulation de l'expression de cytokines et de chimiokines impliquées dans la réponse inflammatoire de la (DA) (Niiyama et al., 2016).

De plus, la diminution des niveaux de Gal-7 dans la couche cornée de l'épiderme peut être associée à une altération de la fonction de barrière cutanée, qui est courante dans la (DA). Cette altération peut entraîner une perméabilité accrue de la peau, permettant aux allergènes et aux irritants de pénétrer dans la peau et de déclencher une réponse inflammatoire. Ainsi, elle peut également servir de biomarqueur pour évaluer la fonction de barrière cutanée et identifier les personnes à risque de troubles cutanés tels que la (DA) (Niiyama et al., 2016).

Récemment, ces derniers résultats de l'équipe de Niiyama ont été confirmés par Umayahara et ses collègues, après une expérience où Gal-7 a été inactivée sur un épiderme reconstruit en 3D qui a montré que Gal-7 endogène joue un rôle protecteur dans le maintien de l'adhésion cellule à cellule et/ou cellule à matrice extracellulaire en réponse à l'IL-4/ IL-13 (Umayahara et al., 2021). En outre, elle a été montrée pour jouer un rôle dans la régulation de la prolifération et de la polarisation des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> vers le sous-type Th1 en inhibant la voie TGFβ/Smad3 (Luo et al., 2018).

Gal-7 s'est également avérée surexprimée et associée à une apoptose accrue dans les cellules épithéliales bronchiques dans l'asthme (Sun et al., 2019). Tian et al. Ont montré que l'expression de l'ARNm et des protéines de Gal-7 était augmentée dans les cellules épithéliales bronchiques des enfants asthmatiques, et que son expression se produisait principalement dans les cellules épithéliales bronchiques apoptotiques. De plus, sa surexpression chez les souris transgéniques a entraîné des structures anormales des voies respiratoires et une couche épithéliale mince et désordonnée (Tian et al., 2021). Il a été

démonstré aussi que l'augmentation de l'apoptose était médiée par la libération mitochondriale du cytochrome C et l'activation et l'expression régulées à la hausse de JNK1, qui perturbaient la barrière épithéliale des voies respiratoires et prédisposaient les voies respiratoires au virus respiratoire syncytial (VRS), à l'ovalbumine (OVA) ou à l'apoptose épithéliale induite par (OVA) (Tian et al., 2021).

Des études ont montré également que le silençage de Gal-7 inhibe l'apoptose induite par le TGF- $\beta$ 1 dans les cellules épithéliales des voies respiratoires humaines via la voie de signalisation JNK (Sun et al., 2019). Ces résultats suggèrent qu'elle peut jouer un rôle important dans la régulation de l'apoptose dans les cellules épithéliales des voies respiratoires humaines et peut avoir des implications thérapeutiques pour le traitement des maladies des voies respiratoires telles que l'asthme (Sun et al., 2019 ; Tian et al., 2021).

D'autres études ont révélé qu'elle est également indispensable pour la défense antibactérienne médiée par (Tollip) dans les premiers stades de l'infection à le streptocoque du groupe A (SGA), en effet elle est nécessaire pour une autophagie et une clairance bactérienne soutenues dans les derniers stades de l'infection. C'est que suggèrent que (Tollip) et Gal-7 jouent un rôle important dans la défense de l'hôte contre l'infection à (SGA) en favorisant l'autophagie bactérienne (Lin et al., 2020). D'autre ont suggéré que la régulation à la baisse de la Gal-7 dans les kératinocytes lésionnels contribue à renforcer la signalisation de l'interleukine-17A (IL-17A), qui favorise la prolifération et la différenciation des kératinocytes ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires. Ceci, à son tour, exacerbe la pathologie du psoriasis en favorisant l'infiltration et l'activation des cellules immunitaires (Chen et al., 2021). Ces résultats indiquent que Gal-7 joue un rôle important dans la pathogenèse du psoriasis (Figure. 25).

La Gal-7 stimule les programmes d'évasion immunitaire innés, qui peuvent contribuer à l'inflammation et à l'auto-immunité. Plus précisément, il a été démontré qu'elle régule à la baisse l'expression de molécules immunitaires clés, notamment les récepteurs de type péage (TLR), les facteurs de régulation de l'interféron (IRF) et les cytokines, qui sont impliquées dans les réponses immunitaires innées. Cette inhibition de la réponse immunitaire par Gal-7 peut entraîner une inflammation chronique et des maladies auto-immunes (Pinto et al., 2023).

Gal-7 favorise aussi l'expression de molécules immunosuppressives, telles que l'indoleamine 2, 3-dioxygénase (IDO) et le ligand de mort programmée 1 (PD-L1), qui sont connues pour inhiber l'activation des lymphocytes T et favoriser l'évasion immunitaire des

tumeurs. Ce mécanisme d'évasion immunitaire peut également contribuer aux conditions auto-immunes en inhibant la réponse immunitaire normale contre les auto-antigènes. Dans l'ensemble, Gal-7 joue un rôle dans l'inflammation et les conditions auto-immunes par sa modulation de la réponse immunitaire (Pinto et al., 2023). Il est probable qu'elle joue un rôle dans la réponse immunitaire innée de l'utérus et du placenta et qu'elle soit produite à de faibles niveaux lors de grossesses sans complications. Cependant, des niveaux élevés de production de Gal-7 à n'importe quel stade de la grossesse peuvent signifier ou induire un état pro-inflammatoire entraînant de mauvais résultats de grossesse tels que la perte de grossesse récurrente (RPL) et la pré-éclampsie (Menkhorst et al., 2021).

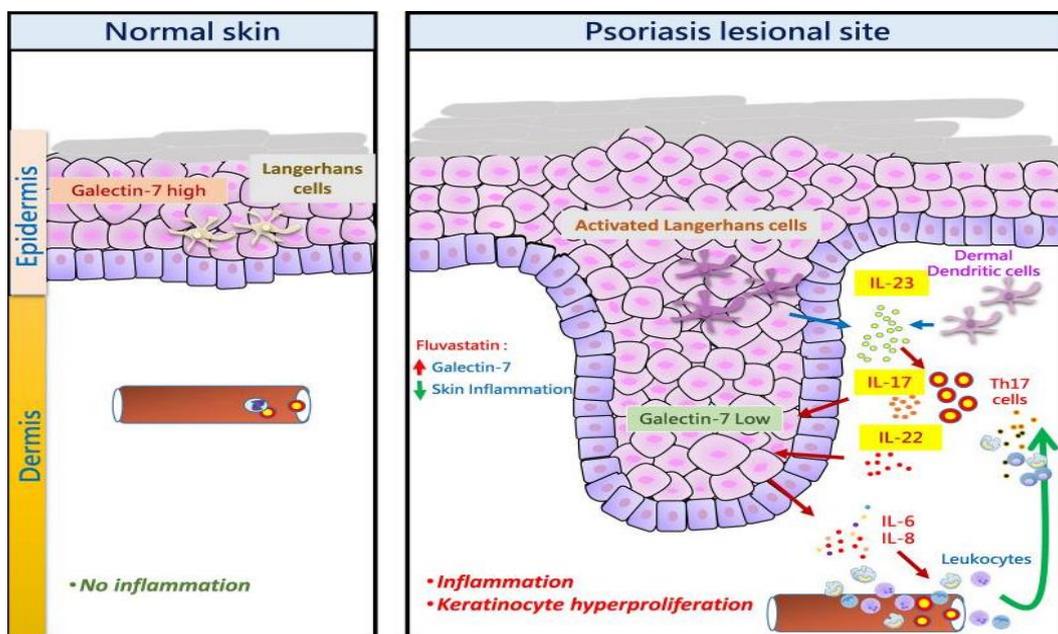


Fig. 25. Rôle de Gal 7 dans la pathogénèse du psoriasis (Chen et al., 2021).

### II.6.7. Rôle dans le rejet de greffe

Il a été suggéré que Gal-7 pourrait contribuer à la réponse inflammatoire et au dysfonctionnement vasculaire observés dans le rejet de greffe. En effet, l'expression de Gal-7 était significativement augmentée dans les allogreffes cardiaques par rapport aux isogreffes dans un modèle murin de transplantation cardiaque. De plus, elle s'est avérée localisée dans les lymphocytes infiltrants et les cellules endothéliales vasculaires au sein des allogreffes, ce qui suggère qu'elle pourrait contribuer à la réponse inflammatoire et au dysfonctionnement vasculaire observés dans le rejet de greffe (Luo et al., 2013).

Récemment, des recherches ont prouvé que Gal-7 est significativement augmentée dans les allogreffes cardiaques par rapport aux isogreffes dans un modèle murin de transplantation cardiaque. De plus, qu'elle s'est avérée localisée dans les lymphocytes infiltrant et les cellules endothéliales vasculaires. Ces résultats suggèrent alors qu'elle pourrait contribuer à la réponse inflammatoire et au dysfonctionnement vasculaire observés dans le rejet de greffe. Cependant, il est important de noter que cette étude a été menée sur un modèle murin et que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer son rôle spécifique et son potentiel en tant que cible thérapeutique dans la transplantation cardiaque humaine (Wang et al., 2020).

#### **II.6.8. Rôle dans la Régulation de l'autophagie**

L'autophagie est un processus essentiel pour le maintien de l'homéostasie cellulaire, car elle permet à la cellule de se dégrader et de recycler les organites endommagés, protéines mal repliées et autres composants cytoplasmiques. Des études ont montré que les Gals jouent un rôle dans l'autophagie, en régulent l'initiation, la maturation et la sélection de la cargaison de l'autophagie, et que la dérégulation de l'autophagie est impliquée dans diverses maladies, notamment le cancer, les troubles neurodégénératifs et les maladies infectieuses (Zheng et al., 2023).

Gal-7 contribue à la régulation de l'autophagie lors d'une infection bactérienne (Figure. 26). Plus précisément, l'étude a révélé que Gal-7 est recrutée dans les autophagosomes contenant du (SGA) par la protéine interagissant avec Toll (Tollip), un récepteur de l'autophagie, où elle améliore la maturation de l'autophagosome et la clairance bactérienne. Par conséquent, Gal-7 peut faciliter le processus d'autophagie et aider à l'élimination des pathogènes bactériens. Cela suggère qu'elle pourrait avoir des applications thérapeutiques potentielles dans le traitement des infections bactériennes (Liu et al., 2023).

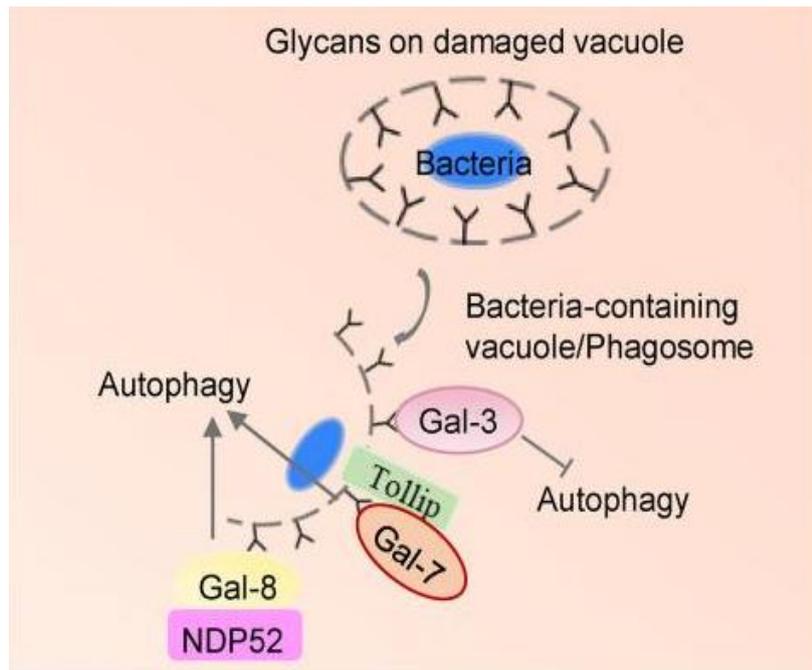


Fig. 26. Rôle de Gal-7 dans l'autophagie bactérienne (Liu et al., 2023).

*Chapitre III:*

# **Galectine-7 et cancer**

### III.1. Introduction

Environ 85% des cancers proviennent des cellules épithéliales, appelées carcinomes (Picorino et al., 2016). Gal-7, comme beaucoup d'autres Gals, a des effets opposés sur la progression tumorale selon le type histologique de cancer. Elle peut contribuer à la croissance et/ou au développement de certains types de tumeurs, tout en agissant négativement sur le développement d'autres types de tumeurs. En d'autres termes, Gal-7 peut avoir à la fois des effets pro-tumoraux et anti-tumoraux selon le type spécifique de cancer (Tableau 2). Cela met en évidence la complexité de son rôle dans le développement du cancer et la nécessité de poursuivre les recherches pour bien comprendre ses implications.

**Tableau 2.** Les effets pro/anti tumoraux de Gal-7

Effet Pro tumoral	Effet Anti tumoral
Cancer agressif de l'œsophage (ESCC) (Zhu et al., 2010).	Neuroblastome (Kopitz et al., 2003)
Le carcinome épidermoïde vulvaire VSCC (Jiang et al., 2015)	Cancer gastrique (Kim et al., 2013).
Le carcinome épidermoïde oral OSCC (Guo et al., 2017).	Epithelial ovarian cancer (EOC) (Labrie et al., 2014).
Endometrial cancer (Menkhorst et al., 2018)	Cancer de prostate (Labrie et al., 2015).
Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) (Chen et al., 2018).	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) (Chen et al., 2018).
Cancer de sein (Trebo et al., 2020).	Carcinome canalaire in situ (DCIS) (Natalie Allen et al., 2019).
Cancer du sein et le cancer du poumon à cellules squameuses. (Blair et al., 2021 ; Avery et al., 2023).	
Carcinome épidermoïde (SCC) (An et al., 2022).	
Cancer de la peau non mélanique (NMSC) (Pinto et al., 2023).	

La Gal-7 n'est pas seulement impliquée dans les carcinomes (Advedissian et al., 2017), mais aussi dans les lymphomes et les mélanomes, où elle contribue à la transformation

néoplasique et à la progression tumorale en régulant la croissance cellulaire, le cycle cellulaire, l'angiogenèse, l'apoptose et la migration cellulaire. De plus, les effets de Gal-7 sur le développement du cancer peuvent être protecteurs ou néfastes selon le type de tissu (Kaur et al., 2016).

Gal-7 est exprimée dans les cellules cancéreuses par un mécanisme de transcription autocrine, ce qui signifie que les cellules cancéreuses produisent et sécrètent leur propre Gal-7, et le blocage de ce mécanisme autocrine réduit considérablement son expression dans les cellules cancéreuses (Bibens et al., 2017). Les chercheurs ont suggéré que l'expression et la localisation de Gal-7 dans les cellules cancéreuses sont régulées par un mécanisme transcriptionnel autocrine et l'endocytose de Gal-7 extracellulaire.

Ce mécanisme de transcription autocrine est médié par divers facteurs de transcription, tels que AP-1, NF- $\kappa$ B et Sp1, et peuvent se lier à la région promotrice du gène de Gal-7 et réguler son expression dans les cellules cancéreuses. De plus, l'endocytose de Gal-7 extracellulaire par les cellules cancéreuses peut conduire à sa localisation intracellulaire, où elle peut interagir avec diverses voies de signalisation intracellulaires et protéines. Par exemple, il a été démontré qu'elle interagit avec la voie PI3K/Akt, qui est impliquée dans la survie et la prolifération cellulaire, et la voie MAPK/ERK, qui est impliquée dans la prolifération et la différenciation cellulaire ((Bibens et al., 2017).

### **III.2. Rôle Pro tumoral**

L'expression accrue de Gal-7 dans le cancer est induite par une forme atténuée de la protéine suppresseur de p53, qui est présente dans certains types de tumeurs (Labrie et al., 2014 ; Schulz et al., 2017). On pense qu'elle contribue à la régulation de la carcinogenèse en induisant l'apoptose dans les lymphocytes T infiltrant la tumeur (à la fois DC4+ et CD8+) et en régulant l'activité des macrophages, des cellules NK et des cellules dendritiques (Labrie et al., 2014 ; Higareda et al., 2016 ). De plus, elle favorise une migration accrue des cellules cancéreuses, qui est associée à une adhésion cellulaire réduite et à une activité accrue de MMP-2 et MMP-9. Des études récentes ont souligné l'importance de la relation entre Gal-7 et p53, et les voies de signalisation affectées par Gal-7 pour favoriser la prolifération, la migration et le caractère invasif des cellules cancéreuses sont associés à l'activation de la protéine kinase activée par les mitogènes , en augmentant la phosphorylation de ERK1/2 et JNK1/2 (Guo et al., 2017 ; St-Pierre, 2021).

La capacité accrue des cellules cancéreuses à migrer s'est avérée associée à l'expression induite par Gal-7 du gène COL4 $\alpha$ 1, qui code pour la chaîne alpha du collagène de type IV et la molécule d'adhésion intracellulaire 1 (Menkhorst et al., 2018). En outre, Gal-7 active la voie de signalisation PI3K/Akt, qui joue un rôle essentiel dans les maladies néoplasiques en améliorant la viabilité et la prolifération des cellules cancéreuses (Krześlak et al., 2010 ; Kaur et al., 2016).

La méthylation de l'ADN s'est avérée induire l'expression de Gal-7, qui est souvent associée à la progression des cellules de lymphome en cellules tumorales très agressives. Des études ont montré que des niveaux d'expression élevés de Gal-7 dans les cellules 164T2 du lymphome étaient liés à des taux de récurrence accrus et à un mauvais pronostic. D'autres recherches ont révélé que son expression est associée à une hypométhylation de son ADN promoteur. Ces résultats suggèrent que la régulation de Gal-7 par la méthylation de l'ADN peut jouer un rôle important dans le développement et la progression du lymphome (Moisan et al., 2003 ; Demers et al., 2009).

Gal-7 favorise le développement et la progression du NMSC, en favorisant les programmes d'évasion immunitaire innés, qui permettent aux cellules cancéreuses d'éviter la détection et l'élimination par le système immunitaire. Plus précisément, elle s'est avérée inhiber l'activité des cellules tueuses naturelles (NK), qui sont un type de cellule immunitaire qui joue un rôle important dans la surveillance des tumeurs (Pinto et al., 2023).

Gal-7 était significativement régulée positivement dans les tissus ESCC par rapport aux tissus normaux et sa surexpression pourrait jouer un rôle dans la promotion de la prolifération, de la migration et de l'invasion des cellules tumorales, ainsi que dans l'inhibition de l'apoptose et la régulation du métabolisme cellulaire (Zhu et al., 2010). L'expression de Gal-7 est significativement régulée positivement dans les tissus OSCC et positivement corrélée au potentiel invasif de ces cellules. De plus, son expression accrue dans les cellules OSCC améliore leur caractère invasif, tandis que l'inhibition de son expression réduit leur caractère invasif. Mécaniquement, elle favorise l'envahissement des cellules OSCC en activant les voies de signalisation ERK et JNK, qui sont connues pour être engagées dans divers processus cellulaires, y compris la migration cellulaire et l'invasion des cellules cancéreuses (Guo et al., 2017).

Des recherches ont révélé que la production de Gal-7 augmente dans le cancer de l'endomètre avec l'augmentation du grade du cancer, suggérant un rôle potentiel pour cette

molécule dans la progression et les métastases du cancer de l'endomètre. L'étude a en outre montré qu'elle peut favoriser la métastase du cancer de l'endomètre en réduisant l'adhérence cellule-cellule et en améliorant la migration cellulaire. Fait intéressant, l'étude a révélé qu'elle n'avait aucun effet significatif sur la prolifération ou l'apoptose des cellules cancéreuses, ce qui indique que son rôle dans le cancer de l'endomètre est principalement lié à la régulation de la migration cellulaire et adhérence. Ces résultats suggèrent que Gal-7 joue un rôle pro-tumorigène dans le cancer de l'endomètre endométrioïde (type I) en favorisant la migration cellulaire et en réduisant l'adhérence cellule-cellule (Menkhorst et al., 2018).

Gal-7 joue un rôle essentiel dans la promotion de la tumorigenèse et des métastases du HNSCC, en améliorant l'activité transcriptionnelle du facteur de transcription TCF3 et en augmentant l'expression de la métalloprotéinase matricielle-9 (MMP-9) (Chen et al., 2018). En outre, des études ont montré que Gal-7 favorise les métastases dans le cancer du sein et que son expression est significativement élevée chez les patients atteints d'un cancer du poumon présentant une histologie des cellules squameuses. Dans le cancer du sein, des niveaux élevés de son expression ont été associés à une migration et à une invasion accrues des cellules cancéreuses, entraînant des taux plus élevés de métastases. Dans le cancer du poumon, l'expression de Gal-7 s'est avérée être régulée positivement chez les patients atteints d'un cancer du poumon à cellules squameuses (Blair et al., 2021 ; Avery et al., 2023).

De plus, il a été démontré qu'elle joue un rôle essentiel dans la promotion de la tumorigenèse et de la progression métastatique en améliorant l'activité transcriptionnelle du facteur de transcription TCF3 et en augmentant l'expression de MMP-9 (Chen et al., 2018). Chez les patients de cancer de sein, elle s'est avérée associée à une prolifération, une migration et une invasion accrues des cellules tumorales, qui sont des caractéristiques clés de la progression du cancer. C'est qu'indique qu'elle joue un rôle pro tumoral dans le cancer de sein (Trebo et al., 2020).

Des recherches récentes ont identifié la Gal-7 comme une protéine qui joue un rôle pro-tumoral dans le développement et la propagation du SCC, un type de cancer de la peau. Elle est surexprimée dans les tissus SCC par rapport aux tissus normaux, et il a été démontré que cette surexpression favorise la migration et l'invasion des cellules SCC, qui sont des étapes essentielles dans les métastases cancéreuses. De plus, elle semble être impliquée dans la suppression du système immunitaire, ce qui peut aider les cellules SCC à échapper aux défenses de l'organisme et à continuer à se développer. Des études ont montré que Gal-7

joue un rôle crucial dans le développement du SCC, car son expression est positivement corrélée au stade clinique et aux métastases ganglionnaires du cancer (An et al., 2022).

Il est possible que Gal-7 ait également un effet pro-tumoral dans le VSCC. La recherche a montré qu'elle est surexprimée dans les tissus VSCC par rapport aux tissus normaux, et son expression est positivement associée au stade tumoral et aux métastases ganglionnaires. Ces résultats suggèrent qu'elle pourrait jouer un rôle similaire dans la promotion de la progression et de la métastase du VSCC comme dans d'autres types de carcinome épidermoïde (Jiang et al., 2015).

### **III.3. Rôle anti-tumoral**

Alors que Gal-7 est généralement considérée comme ayant un rôle pro-tumoral dans le cancer, certains rapports ont fait état de ses effets anti-tumoraux potentiels dans le cancer de l'ovaire. Par exemple, Labrie et ses collègues ont observé qu'elle pourrait avoir des propriétés immunosuppressives lors de l'étude de son expression dans l'EOS. La régulation à la baisse de Gal-7 dans les cellules EOC inhibe la prolifération cellulaire, indiquant son potentiel en tant que facteur immunosuppresseur (Labrie et al., 2014).

De plus, des études sur des cellules de neuroblastome humain ont découvert qu'elle fonctionne comme un régulateur de croissance négatif grâce à un mécanisme qui consiste à induire un passage de la prolifération des cellules cancéreuses à la différenciation. Contrairement à de nombreux traitements anticancéreux qui induisent l'apoptose, la Gal-7 s'est avérée favoriser la différenciation des cellules cancéreuses, ce qui a entraîné une diminution de la croissance tumorale. L'étude a également montré qu'elle interagit avec des récepteurs de surface cellulaire spécifiques pour activer les voies de signalisation qui inhibent la prolifération cellulaire (Kopitz et al., 2003).

Gal-7 puisse avoir un double rôle dans le HNSCC, selon le contexte et le stade du cancer. Une étude a démontré que la protéine co-chaperone Tid1, également connue sous le nom de Hsp40, joue un rôle dans la réduction de la malignité du HNSCC. Elle a également révélé que Tid1 peut se lier à Gal-7 et inhiber son interaction avec le facteur de transcription TCF3, réduisant ainsi l'activité transcriptionnelle de TCF3 et l'expression de MMP-9, atténuant de même la progression du cancer et les métastases (Chen et al., 2018).

L'expression du Gal-7 est réduite dans les lésions de DCIS par rapport au tissu mammaire normal, et sa perte est associée à une forme plus agressive de DCIS. Plus

précisément, la perte de son expression dans le DCIS est associée à une différenciation réduite des cellules myoépithéliales et à une invasion accrue des cellules cancéreuses. Ces résultats suggèrent que Gal-7 pourrait jouer un rôle anti-tumoral dans la progression du (DCIS) (Allen et al., 2019).

Elle s'est avérée également d'avoir un rôle anti-tumoral potentiel dans le cancer de la prostate. Une régulation négative de Gal-7 a été observée dans les cellules cancéreuses de la prostate, tandis que son expression augmente la sensibilité cellulaire à l'apoptose en réponse aux agents chimiothérapeutiques. Des recherches dirigées par St-Pierre ont montré qu'elle peut moduler l'apoptose indépendamment de son activité de domaine de reconnaissance des glucides en utilisant un mutant déficient en CRD. Cependant, l'activité CRD de Gal-7 est nécessaire pour inhiber les comportements invasifs des cellules cancéreuses de la prostate (Labrie et al., 2015).

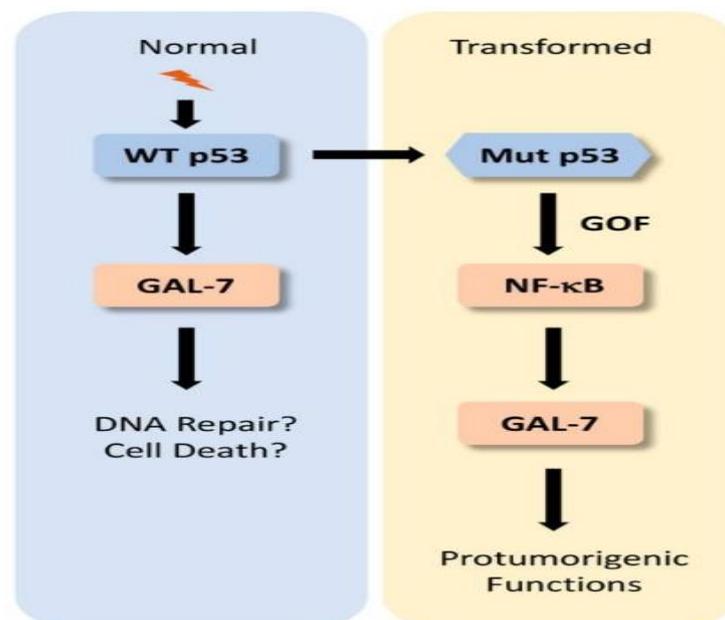
Gal-7 a été identifiée comme un suppresseur de tumeur dans le cancer gastrique, ce qui signifie qu'elle a la capacité d'inhiber la croissance et la propagation des cellules cancéreuses. Le rôle anti-tumoral de la Gal-7 dans le cancer gastrique est multifactoriel et implique plusieurs mécanismes, notamment, l'induction de l'apoptose, l'inhibition de la migration et de l'invasion des cellules cancéreuses, la modulation de la réponse immunitaire et la régulation épigénétique en particulier l'hyperméthylation de l'ADN (Kim et al., 2013).

#### **III.4. Lien de Gal-7 avec P53 et MMP9**

La protéine p53 est un suppresseur de tumeur qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la progression du cycle cellulaire et l'induction de la mort cellulaire en réponse aux dommages à l'ADN (Polyak et al., 1999). Des recherches ont été menées pour comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la mort cellulaire médiée par p53 et la régulation du cycle cellulaire (Polyak et al., 1999). Pour identifier les transcriptions qui sont sous le contrôle de p53, les chercheurs ont utilisé un vecteur adénoviral pour exprimer p53 de type sauvage dans la lignée cellulaire de cancer du côlon humain déficiente en p53 DLD-1. Grâce à leur analyse, ils ont identifié 14 transcrits induits par p53, dont le gène p21 et 13 autres transcrits qu'ils ont nommés gènes induits par p53 (PIG) 1-13. Bon nombre de ces transcrits étaient fonctionnellement liés à la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui ont établi un lien clair entre p53 et le stress oxydatif. L'un des transcrits, PIG1, code pour la protéine Gal-7 (Polyak et al., 1999).

Plusieurs études ont confirmé que la régulation à la hausse de Gal-7 est associée à l'apoptose d'une manière dépendante de p53. Par exemple, des chercheurs ont démontré que Gal-7 est positivement régulé dans les kératinocytes cutanés suite à une exposition aux UVB, un inducteur bien connu du gène p53 et de l'apoptose des kératinocytes (Bernerd et al., 1999).

Il est important d'éviter de se référer à Gal-7 simplement comme un gène induit par p53 pour deux raisons. Premièrement, elle n'est pas toujours associée à l'apoptose et est souvent liée à la progression tumorale. Deuxièmement, il n'y a pas de relation directe entre l'expression de Gal-7 et l'activité transcriptionnelle de p53. En fait, de nombreuses cellules nulles de p53 expriment des niveaux élevés de Gal-7, tandis que le mutant p53 inactif sur le plan transcriptionnel peut induire son expression (St-Pierre, 2021). Néanmoins, il peut être prématuré d'écarter entièrement la relation entre la p53 de type sauvage (WT) et Gal-7. Il convient de noter que wt p53 peut se comporter comme une forme mutante si son intégrité structurale n'est pas correctement maintenue par un chaperon, ce qui pourrait la faire se plier en une forme ressemblant à une mutante. A l'inverse, le mutant p53 peut parfois être transformé en une forme conformationnelle de p53 (St-Pierre, 2021), voir (Figure. 27).

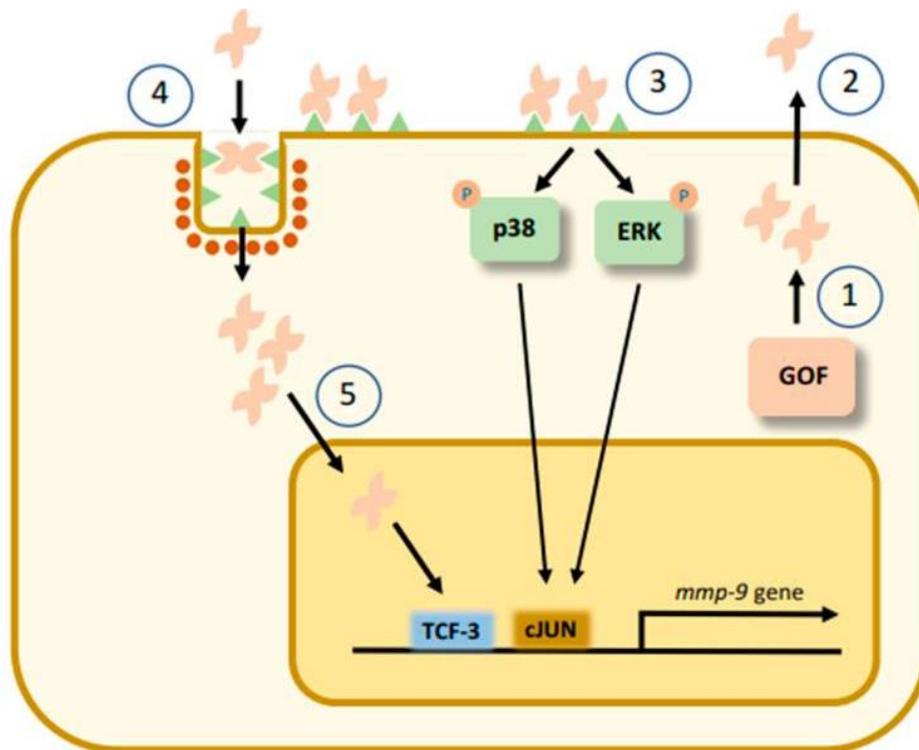


**Fig. 27. Relation entre la p53 de type sauvage (WT) et la p53 mutée avec Gal-7 (St-Pierre, 2021).**

Gal-7 a été démontré qu'elle peut induire l'expression de MMP-9 à la fois au niveau de l'ARNm et des protéines en ajoutant de Gal-7 humaine recombinante aux cellules cancéreuses. St-Pierre a proposé un modèle qui intègre plusieurs découvertes sur les mécanismes par lesquels Gal-7 peut induire la MMP-9 (Figure. 28).

Plusieurs études ont révélé que la liaison de Gal-7 recombinante à des récepteurs de surface cellulaire spécifiques peut déclencher un certain nombre de voies de signalisation, notamment les voies p38 MAPK, ERK1/2 et JNK (Vladoiu et al., 2015 ; Guo et al., 2017). Cependant St-Pierre et al. ont démontré que ces voies sont couramment utilisées par les facteurs de croissance pour induire l'expression de MMP-9 dans les cellules cancéreuses (Figure. 29).

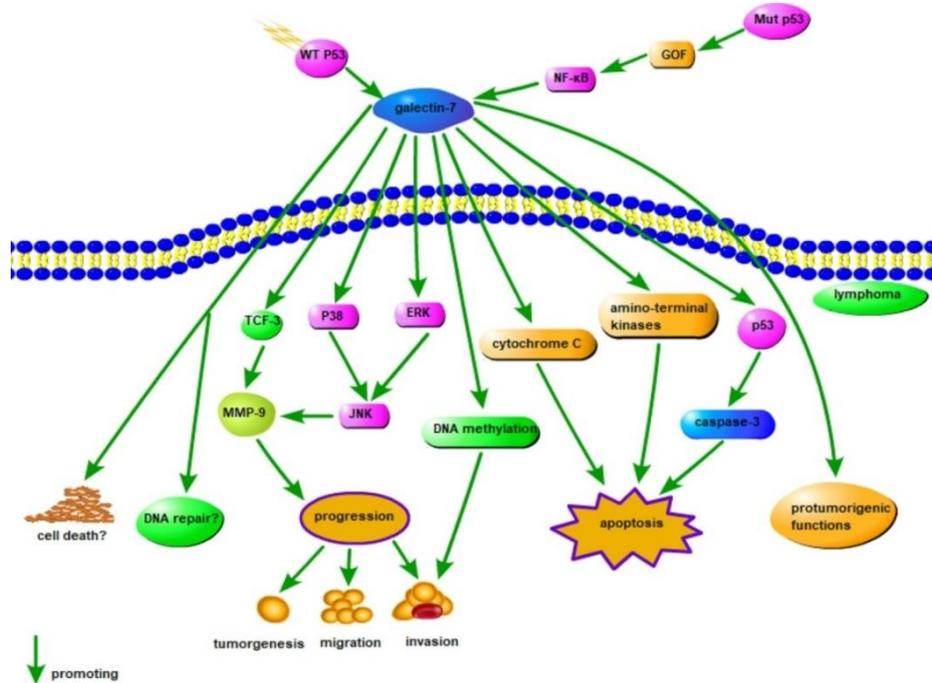
Gal-7 et la MMP-9 peuvent toutes deux être induites par des mécanismes similaires, y compris l'activité GOF du mutant p53 (Figure. 29). Dans l'ensemble, la relation entre Gal-7, la MMP-9 et le mutant p53 peut favoriser la progression du cancer et les métastases en favorisant l'angiogenèse, l'invasion et la migration des cellules cancéreuses. De plus, l'expression de Gal-7 et de la MMP-9 peut également contribuer au développement d'une résistance à la chimiothérapie et à d'autres traitements contre le cancer (Shi et al., 2023).



**Fig. 28. Mécanismes d'activation de la MMP-9 médiée par Gal-7** (St-Pierre, 2021).

- 1) La production de Gal-7 dans les cellules cancéreuses par une voie spécifique peut entraîner son accumulation dans les cellules.
- 2) Alternativement, les cellules cancéreuses peuvent libérer de Gal-7 dans l'environnement extracellulaire entourant la tumeur.
- 3) Une fois à l'extérieur des cellules cancéreuses, Gal-7 extracellulaire peut se lier à des glycorécepteurs spécifiques et activer des voies de signalisation qui conduisent à l'expression du gène MMP-9.

- 4) Ce mécanisme peut se produire dans les cellules cancéreuses voisines ou au sein de la même cellule par un processus appelé signalisation autocrine.
- 5) Gal-7 qui se trouve à l'intérieur de la cellule cancéreuse peut se déplacer directement vers le noyau et déclencher l'expression du gène MMP-9.



**Fig. 19. Mécanisme possible de Gal-7 dans le cancer** (St-Pierre, 2021).

Dans les cellules cancéreuses, Gal-7 peut induire l'expression de MMP-9 par divers mécanismes. La Gal-7 intracellulaire peut augmenter l'expression de MMP-9 via TCF-3, tandis que la Gal-7 extracellulaire peut activer les voies P38, ERK et JNK pour induire l'expression de MMP-9. L'expression de Gal-7 peut être régulée par p53, qui peut induire son expression par la signalisation post-stress pour réguler la mort cellulaire et la réparation de l'ADN. Cependant, dans les cellules cancéreuses, les mutations de p53 peuvent induire l'expression Gal-7 via un mécanisme de gain de fonction, qui favorise la tumorigenèse. De plus, Gal-7 peut induire l'apoptose par méthylation de l'ADN, cytochrome C et kinases amino-terminales.

### III.5. Gal-7 comme biomarqueur de diagnostic

La recherche sur les biomarqueurs a connu des avancées significatives ces dernières années, passant de l'analyse à cible unique à l'analyse multiplex de plusieurs protéines, y compris les modifications post-traductionnelles et les glycanes. Ces progrès sont rendus

possibles par l'amélioration des techniques analytiques, telles que la spectrométrie de masse et les méthodologies des réseaux lectine-anticorps. L'une des applications les plus prometteuses des biomarqueurs est la détection précoce et la surveillance de maladies telles que le cancer (Rodrigues et al., 2018 ; Delarosbilet al., 2018).

Cependant, les tests actuels visant à détecter les biomarqueurs souffrent de limitations en termes de spécificité et de sensibilité, ce qui rend difficile l'identification de marqueurs fiables. Le développement et la validation de nouveaux indicateurs restent un défi majeur dans ce domaine de recherche. Malgré ces difficultés, il est essentiel de poursuivre les recherches pour identifier et valider des indicateurs précis qui pourront permettre une détection précoce de la maladie, un diagnostic précis et un suivi efficace du traitement (Rodrigues et al., 2018 ; Delarosbil et al., 2018).

Le carcinome épidermoïde de l'œsophage est un cancer très agressif qui est souvent diagnostiqué à un stade avancé, ce qui le rend difficile à traiter. Les techniques de diagnostic actuelles de l'ESCC, telles que l'endoscopie et la biopsie, peuvent être invasives et prendre du temps. L'expression de Gal-7 est significativement plus élevée dans les tissus ESCC par rapport aux tissus non tumoraux adjacents. Elle est également associée à la différenciation tumorale, aux métastases ganglionnaires et à la survie globale chez les patients ESCC. Ces résultats suggèrent qu'elle pourrait être un biomarqueur potentiel pour le diagnostic et le pronostic de l'ESCC. Par conséquent, l'identification d'un biomarqueur non invasif pour le diagnostic et le pronostic de l'ESCC, tel que Gal-7, pourrait avoir une valeur clinique significative (Zhu et al., 2010)

Comme il est discuté précédemment (dans la section des rôles anti tumoral), Gal-7 a une capacité d'inhiber la croissance et la propagation des cellules cancéreuses en impliquant plusieurs mécanismes dont l'hyperméthylation de l'ADN. Alors, la méthylation de l'ADN est un candidat biomarqueur prometteur dans le cancer gastrique (Kim et al., 2013). De plus, des études *in vitro* montrant que la surexpression de Gal-7 diminuait significativement la viabilité cellulaire après la chimiothérapie dans la lignée cellulaire OSCC. Indiquant donc sa viabilité comme marqueur prédictif potentiel de la résistance à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie (Matsukawa et al., 2014).

L'expression de Gal-7 s'est également révélée plus élevée dans les lignées cellulaires cancéreuses de l'ovaire que dans les cellules épithéliales ovariennes normales. Sa surexpression dans les tissus cancéreux de l'ovaire et son association avec un mauvais

pronostic indiquent son potentiel en tant que marqueur diagnostique (Schulz et al., 2017 ; Mielczarek et al., 2022). Schulz et ses collègues ont également comparé la valeur pronostique de ces Gals avec d'autres biomarqueurs établis pour le cancer de l'ovaire, notamment CA-125 et HE4. Les résultats ont montré que Gal-1,-3,-7 avaient une sensibilité et une spécificité plus élevées pour prédire la survie globale par rapport au CA-125 et au HE4.

Le cancer de l'ovaire est un cancer très agressif qui est souvent diagnostiqué à un stade avancé, ce qui le rend difficile à traiter. Les techniques de diagnostic actuelles du cancer de l'ovaire, telles que l'imagerie et la biopsie, peuvent être invasives et ne pas prédire avec précision les résultats pour les patientes. Par conséquent, l'identification de biomarqueurs pronostiques du cancer de l'ovaire, tels que Gal-7, pourrait faciliter la prise en charge des patients et améliorer les résultats du traitement (Schulz et al., 2017).

Des études ont révélé que l'expression de Gal-7 pourrait être un facteur pronostique négatif indépendant dans le cancer du sein en particulier dans le cancer du sein HER2-positif. Les cellules cancéreuses du sein montrent une expression de Gal-7 à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau, avec une expression significativement plus élevée dans les tumeurs de type non spécifique (NST) par rapport aux tumeurs non NST. En outre, sa présence a été détectée dans les macrophages adjacents aux cellules tumorales, qui peuvent agir comme une source extracellulaire de Gal-7 pour les cellules cancéreuses et réguler potentiellement sa quantité totale intracellulaire. Ces résultats indiquent qu'elle peut servir de facteur pronostique négatif indépendant et de cible thérapeutique potentielle, en particulier dans le cancer du sein HER2-positif (Trebo et al., 2020).

Des récentes études ont révélé que Gal-7 peut avoir un potentiel en tant que biomarqueur du cancer de la peau en raison de son expression accrue dans les cellules cutanées malignes, et de son rôle dans la promotion de l'évasion immunitaire. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour valider son utilisation en tant que biomarqueur et pour établir des méthodes standardisées pour mesurer son niveau d'expression dans des échantillons cliniques (Pinto et al., 2023).

Autre étude récente a révélé qu'elle pourrait être un biomarqueur utile pour différencier les sous-types de cancer du poumon, en particulier pour distinguer le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome. Les chercheurs ont découvert que son expression est significativement plus élevée chez les patients atteints de carcinome épidermoïde par rapport à ceux atteints d'adénocarcinome ou de cancer du poumon à cellules squameuses (Avery et

al., 2023). La même étude a également comparé l'expression de Gal-7 avec d'autres biomarqueurs établis, notamment le TTF-1, la napsine A et le p40. Les résultats ont montré qu'elle avait une sensibilité et une spécificité plus élevées pour distinguer les sous-types de cancer du poumon par rapport à ces autres marqueurs. Cela suggère que Gal-7 pourrait être un biomarqueur utile pour faire la distinction entre différents sous-types de cancer du poumon, en particulier pour faire la distinction entre le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome, qui peut être difficile à différencier sur la base des techniques de diagnostic standard telles que l'examen histologique, qui peuvent prendre du temps et nécessiter des procédures invasives (Avery et al., 2023).

### **III.6. Les stratégies thérapeutiques potentielles de Gal-7 dans le cancer**

Gal-7 recombinante ajoutée aux cellules tumorales peut rapidement traverser les compartiments intracellulaires, y compris la vésicule endocyttaire et les mitochondries, et pourrait induire une expression ectopique de Gal-7 (Bibens et al., 2017). En effet, l'expression ciblée de Gal-7 pourrait être une modalité thérapeutique utile pour certaines tumeurs où son expression est bénéfique comme le cancer de colon (Ueda et al., 2004).

Inversement, dans les tumeurs où l'expression de Gal-7 est associée à un mauvais pronostic, l'utilisation d'inhibiteurs de Gal-7 peut être plus appropriée. Le ciblage de Gal-7 dans ces tumeurs peut aider à inhiber ses fonctions favorisant le cancer et à améliorer les résultats pour les patients (Advedissian et al., 2017). Des études ont suggéré qu'une combinaison de différents types d'inhibiteurs, tels que ceux qui ciblent le CRD et ceux qui ciblent l'interface dimère, pourrait fournir une stratégie plus efficace pour traiter le cancer et d'autres maladies associées à la dérégulation de Gal-7 (Vladoiu et al., 2015).

D'autres études ont mis en lumière que le ciblage de Gal-7 et de ses voies de signalisation en aval, telles que ERK/MAPK et JNK, PI3K/Akt pourrait être une stratégie thérapeutique potentielle pour inhiber le caractère invasif et le potentiel métastatique des cellules cancéreuses, notamment, OSCC (Guo et al., 2017 ; Bibens et al., 2017). De plus, Chen et al. ont également suggéré que le ciblage de l'interaction entre Tid1 et Gal-7, potentiellement en manipulant la glycosylation liée à N de Tid1, pourrait être une stratégie thérapeutique prometteuse pour le traitement du HNSCC (Chen et al., 2018).

En outre, le ciblage de l'endocytose de Gal-7 extracellulaire pourrait être une stratégie thérapeutique potentielle pour inhiber son expression intracellulaire dans les cellules

cancéreuses. Le concept clé est de bloquer la captation de Gal-7 extracellulaire par les cellules cancéreuses, ce qui empêcherait son accumulation dans le cytoplasme et le noyau et réduirait ses effets oncogènes (Bibens et al., 2017). Une autre stratégie potentielle pour la cibler dans les cellules cancéreuses à des fins thérapeutiques vise à utiliser des techniques de silençage génique ou d'inactivation pour réduire son expression. Cette approche consiste à inhiber la transcription du gène de Gal-7 ou à le supprimer du génome des cellules cancéreuses, ce qui empêcherait son expression et réduirait ses effets oncogènes (Bibens et al., 2017).

Une étude a suggéré que le composé méso-tétraarylporphyrine soluble qui se lie à Gal-7 humaine et induit son oligomérisation pourrait être développé comme agent thérapeutique potentiel pour le traitement du cancer. L'activité pro-apoptotique accrue de Gal-7 résultant de son oligomérisation pourrait conduire à la destruction sélective des cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules normales. Cette approche pourrait aider à surmonter les limites des traitements anticancéreux traditionnels, tels que la chimiothérapie et la radiothérapie, qui peuvent causer des dommages importants aux cellules saines (López et al., 2020).

Les composés de porphyrine peuvent être utilisés comme inhibiteurs de l'activité de la Gal-7 pour moduler son activité pro-apoptotique sur les lymphocytes T en interférant avec l'équilibre de la dimérisation de Gal-7 et/ou en modifiant le site de liaison du récepteur glycane médié par elle. Cette modulation peut potentiellement conduire à des avantages thérapeutiques dans les maladies associées au dérèglement de Gal-7, comme le cancer et pourrait également aider à surmonter les limites des traitements anticancéreux traditionnels, tels que la chimiothérapie et la radiothérapie, qui peuvent causer des dommages importants aux cellules saines (Lopez et al., 2020).

Des recherches menées ont démontré que la liaison au glycérol améliore la stabilité de Gal-7 et module ses interactions avec les composants cellulaires, tels que les glycoprotéines et les protéines de la matrice extracellulaire. Cela pourrait être exploité pour le développement de nouvelles thérapies ciblant Gal-7 dans le cancer (Liang et al., 2022). D'autres études ont révélé qu'elle pourrait être une cible potentielle pour l'immunothérapie dans le SCC ainsi que dans divers autres types de cancer. En réduisant ses effets métastatiques et immunosuppresseurs, cela pourrait améliorer les résultats pour les patients atteints de SCC et divers types de cancer (An et al., 2022).

Les inhibiteurs de Gals, les antagonistes peptidiques et les anticorps monoclonaux spécifiques anti-Gal-7 sont des agents thérapeutiques potentiels qui pourraient être utilisés pour cibler Gal-7. Ces agents ont été développés avec succès pour cibler d'autres Gals, et il existe également un potentiel pour leur utilisation dans le ciblage de Gal-7. Ceux qui pourraient constituer des stratégies thérapeutiques potentielles pour la carcinogenèse cutanée en reprogrammant la TME locale, seuls ou en combinaison avec d'autres stratégies thérapeutiques (Pinto et al., 2023). De plus, il a été prouvé que la liaison au glycérol, améliore la stabilité de Gal-7 et module ses interactions avec les composants cellulaires, tels que les glycoprotéines et les protéines de la matrice extracellulaire. Plus précisément, la liaison du glycérol renforce la capacité de la protéine à induire l'apoptose, ou la mort cellulaire programmée. Cela suggère que cette approche pourrait avoir des implications pour des maladies telles que le cancer (Liang et al., 2022).

# **Conclusion**

L'expression généralisée des protéines de la famille des Gals dans les tissus est indissociable de l'apparition, du développement, de l'invasion et des métastases des tumeurs. Il est important de noter que les différents niveaux d'expression de Gal dans les tissus normaux et tumoraux créent la possibilité que cette famille fonctionne comme des biomarqueurs pour détecter la progression du cancer et servir de cibles pour améliorer le pronostic clinique (Shi et al., 2021).

Comme d'autres Gals, la Gal-7 peut agir comme un régulateur positif ou négatif de la croissance et de la progression tumorale, et a été impliquée dans diverses conditions pathologiques telles que le cancer, les maladies inflammatoires de la peau et la cicatrisation anormale des plaies. Ce comportement peut être attribué aux interactions biologiques complexes et à la compartimentation de Gal-7 dans différents types cellulaires, ou à l'hétérogénéité tumorale (Kaur et al., 2016).

À l'avenir, des études plus approfondies sont nécessaires pour élucider pleinement les mécanismes sous-jacents de Gal-7 dans la pathophysiologie cellulaire notamment dans la progression tumorale et les métastases, y compris ses interactions avec le système immunitaire et le microenvironnement tumoral pour développer des stratégies thérapeutiques ciblant la Gal-7 (Kaur et al., 2016 ; Sewgobind et al., 2021 ; An et al., 2022).

Étant donné qu'elle a le potentiel de servir de biomarqueur possible pour le diagnostic et le pronostic de diverses maladies. Une compréhension plus complète de ces mécanismes moléculaires, y compris l'identification d'inhibiteurs ou d'antagonistes spécifiques, pourrait faciliter le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant la Gal-7. Pour y parvenir, il sera crucial d'étudier comment elle interagit avec différentes voies moléculaires dans divers types de cellules et tissus, ainsi que dans différentes conditions pathologiques. De plus, l'identification de composés inhibiteurs spécifiques pour Gal-7 pourrait offrir une nouvelle approche pour développer des médicaments anticancéreux et anti-inflammatoires efficaces (Sewgobind et al., 2021 ; An et al., 2022).

# **Bibliographique**

- Advedissian T, Deshayes F, Poirier F, Grandjean C, Viguier M. (2015). Galectins, a class of unconventional lectins. *Médecine sciences*, 31: 499-505.
- Advedissian T, Deshayes F, Viguier M. (2017). Galectin-7 in Epithelial Homeostasis and Carcinomas. *Int J Mol Sci*, 18 : 2760.
- Advedissian T, Proux-Gillardeaux V, Nkosi R, Peyret G, Nguyen T, Poirier F, Viguier & Deshayes F. (2017). E-cadherin dynamics is regulated by galectin-7 at epithelial cell surface. *Scientific reports*, 7 :17086.
- Alexander VT. (2022). Cell Biology of Galectins: Novel Aspects and Emerging Challenges. *Biomolecules*, 12: 744.
- Almuhaytib FA, AlKishi NA, & Alyousif, Z. M. (2023). Early Onset Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Case Report. *Cureus*, 15 : e33919.
- An J, Nagaki Y, Motoyama S et al. (2022). Identification of Galectin-7 as a crucial metastatic enhancer of squamous cell carcinoma associated with immunosuppression. *Oncogene*, 41: 5319–5330.
- Avery T, Funkhouser, Jonah C Shealy, Alexandra E Kesic, Bailey B Blair, Julie C Martin, Connie M Arthur, Christopher R Funk, W Jeffery Edenfield, Anna V Blenda. (2023). Abstract 2192: Potential of galectin-7 as differentiating biomarker of lung cancer subtypes. *Cancer Res*, 83: 2192.
- Balogh A, Toth E, Romero R, Parej K, Csala D, Szenasi NL, Hajdu I, Juhas K, Kovacs AF, Meiri H, et al. (2019). Placental galectins are key players in regulating the maternal adaptive immune response. *Front Immunol*, 10: 1–19.
- Barondes SH. (1997). Galectins: A Personal Overview. *Trends Glycosci. Glycotechnol*, 9: 1-7.
- Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA & Leffler H. (1994). Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J. Biol. Chem*, 269: 20807-20810.
- Bernerd F, Sarasin A, & Magnaldo T. (1999). Galectin-7 overexpression is associated with the apoptotic process in UVB-induced sunburn keratinocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96: 11329–11334.
- Bibens-Laulan N, St-Pierre Y. (2017). Intracellular galectin-7 expression in cancer cells results from an autocrine transcriptional mechanism and endocytosis of extracellular galectin-7. *PLoS One*, 12: e0187194.
- Blair BB, Funkhouser AT, Goodwin JL, Strigenz AM, Chaballout BH, Martin JC, Arthur CM, Funk CR, Edenfield WJ, Blenda AV. (2021). Increased Circulating Levels of Galectin Proteins in Patients with Breast, Colon, and Lung Cancer. *Cancers*, 134819.
- Blois SM, Dveksler G, Vasta GR, Freitag N, Blanchard V, Barrientos G. (2019). Pregnancy Galectinology: Insights Into a Complex Network of Glycan Binding Proteins. *Front Immunol*, 10: 1166–6.
- Blois SM, Verlohren S, Wu G, Clark G, Dell A, Haslam SM, Barrientos G. (2020). Role of galectin-glycan circuits in reproduction: from healthy pregnancy to preterm birth (PTB). *Semin Immunopathol*, 42: 469-486

- Campion CG, Labrie M, Grosset AA & St-Pierre Y. (2014). The CCAAT/enhancer-binding protein beta-2 isoform (CEBPbeta-2) upregulates galectin-7 expression in human breast cancer cells. *PloS one*, 9: e95087.
- Campion CG, Labrie M, Lavoie G, St-Pierre Y. (2013). Expression of Galectin-7 Is Induced in Breast Cancer Cells by Mutant p53. *PLOS ONE*, 8: e72468.
- Cao Z., Said N., Amin S., Wu HK, Bruce A., Garate M, Hsu DK, Kuwabara I, Liu FT & Panjwani N. (2002). Galectins-3 and -7, but not galectin-1, play a role in re-epithelialization of wounds. *The Journal of biological chemistry*, 277: 42299–42305.
- Cao Z., Said N., Wu HK, Kuwabara I, Liu FT, Panjwani N. (2003). Galectin-7 as a potential mediator of corneal epithelial cell migration. *Arch. Ophthalmol*, 121,82–86.
- Cao Z-Q & Guo X-L. (2016). The role of galectin-4 in physiology and diseases. *Protein Cell*, 7: 314-324.
- Cao, Z., Wu, H. K., Bruce, A., Wollenberg, K., & Panjwani, N. (2002). Detection of differentially expressed genes in healing mouse corneas, using cDNA microarrays. *Investigative ophthalmology & visual science*, 43: 2897–2904.
- Chen H-L, Chiang P-C, Lo C-H, et al. (2016). Galectin-7 Regulates Keratinocyte Proliferation and Differentiation through JNK-miR-203-p63 Signaling. *J Invest Dermatol*, 136: 182-191.
- Chen H-L, Chiang P-C, Lo C-H, Lo Y-H, Hsu DK, Chen H-Y, Liu F-T. (2016). Galectin-7 regulates keratinocyte proliferation and differentiation through JNK-miR-203-p63 signaling. *J Invest Dermatol*, 136: 182–191.
- Chen H-L, Lo C-H, Huang C-C, Lu M-P, Hu P-Y, Chen C-S, Chueh D-Y, Chen P, Lin T-N, Lo Y-H, Hsiao Y-P, Hsu D-K, Liu F-T. (2021). Galectin-7 downregulation in lesional keratinocytes contributes to enhanced IL-17A signaling and skin pathology in psoriasis. *J Clin Invest*, 131 : e130740.
- Chen Y-S, Chang C-W, Tsay Y-G, et al. (2018). HSP40 co-chaperone protein Tid1 suppresses metastasis of head and neck cancer by inhibiting Galectin-7-TCF3-MMP9 axis signaling. *Theranostics*, 8: 3841-3855.
- Chiariotti L, Salvatore P, Frunzio R & Bruni C-B. (2002). Galectin genes: regulation of expression. *Glycoconj J*, 19: 441-449.
- Cooper D-N & Barondes S-H. (1999). God must love galectins he made so many of them. *Glycobiology*, 9: 979-984.
- Cummings R-D, Esko J-D et al. (2009). *Essentials of Glycobiology*. 2nd edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Chapter 33.
- Cummings R-D, Liu F-T, Rabinovich G-A, et al. (2022). *Essentials of Glycobiology* . 4th edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Chapter 36.
- Cummings R-D, Varki A, Esko J-D, Stanley P, Hart G-W, Aebi M, Darvill A-G, Kinoshita T, Packer N-H, Prestegard J-H, Schnaar R-L, Seeberger PH. (2017). *Essentials of Glycobiology* .3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Chapter 36.

- Demers M, Couillard J, Giglia-Mari G, Magnaldo T & St-Pierre Y. (2009). Increased galectin-7 gene expression in lymphoma cells is under the control of DNA methylation. *Biochemical and biophysical research communications*, 387(3),425-429.
- Dube-Delarosbil C & St-Pierre Y. (2018). The emerging role of galectins in high-fatality cancers. *Cell. Mol. Life Sci*, 75(7), 1215-1226.
- Evans J, Yap J, Gamage T, Salamonsen L, Dimitriadis E, Menkhorst E. (2014). Galectin-7 is important for normal uterine repair following menstruation. *Mol Hum Reprod*,20(8),787-798.
- Evans J., Yap J., Gamage T., Salamonsen L., Dimitriadis E., Menkhorst E. (2014). La galectine-7 est importante pour la réparation utérine normale après la menstruation. *Mol. Hum*,20, 787–798.
- Farmer J-L, Burghardt R-C, Jousan F-D, Hansen P-J, Bazer F-W, Spencer T-E. (2008). Galectin 15 (LGALS15) functions in trophectoderm migration and attachment. *The FASEB Journal*, 22,548-560.
- Freitag N, Tirado-González I, Barrientos G, Herse F, Thijssen V-L, Weedon-Fekjær S-M, Schulz H, Wallukat G, Klapp B-F, Nevers T, et al. (2013). Interfering with Gal-1-mediated angiogenesis contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci USA*,110,11451–11456.
- Gendronneau G, Sani S, Dang T, et al. (2015). Overexpression of galectin-7 in mouse epidermis leads to loss of cell junctions and defective skin repair. *PLoS One* , 10 , e0119031.
- Gendronneau G, Sidhu S-S., Delacour D, Dang T, Calonne C, Houzelstein D, Magnaldo T, Poirier F. (2008). Galectin-7 in the control of epidermal homeostasis after injury. *Molecular biology of the cell*, 19(12), 5541–5549.
- Girotti M-R, Salatino M, Dalotto-Moreno T, Rabinovich G- A. Sweetening the hallmarks of cancer: galectins as multifunctional mediators of tumor progression. *J. Exp. Med*, 217, e20182041. (2020).
- Guo J-P, Li X-G. Galectin-7 promotes the invasiveness of human oral squamous cell carcinoma cells via activation of ERK and JNK signalling. (2017). *Oncol Lett*,13(3):1919-1924.
- Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, et al. (2019). Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7(8), 2894-2897.
- Hao H, He M, Li J, Zhou Y, Dang J, Li F, Yang M, Deng D. (2015). Upregulation of the Tim-3/Gal-9 pathway and correlation with the development of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 194,85–91.
- Hara A, Niwa M, Noguchi K, Kanayama T, Niwa A, Matsuo M, Hatano Y, Tomita H. (2020). Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules*, 10(3),389.
- haye K-L, Jennifer L-F, Robert C-B, G-R Newton, Greg A-J, David L-A, Fuller W-B, Thomas E-s. (2007). Galectin 15 (LGALS15) : A Gene Uniquely Expressed in the Uteri of Sheep and Goats that Functions in Trophoblast Attachment. *Biology of Reproduction*, 77,1027–1036.
- Higareda-Almaraz J-C, Ruiz-Moreno J-S, Klimentova J, et al. (2016). Systems-level effects of ectopic galectin-7 reconstitution in cervical cancer and its microenvironment. *BMC Cancer*,16(1),680.

- Hong M-H, Weng I-C, Li F-Y, Lin W-H and Liu F-T. (2021). Intracellular galectins sense cytosolically exposed glycans as danger and mediate cellular responses. *Journal of Biomedical Science*, 28(1), 1-9.
- Huang CY, Hsieh PL, Ng MY, Liao YW, Yu CC, Lin T. (2022). Galectin-7 promotes proliferation and wound healing capacities in periodontal ligament fibroblasts by activating ERK signaling. *J Formos Med Assoc*, 121(5),1008-1011.
- Jiang Y, Tian R, Yu S, et al. (2015). Clinical significance of galectin-7 in vulvar squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*,10(6),3826-3831.
- Johannes L, Jacob R, Leffler H. (2018). Galectins at a glance. *J. Cell Sci*,131(9),1-9.
- Jones C, Mackay A, Grigoriadis A, et al. (2004). Expression profiling of purified normal human luminal and myoepithelial breast cells: identification of novel prognostic markers for breast cancer. *Cancer Res*,64(9), 3037-3045.
- Kaltner H., Raschta A.-S., Manning J.-C., Gabius H.-J. (2013). Copy-number variation of functional galectin genes: Studying animal galectin-7 (p53-induced gene 1 in man) and tandem-repeat-type galectins-4 and -9. *Glycobiology*,23, 1152–1163.
- Kamili NA, Arthur CM, Gerner-Smidt C, Tafesse E, Blenda A, Dias-Baruffi M & Stowell SR. (2016). Key regulators of galectin-glycan interactions. *Proteomics*, 16(24),3111-3125.
- Kashiwagi S, Tsujio G, Asano Y, et al. (2018). Study on the progression types of cancer in patients with breast cancer undergoing eribulin chemotherapy and tumor microenvironment. *J Transl Med*,16(1),54.
- Kaur M, Kaur T, Kamboj S-S, Singh J. (2016). Roles of galectin-7 in cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*,17(2),455–461.
- Kilpatrick DC. Animal lectins: a historical introduction and overview. (2002). *Biochim Biophys Acta*,1572(2-3),187-197.
- Kim SJ, Hwang JA, Ro JY, Lee YS, Chun KH. (2013).Galectin-7 is epigenetically-regulated tumor suppressor in gastric cancer. *Oncotarget*,4(9),1461-1471.
- Kopitz J, André S, von Reitzenstein C, Versluis K, Kaltner H, Pieters R-J, Wasano K, Kuwabara I, Liu F-T, Cantz M, et al. (2003). Homodimeric galectin-7 (p53-induced gene 1) is a negative growth regulator for human neuroblastoma cells. *Oncogene*,22,6277–6288.
- Krześlak A. Kinaza Akt. (2010). kluczowy regulator metabolizmu i progresji nowotworów [Akt kinase: a key regulator of metabolism and progression of tumors]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*,64,490-503.
- Kuwabara I, Kuwabara Y, Yang RY, et al. Galectin-7 (PIG1) exhibits pro-apoptotic function through JNK activation and mitochondrial cytochrome c release. (2002). *J Biol Chem*,277(5),3487-3497.
- Labrie M, Vladioiu M, Leclerc B-G, Grosset A-A, Gaboury L, Stagg J, St-Pierre Y. (2015). A mutation in the carbohydrate recognition domain drives a phenotypic switch in the role of galectin-7 in prostate cancer. *PLoS ONE*,10,1–19.

Labrie M, Vladoiu MC, Grosset AA, Gaboury L, St-Pierre Y. (2014). Expression and functions of galectin-7 in ovarian cancer. *Oncotarget*,5(17),7705-7721.

Leonidas D-D, Vatzaki E-H, Vorum H, Celis J-E, Madsen P, Acharya K-R. (1998). Structural basis for the recognition of carbohydrates by human galectin- 7. *Biochemistry*, 37,13930–13940

Les références:

Liang Y, Wang Y, Zhu X, et al. (2022). Binding of Glycerol to Human Galectin-7 Expands Stability and Modulates Its Functions. *Int J Mol Sci*, 23(20),12318.

Lin C-Y, Nozawa T, Minowa-Nozawa A, et al. (2020). Autophagy Receptor Tollip Facilitates Bacterial Autophagy by Recruiting Galectin-7 in Response to Group A Streptococcus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*,10,583137.

Liu D, Zhu H, Li C. (2023). Galectins and galectin-mediated autophagy regulation: new insights into targeted cancer therapy. *Biomark Res*,11(1):22.

López de Los Santos Y, Bernard DN, Egesborg P, et al. (2020). Binding of a Soluble meso-Tetraarylporphyrin to Human Galectin-7 Induces Oligomerization and Modulates Its Pro-Apoptotic Activity. *Biochemistry*,59(48),4591-4600.

López de Los Santos Y, Bernard D-N, Egesborg P, et al. (2020). Binding of a Soluble meso-Tetraarylporphyrin to Human Galectin-7 Induces Oligomerization and Modulates Its Pro-Apoptotic Activity. *Biochemistry*,59(48),4591-4600.

Lujan AL, Croci DO, Gambarte Tudela JA, et al. (2018). Glycosylation-dependent galectin-receptor interactions promote Chlamydia trachomatis infection. *Proc Natl Acad Sci USA*,115(26),E6000-E6009.

Luo Z, Ji Y, Tian D, et al. (2018). Galectin-7 promotes proliferation and Th1/2 cells polarization toward Th1 in activated CD4+ T cells by inhibiting The TGFβ/Smad3 pathway. *Mol Immunol*, 101,80-85.

Luo Z, Ji Y, Zhou H, et al. (2013). Galectin-7 in cardiac allografts in mice: increased expression compared with isografts and localization in infiltrating lymphocytes and vascular endothelial cells. *Transplant Proc*,45(2),630-634.

Luo Z, Ji-Y, Tian D, et al. (2018). Galectin-7 promotes proliferation and Th1/2 cells polarization toward Th1 in activated CD4+ T cells by inhibiting The TGFβ/Smad3 pathway. *Mol Immunol*,101,80-85.

Madsen P, Rasmussen HH, Flint T, et al. (1995). Cloning, expression, and chromosome mapping of human galectin-7. *J Biol Chem*, 270(11),5823-5829.

Magnaldo T, Bernerd F, Darmon M. (1995). Galectin-7, a human 14-kDa S-lectin, specifically expressed in keratinocytes and sensitive to retinoic acid. *Dev Biol*,168(2),259-271.

Magnaldo T, Fowlis D, Darmon M. (1998). Galectin-7, a marker of all types of stratified epithelia. *Differentiation*, 63(3),159-168.

Manero-Rupérez N, Martínez-Bosch N, Barranco LE, Visa L, Navarro P. (2020). The Galectin Family as Molecular Targets: Hopes for Defeating Pancreatic Cancer. *Cells*,9(3),689.

- Mariño, K.V., Cagnoni, A.J., Croci, D.O. et al. (2023). Targeting galectin-driven regulatory circuits in cancer and fibrosis. *Nat Rev Drug Discov*, **22**, 295–316.
- Matsukawa S, Morita K-i, Negishi A, Harada H, Nakajima Y, Shimamoto H, Tomioka H, Tanaka K, Ono M, Yamada T, et al. (2014). Galectin-7 as a potential predictive marker of chemo- and/or radio-therapy resistance in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Med*,3,349–361.
- Menkhorst E, Griffiths M, van Sinderen M, Rainczuk K, Niven K and Dimitriadis E. (2018).Galectin-7 is elevated in endometrioid (type I) endometrial cancer and promotes cell migration. *Oncol Lett*, 16:4721–4728.
- Menkhorst E, Koga K, Van Sinderen M, Dimitriadis E. (2014). Galectin-7 serum levels are altered prior to the onset of pre-eclampsia. *Placenta*,35: 281–285.
- Menkhorst E, Than N-G, Jeschke U, et al. (2021). Medawar's PostEra: Galectins Emerged as Key Players During Fetal-Maternal Glycoimmune Adaptation. *Front Immunol*,12 : 784473.
- Menkhorst E, Zhou W, Santos L, et al. (2022). Galectin-7 dysregulates renin-angiotensin-aldosterone and NADPH oxidase pathways in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*,30:130-136.
- Menkhorst E, Zhou W, Santos L-L, Delforce S, So T, Rainczuk K, Loke H, Syngelaki A, Varshney S, Williamson N, et al. (2020). Galectin-7 impairs placentation and causes preeclampsia features in mice. *Hypertension*,76: 1185–1194.
- Menkhorst E-M, Gamage T, Cuman C, Kaitu'u-Lino T-J, Tong S, Dimitriadis E. (2014). Galectin-7 acts as an adhesion molecule during implantation and increased expression is associated with miscarriage. *Placenta*,35: 195–201.
- Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z, Smycz-Kubańska M, et al. (2022). The role of galectins-1, 3, 7, 8 and 9 as potential diagnostic and therapeutic markers in ovarian cancer (Review). *Mol Med Rep*,25: 166.
- Miller MC, Cai C, Wichapong K, et al. (2020). Structural insight into the binding of human galectins to corneal keratan sulfate, its desulfated form and related saccharides. *Sci Rep*,10: 15708.
- Modenutti CP, Capurro JIB, Di Lella S, Martí MA. (2019). The Structural Biology of Galectin-Ligand Recognition: Current Advances in Modeling Tools, Protein Engineering, and Inhibitor Design. *Front Chem*,7: 823.
- Moisan S, Demers M, Mercier J, Magnaldo T, Potworowski EF, St-Pierre Y. (2003). Upregulation of Galectin-7 in Murine Lymphoma Cells Is Associated With Progression Toward an Aggressive Phenotype. *Leukemia*, 17: 751–9.
- Muller P-A & Vousden K-H. (2014) Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer cell*, 25:304-317.
- Murali, S., Miller, K., & McDermott, M. (2020). Preeclampsia, eclampsia, and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Handbook of clinical neurology*, 172: 63–77.
- Murphy M, Brown G, Wallin C, et al. (2006). Gene Help: Integrated Access to Genes of Genomes in the Reference Sequence Collection. [Updated 2022 Nov 4]. In: Gene Help [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).

- Natalie Allen. (2019). The Functional and Clinical Significance of Myoepithelial Cell Galectin-7 in the Progression of Ductal Carcinoma In Situ. (PhD Thesis, Queen Mary University of London).
- Negedu MN, Duckworth CA, Yu LG. (2022). Galectin-2 in Health and Diseases. *Int J Mol Sci*, 24 : 341.
- Niiyama S, Yoshino T, Yasuda C, et al. (2016). Galectin-7 in the stratum corneum: a biomarker of the skin barrier function. *Int J Cosmet Sci*, 38 : 487-495.
- Niiyama S, Yoshino T, Yasuda C, et al. (2016). Galectin-7 in the stratum corneum: a biomarker of the skin barrier function. *Int J Cosmet Sci*, 38: 487-495.
- Nio-Kobayashi J, Itabashi T. (2021). Galectins and Their Ligand Glycoconjugates in the Central Nervous System Under Physiological and Pathological Conditions. *Front Neuroanat*, 15: 767330.
- Nio-Kobayashi J. (2017). Tissue- and cell-specific localization of galectins,  $\beta$ -galactose-binding animal lectins, and their potential functions in health and disease. *Anat Sci Int*, 92: 25-36.
- Pham NTH, Létourneau M, Fortier M, Bégin G, Al-Abdul-Wahid MS, Pucci F, Folch B, Rooman M, Chatenet D, St-Pierre Y, Lagüe P, Calmettes C, Doucet N. (2021). Perturbing dimer interactions and allosteric communication modulates the immunosuppressive activity of human galectin-7. *J Biol Chem*, 297: 101308
- Picorino L. (2016). *Molecular Biology of Cancer - Mechanisms, Targets and herapeutics*. 4th ed. Oxford University Press; Oxford, UK.
- Pinto N-A, Abba M-C, Laporte L, et al. (2023). Galectin-7 reprograms skin carcinogenesis by fostering innate immune evasive programs. *Cell Death Differ*, 30: 906-921.
- Polyak K, Xia Y, Zweier JL, Kinzler KW, Vogelstein B (1997). A model for p53-induced apoptosis. *Nature*, 389(6648): 300-305.
- Popa S-J, Stewart S-E and Moreau K. (2018). Unconventional secretion of annexins and galectins. *Seminars in cell and developmental biology*, 83: 42-50.
- Proux-Gillardeaux V, Advedissian T, Perin C, Gelly JC, Viguier M, Deshayes F. (2021). Identification of a new regulation pathway of EGFR and E-cadherin dynamics. *Sci Rep*, 11: 22705.
- Qiu-Yang Jin, Ying-Shuang Li, Xing-Hui Qiao, Jia-Wei Yang, Xiu-Li Guo. (2021). Targeting galectins in T cell-based immunotherapy within tumor microenvironment, *Life Sciences*, 277: 0024-3205.
- Rodrigues J-G, Balmaña M, Macedo J-A, Poças J, Fernandes Â, de Freitas Junior JCM, Pinho S-S, Gomes J, Magalhães A, Gomes C, et al. (2018). Glycosylation in cancer: Selected roles in tumour progression, immune modulation and metastasis. *Cell. Immunol*, 333: 46–57.
- Rosen S-D, Kafka J-A, Simpson D-L & Barondes S-H. (1973). Developmentally regulated, carbohydrate-binding protein in *Dictyostelium discoideum*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 70: 2554-2557.

- Schulz H, Schmoeckel E, Kuhn C, et al. (2017). Galectins-1, -3, and -7 Are Prognostic Markers for Survival of Ovarian Cancer Patients. *Int J Mol Sci*. 18 : 1230.
- Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, Ulivieri A, Magi F, De Francesco GP, Ricci A. (2018). Galectin-3: one molecule for an alphabet of diseases, from A to Z. *International journal of molecular sciences*, 19: 379.
- Sewgobind NV, Albers S, Pieters RJ. (2021). Functions and Inhibition of Galectin-7, an Emerging Target in Cellular Pathophysiology. *Biomolecules*, 11: 1720.
- Shi Y, Tang D, Li X, Xie X, Ye Y, Wang L. (2022). Galectin Family Members: Emerging Novel Targets for Lymphoma Therapy? *Front Oncol*, 23 :889034.
- Simona Notova, François Bonnardel, Frédérique Lisacek, Annabelle Varrot, Anne Imberty. (2020). Structure and engineering of tandem repeat lectins. *Current Opinion in Structural Biology*, 62: 39-47
- Sindrewicz P, Li X, Yates E-A, Turnbull J-E, Lian L-Y and Yu L-G. (2019). Intrinsic tryptophan fluorescence spectroscopy reliably determines galectin-ligand interactions. *Scientific Reports*, 9: 1-12.
- Singh R, Hayaran N, Nagar D, Jain A. (2018). Spectrum of Neurological Complications in Eclampsia in a Tertiary Care Hospital in India. *J Obstet Gynaecol Can*, 40: 876-882.
- St-Pierre Y, Couillard J, Van Themsche C. (2004). Regulation of MMP-9 gene expression for the development of novel molecular targets against cancer and inflammatory diseases. *Expert Opin Ther Targets*, 8: 473-489.
- St-Pierre Y. Towards a Better Understanding of the Relationships between Galectin-7, p53 and MMP-9 during Cancer Progression. (2021). *Biomolecules*, 11 : 879.
- Sun Q, Zhang Y, Liu M, Ye Z, Yu X, Xu X and Qin Y. (2019). Prognostic and diagnostic significance of galectins in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer cell international*, 19: 1- 14.
- Sun X, Zhang W. (2019). Silencing of Gal-7 inhibits TGF- $\beta$ 1-induced apoptosis of human airway epithelial cells through JNK signaling pathway. *Exp Cell Res*, 375 : 100-105.
- Tamara A, Frédérique D, Françoise P, Cyrille G. (2015). Les galectines, une classe de lectines non conventionnelles. *Sciences médicales : M/S*, 31: 499-505.
- Teichberg VI, Silman I, Beitsch D-D & Resheff G. (1975). A beta-D-galactoside binding protein from electric organ tissue of *Electrophorus electricus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 72: 1383-1387.
- Than N-G, Jeschke U, et al. (2021). Medawar's PostEra: Galectins Emerged as Key Players During Fetal-Maternal Glycoimmune Adaptation. *Front Immunol*, 12: 784473.
- Than N-G, Romero R, Balogh A, Karpati E, Mastrolia S-A, Staretz-Chacham O, Hahn S, Erez O, Papp Z, Kim C-J. (2015). Galectins: Double-edged Swords in the Cross-roads of Pregnancy Complications and Female Reproductive Tract Inflammation and Neoplasia. *J Pathol Transl Med*, 49: 181-208.

- Thiemann S & Baum LG. (2016). Galectins and Immune Responses-Just How Do They Do Those Things They Do? *Annu. Rev. Immunol*, 34 : 243-264.
- Tian J, He R, Fan Y, et al. (2021). Galectin-7 overexpression destroys airway epithelial barrier in transgenic mice. *Integr Zool*,16: 270-279.
- Timmons P-M, Colnot C, Cail I, Poirier F, Magnaldo T. (1999). Expression of galectin-7 during epithelial development coincides with the onset of stratification. *Int J Dev Biol*,43: 229-235.
- Timoshenko AV. (2015). Towards molecular mechanisms regulating the expression of galectins in cancer cells under microenvironmental stress conditions. *Cell Mol Life Sci*, 72: 4327-4340.
- Trebo A, Ditsch N, Kuhn C, et al. (2020). High Galectin-7 and Low Galectin-8 Expression and the Combination of both are Negative Prognosticators for Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel)*, 12: 953.
- Ueda S, Kuwabara I, Liu F-T. (2004). Suppression of tumor growth by galectin-7 gene transfer. *Cancer Res*, 64 : 5672–5676.
- Umayahara T, Shimauchi T, Iwasaki M, et al. (2020). Protective role of Galectin-7 for skin barrier impairment in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 50: 922-931.
- Varki A, Cummings R-D, Esko J-D .(2022). *Essentials of Glycobiology 4th edition*. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Varki A, Cummings R-D, Esko J-D, Stanley P, Hart G-W, Aebi M, Darvill A-G, Kinoshita T, Packer N-H, Prestegard J-H, Schnaar R-L, Seeberger PH. (2015). *Essentials of Glycobiology*. Cold Spring Harbor N-Y: Cold Spring Harbor Laboratory Press; Copyright 2015-2017 by The Consortium of Glycobiology Editors, La Jolla, California. All Rights Reserved, pp. 469–80.
- Vasta G-R. (2012). Galectins as pattern recognition receptors: structure, function, and evolution. *Adv. Exp. Med. Biol*, 946: 21-36.
- Vasta G-R. (2020). Galectins in Host-Pathogen Interactions: Structural, Functional and Evolutionary Aspects. *Adv Exp Med Biol*, 1204 : 169–196.
- Villeneuve C, Baricault L, Canelle L, Barboulet N, Racca C, Monsarrat B, Magnaldo T, Larminat F. (2011). Mitochondrial proteomic approach reveals galectin-7 as a novel bcl-2 binding protein in human cells. *Mol Biol Cell*, 22 : 999–1013.
- Vladoiu M-C, Labrie M, Létourneau M, et al. (2015). Design of a peptidic inhibitor that targets the dimer interface of a prototypic galectin. *Oncotarget*, 6: 40970-40980.
- Wan L, Hsu YA, Wei CC, Liu FT. (2021). Galectins in allergic inflammatory diseases. *Mol Aspects Med*, 79:100925.
- Wang L, Zhao Y, Wang Y, Wu X. (2018). The Role of Galectins in Cervical Cancer Biology and Progression. *Biomed Res Int*, 8: 2175927.
- Wang MD, Tian J, Zhang JH, Zhao SY, Song MJ, Wang ZX. (2022). Human Galectin-7 Gene LGALS7 Promoter Sequence Polymorphisms and Risk of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Prospective Study. *Front Mol Neurosci*,15: 840340.

- WANG Ran-ran, JIANG Shuang-quan, LI Shou-qiang, YU Dan-dan, LENG Xiao-ping. (2020). Research advances on biological functions of galectin-7[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 40: 399-402.
- Wang Z, Jiang S, Li S, et al. (2020). Targeted galectin-7 inhibition with ultrasound microbubble targeted gene therapy as a sole therapy to prevent acute rejection following heart transplantation in a Rodent model. *Biomaterials*, 263: 120366.
- Wiersma V-R, de Bruyn M, Wei Y, van Ginkel R-J, Hirashima M, Niki T, Nishi N, Zhou J, Pouwels S-D, Samplonius D-F, Nijman H-W, Eggleton P, Helfrich W, Bremer E. (2015). The epithelial polarity regulator LGALS9/galectin-9 induces fatal frustrated autophagy in KRAS mutant colon carcinoma that depends on elevated basal autophagic flux. *Autophagy*, 11: 1373-88.
- Xu WD, Huang Q, Huang AF. (2021) . Emerging role of galectin family in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*, 20: 102847.
- Yaprak E, Kasap M, Akpınar G, et al. (2018). The prominent proteins expressed in healthy gingiva: a pilot exploratory tissue proteomics study. *Odontology*, 106: 19-28.
- Yuanwei S, Tang D, Xiaoqi L, Xiaoli X, Yufu Y, Lijuan W. (2022). Membres de la famille de la galectine : nouvelles cibles émergentes pour le traitement du lymphome ?. *Front Oncol*, 12, 889034.
- Zhang L, Wei J, Ren L, et al. *journal: Human Cell*. 2021;34: 496-507.
- Zheng L, Xia J, Ge P, et al. (2023). The interrelation of galectins and autophagy. *Int Immunopharmacol*, 120 :110336.
- Zhu X, Ding M, Yu M-L, Feng M-X, Tan L-J, Zhao F-K. (2010). Identification of galectin-7 as a potential biomarker for esophageal squamous cell carcinoma by proteomic analysis. *BMC Cancer*, 10 :290.

## Résumé :

Avec l'importance croissante de la médecine personnalisée, il est de plus en plus nécessaire de mieux comprendre les événements moléculaires régulant la progression tumorale. Ces derniers temps, les galectines ont suscité un intérêt croissant en raison de leur potentiel en tant que biomarqueurs exploitables. Leur expression dérégulée dans plusieurs types de cancer met en évidence le potentiel d'une caractérisation plus complète de leurs fonctions et de leur expression pour ouvrir la voie au développement de nouveaux diagnostics, pronostics et outils thérapeutiques pour les patients cancéreux. L'objectif de cette synthèse est d'abord de déterminer l'expression et les fonctions de Gal-7 dans le cancer. De plus, de discuter les stratégies thérapeutiques potentielles de cette protéine en oncologie. Des études ont révélé que Gal-7 contribue à la transformation néoplasique et à la progression tumorale en régulant la croissance cellulaire, le cycle cellulaire, l'angiogenèse, l'apoptose et la migration cellulaire. Les effets de la galectine-7 sur le développement du cancer peuvent varier en fonction du type de tissu. Ils sont également déterminés par sa localisation extracellulaire et intracellulaire, où elle régule diverses voies biologiques, et peut être pro-tumorigène ou anti-tumorigène selon le type spécifique de cancer. Cela met en évidence la nécessité de bien comprendre ses implications et ses mécanismes sous-jacents est crucial pour développer des stratégies diagnostiques et thérapeutiques efficaces pour les patients atteints de cancer.

**Mots clés :** Galectine, Galectine 7, cancer, inflammation, biomarqueur, apoptose, diagnostic.

## Abstract :

With the increasing importance of personalized medicine, it is becoming more necessary to better understand the molecular events that regulate tumor progression. Recently, galectins have become an important topic of interest due to their potential as exploitable biomarkers. The deregulated expression of galectins in multiple types of cancer highlights the potential for a more comprehensive characterization of their functions and expression, which could pave the way for the development of new diagnostic, prognostic, and therapeutic approaches for cancer patients. The objective of this synthesis is first to determine the expression and functions of Gal-7 in cancer. Moreover, to discuss the potential therapeutic strategies of this protein in oncology. Studies have revealed that Gal-7 contribute to neoplastic transformation and tumor progression by regulating cell growth, cell cycle, angiogenesis, apoptosis, and cell migration. The effects of galectin-7 on cancer development may vary depending on the type of tissue. They are also determined by its extracellular and intracellular localization, where it regulates various biological pathways and can have pro-tumorigenic or anti-tumorigenic effects depending on the specific type of cancer. This highlights the crucial need to fully understand its implications and underlying mechanisms to develop effective diagnostic and therapeutic strategies for cancer patients.

**Keywords:** Galectin, Galectin 7, cancer, inflammation, biomarker, apoptosis, diagnosis.

## المخلص:

مع الأهمية المتزايدة للطب الشخصي، أصبح من الضروري معرفة أفضل للأحداث الجزيئية التي تنظم تقدم الورم. في الآونة الأخيرة، تُعدّ الجالكتين موضوعاً مهماً للاهتمام نظراً لإمكانية استخدامها كمؤشرات حيوية. يسלט التعبير غير المنظم عن الجالكتين في أنواع متعددة من السرطان الضوء على إمكانية توصيف أكثر شمولاً لوظائفها وتعبيرها، مما قد يمهد الطريق لتطوير مناهج تشخيصية وإنذارية وعلاجية جديدة لمرضى السرطان. أولاً، يهدف هذا الملخص إلى تحديد تعبير ووظائف الجالكتين في السرطان. بالإضافة إلى مناقشة الاستراتيجيات العلاجية المحتملة لهذا البروتين في علم الأورام. كشفت الدراسات أن الجالكتين 7 يساهم في تحول الأورام وتطورها من خلال تنظيم نمو الخلايا، ودورة الخلية، وتكوين الأوعية، وموت الخلايا المبرمج، وهجرة الخلايا. قد تختلف تأثيراته على تطور السرطان اعتماداً على نوع الأنسجة. كما يتم تحديدها أيضاً من خلال توطينها خارج الخلية وداخلها، حيث تنظم مسارات بيولوجية مختلفة، ويمكن أن يكون لها تأثيرات مؤيدة للأورام أو مضادة للأورام اعتماداً على نوع السرطان المحدد. وهذا ما يسלט الضوء على الحاجة الماسة إلى فهم كامل لآثاره والآليات الأساسية لتطوير استراتيجيات تشخيصية وعلاجية فعالة لمرضى السرطان.

**الكلمات المفتاحية:** جالكتين، جالكتين 7، السرطان، الالتهاب، العلامات الحيوية، موت الخلايا المبرمج، التشخيص.