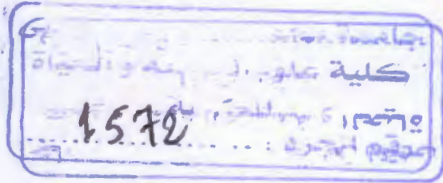


République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université de Jijel



Bc.10/10

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la
Vie

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire

de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme
des Etudes Supérieures (D.E.S) en Biologie

Option : Biochimie

Thème

La galectine-1 : structure, fonctions et
rôle dans les cancers humains

Membres du jury :

Dr. RECHRECHE Hocine, Encadreur

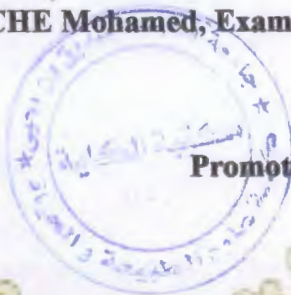
Dr. KEBIECHE Mohamed, Examineur

Présenté par :

FEDSI Ismahane

BOUMIMEZ Sabrina

KAOUANE Fadila



Promotion : juin 2010

Remerciements

Nous tenons à remercier tout d'abord DIEU le tout puissant et maître de l'univers qui nous a donné la capacité nécessaire, la forte volonté et la patience afin d'accomplir ce travail et que nous a toujours guider vers le bon chemin.

*Nous ne serions bien sur jamais là sans l'aide et le soutien de nos familles.
Merci à nos parents pour avoir toujours cru en nous.*

Puis, nous tenons à cœur à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur Dr RECHACHE Hocine qui nous a suivi tout au long de ce travail et à la remercier infiniment pour ses conseils avisés, pour sa disponibilité continuelle et pour son encadrement déterminé. Merci de nous partager vos connaissances avec tant d'enthousiasme, de patience et de gentillesse.

Nous remercions vivement notre examinateur Dr KEBICHE Mohamed d'avoir accepté de faire partie de notre jury et qui a sacrifié de son temps afin d'examiner et d'évaluer ce travail.

Nous lui témoignons toutes nos reconnaissances.

Notre plus vif remerciement à tous les enseignants du département de biologie de l'université de MSEL et en particulier ceux qui nous ont transmis leur savoir durant les quatre ans.

Fadila

Sabrina

Ismahane

Sommaire

SOMMAIRE

Introduction générale	1
Chapitre I. généralités sur les galectines	
I.1. Introduction.....	3
I.2. Organisation structurale et classification.....	5
I.2.1. Domaine de reconnaissance des carbohydrates.....	7
I.3. Sécrétion des galectines	9
I.4. Expression des galectines.....	9
I.5. Ligands et les rôles biologiques des galectines.....	10
I.6. Gènes codant les galectines	11
I.7. Galectines et cancers.....	13
I.8. Galectines en thérapeutique.....	15
Chapitre II. Galectine-1: structure, propriétés, fonction	
II.1. Introduction.....	16
II.2. Structure.....	16
II.3. Ligands et rôles biologiques.....	17
II.3.1. Rôles biologiques extracellulaires.....	17
II.3.2. Rôles biologiques intracellulaires.....	20
II.4. Localisation cellulaire et distribution tissulaire.....	21
II.5. Mécanismes impliqués dans la sécrétion de la galectine-1.....	23
II.6. Gène de la galectine-1.....	23
II.7. Fonctions de la galectine-1.....	24
II.7.1. Galectine-1 et le système immunitaire.....	24
II.7.1.1. Galectine-1 et l'apoptose des lymphocytes T	24
II.7.1.2. Rôle de la galectine-1 dans la différenciation des lymphocytes B.....	26
II.7.1.3. Rôle de la galectine-1 dans le chimiotactisme des monocytes.....	28
II.7.1.4. Galectine-1, un facteur clé de la tolérance fœto-maternelle.....	28
II.7.2. Galectine-1 et le système nerveux.....	30
II.7.2.1. Galectine-1 et la différenciation des astrocytes	30
II.7.2.2. Galectine-1 oxydée comme facteur essentiel de la regeneration des nerfs.....	33
II.7.3. Galectine-1 et l'embryogenèse.....	35

II.7.4. Rôle de la galectine-1 dans l'épissage de l'ARNm.....	35
II.7.5. Galectine-1 et le diabète.....	35
Chapitre III. Galectine-1 et cancers humains	
III.1. Introduction.....	37
III.2. Galectine-1 et la transformation tumorale.....	37
III.3. Galectine-1 et la croissance tumorale.....	37
III.4. Galectine-1 et le microenvironnement de la tumeur.....	38
III.4.1. Galectine-1 et l'adhésion cellulaire.....	38
III.4.2. Galectine-1 et l'invasion tumorale.....	38
III.4.3. Effet de la galectine-1 dans les processus de néo-angiogenèse.....	40
III.4.4. Effet de la galectine-1 dans les processus d'échappement tumoral	42
III.4.5. Effet de la galectine-1 dans la réponse au stress du réticulum endoplasmique.....	44
III.5. Expression de la galectine-1 dans les cancers humains de certains organes.....	46
III.5.1. Galectine-1 et les gliomes.....	46
III.5.2. Galectine-1 et les mélanomes.....	48
III.5.3. Galectine-1 et le cancer de la prostate.....	49
III.5.4. Galectine-1 et le cancer d'ovaire.....	50
III.5.5. Galectine-1 et le cancer de pancréas.....	51
III.5.6. Galectine-1 et le cancer du foie.....	51
III.5.7. Galectine-1 et le cancer du sein.....	51
III.6. Galectine-1 en thérapie et diagnostic.....	52
III.7. Discussion et conclusion.....	56
Références bibliographiques.....	60

Liste des abréviations

Akt : sérine/thréonine protéine kinase B

AP-1 : *protéine activatrice 1*

ATF : *activating transcription factor*

Bcl2 : *B-cell CLL/lymphoma 2*

ERK : *extracellular signal-regulated protein kinase*

GLUT : *glucose transporter*

Grp78 : *glucose-regulated protein 78*

Hsp70 : *heat shock protein 70*

HUVEC : *human umbilical vein endothelial cells*

ICC : *intrahepatic cholangiocarcinoma*

MAP : *microtubule associated protein*

MEC : *matrice extracellulaire*

MTOR : *mammalian Target of Rapamycin*

NFAT : *Nuclear factor of activated T cells pre-existing component*

ORP150 : *oxygen related protein 150 kDa*

PI3K : *phosphatidyl-inositol 3 kinase*

PKC : *protéine kinase C*

Raf : *sérine/ thréonine kinase homologue de l'oncogène de leucémie murine v-raf*

Ras : *rat sarcoma virus oncogene*

Rho : *Ras homology protein*

STAT : *signal transducer and activator of transcription*

VCAM : *vascular cell adhesion molecule*

VEGF : *vascular endothelial growth factor*

Les résidus glycosidiques existent en grande quantité sur la surface de toutes les cellules et dans l'espace extracellulaire sous forme de glycolipides, glycoprotéines et protéoglycanes (Denis, 2006). L'interaction entre un glycoside et une protéine contribue à plusieurs événements biologiques importants tels que l'adhésion cellulaire, les infections pathogéniques, la régulation de la croissance, les processus internes, l'apoptose cellulaire et la xénotransplantation (Hughes, 2001). Comme ligand, les glycoformes peuvent se lier avec différents types de récepteurs tels que les lectines et peuvent jouer un rôle essentiel dans la reconnaissance moléculaire et cellulaire (Perillo et al., 1998).

Le mot lectine dérive du verbe Latin *legere* qui veut dire « sélectionner » ou « choisir », un nom bien approprié pour cette très importante classe de protéines. Les lectines ont été définies comme des protéines d'origine non immune qui se lient spécifiquement et de façon réversible aux sucres par un domaine de reconnaissance de carbohydrates (CRD) (*Carbohydrates Recognition Domain*), et ne montrent aucune activité enzymatique pour ces substrats (Kocourek et Horejsi, 1981). Les lectines sont des molécules ubiquitaires, car elles se retrouvent dans toutes les classes d'organismes, chez les microorganismes (virus, bactéries), chez les plantes, chez les insectes et les animaux. Elles sont aussi appelées agglutinines car elles sont capables d'agglutiner les cellules (comme les érythrocytes) et les glycoconjugués. Cette caractéristique très importante des lectines est due au fait que ces protéines sont généralement multivalentes.

Les premières lectines furent identifiées chez les plantes au début du vingtième siècle mais la communauté scientifique ne commença à s'intéresser à cette classe de protéines qu'à partir des années soixante, en concomitance avec la naissance de la glycobiologie (Wiley et Skehel, 1987). Les lectines animales montrent une grande variabilité structurale et des similarités importantes même entre différentes espèces (Leffler et al., 2004). Elles ont été classées en cinq familles en fonction de leur structure primaire (Gabijs, 1997). Les lectines de type C, les lectines de type I ou siglecs et les galectines sont les trois familles les plus étudiées, les deux familles restantes sont les lectines de types P et les pantraxines. La grande famille des lectines de type C est formée par les lectines dont l'interaction sucre-protéine se fait par l'intermédiaire d'un atome de calcium et présente fréquemment une forme insoluble (Drickamer, 1999). Les siglecs reconnaissent l'acide sialique et leur CRD adopte un repliement de type immunoglobuline (Crocker, 2002). La famille des galectines a été précédemment connue sous le nom lectine de type S ou S-lac, cette famille regroupe les lectines solubles et plus petites qui reconnaissent le β -galactosides, et sont caractérisées par la

présence d'un domaine de reconnaissance CRD bien conservé (Leffler et al., 2004). Ces protéines sont exprimées chez de nombreuses espèces animales. Chez les mammifères, quinze galectines ont été individualisées à ce jour, l'un des membres de cette famille est la galectine-1, qui est la première galectine découverte (Thierry, 2000). Elle est exprimée de façon ubiquitaire dans l'organisme des mammifères. Depuis sa découverte, cette lectine a été montrée à participer à de nombreux processus cellulaires. La participation à certains d'entre eux, comme l'induction de l'apoptose des cellules T activées, la médiation de l'adhésion cellulaire et la participation dans l'angiogenèse suggèrent que la galectine-1 pourrait être utilisée par des tumeurs malignes. En effet, l'expression de la galectine-1 est régulée positivement dans les tumeurs d'origine différente. De nombreux exemples illustrent son rôle important dans un processus de métastases cancéreuses. L'utilisation de la galectine-1 pour détecter un diagnostic de cancer doit être encouragée (Satelli et al., 2008).

L'intérêt de la communauté scientifique pour la recherche sur les galectines se caractérise par un engouement en pleine effervescence. Cet enthousiasme est partagé par des scientifiques oeuvrant dans plusieurs disciplines, allant de la Chimie Organique à la Médecine. Pourquoi cette soudaine vague d'intérêt pour une famille de lectines possédant une affinité particulière pour les dérivés β -D-galactosides? (Califice et al., 2004; Liu et Rabinovitch, 2005).

Chapitre I

Généralités sur les galectines

I.1. Introduction

En 1994 que le nom général "galectine" a été donné à cette famille de lectines (Barondes et al., 1994), ce nom a permis de lever l'ambiguïté qu'avait engendrée, la nomenclature utilisée auparavant, soit de lectines de type-S, qui était basée sur la dépendance aux thiols que présentait l'activité de la galectine-1 (Drickamer, 1988). Plus tard, des études ont montré que cette particularité n'était que peu ou pas partagée par les autres membres des galectines. Ainsi, le nom de galectines, plus approprié, a peu à peu dominé (Dodd et Drickamer, 2001).

Les galectines sont des protéines dépourvues d'activité enzymatique, de poids moléculaire variable (Thierry Soussi, 2000), évolutivement conservées largement distribuées en espèces allant de champignons aux mammifères (Houzelstein et al., 2004). Elles se caractérisent par leur capacité à se lier aux groupements β -galactosides. Cette liaison se fait grâce à une séquence consensus de 135 acides aminés appelée CRD (*carbohydrate recognition domain*) (Leffler et al., 2004). A ce jour, 15 galectines ont été identifiées chez les mammifères et sont nommées selon l'ordre chronologique de leurs découvertes (tableau1). Elles peuvent être subdivisées en 3 groupes : à savoir le prototype, le chimère et le tandem repeaté ou 'la répétition en tandem' (Leffler et al., 2004; Liu et Rabinovitch, 2005). Cette classification a été définie principalement en fonction des caractéristiques architecturales de la famille de protéines sans aucune connotation fonctionnelle ou évolutive (Barondes et al., 1994).

Les galectines possèdent les caractéristiques typiques des protéines cytosoliques. Elles sont synthétisées par les ribosomes cytosoliques et ne possèdent pas de séquence signal responsable de la sécrétion par la voie classique passant par le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Cependant, ces protéines sont présentes dans les différents compartiments cellulaires, incluant le noyau, ainsi qu'à l'extérieur de la cellule suggérant qu'elles sont sécrétées par une voie alternative (Leffler et al., 2004; Liu et Rabinovitch, 2005; Nickel, 2005).

Les galectines-1 et -3 sont probablement les plus étudiées parmi toute la famille des galectines. Le nombre de publications attribuant des rôles biologiques aux galectines a augmenté rapidement durant les dernières années et leurs principaux rôles se situent au niveau de l'apoptose et du système immunitaire. La galectine-3 semble être impliquée dans le cancer du colon (Bresalier et al., 1998), dans la progression des tumeurs crâniennes (Yang et al., 1996), dans l'inhibition de

Tableau 1. Galectines des mammifères associées avec l'espèce de la découverte initiale et leurs structures (Denis, 2006).

Galectines	Espèce ou organe trouvé	Classification structurale
1	Présent dans les tissus des mammifères : os et muscle cardiaque (gal-1), « hepatothomas » (gal-2), intestin, rein (gal-3) et épithélium intestinal (gal-4).	Homodimère
2		Homodimère
3		Monomère
4		Hétérodimère
5	Érythrocytes de poumon de souris	Homodimère
6	Voie gastro-intestinale de souris	Hétérodimère
7	Épiderme humain	Homodimère
8	Tissu sain, tumoral et péri-tumoral	Hétérodimère
9	Rein d'embryon humain	Hétérodimère
10	Sang de patient leucémique	Homodimère
11	Éponge <i>Axinella</i>	Homodimère
12	Cellules de cancer du sein	Hétérodimère
13	Tissu placentaire	Homodimère
14	Glande mammaire humaine	Homodimère
15	Tissu utéroplacentaire de bovin	Homodimère

l'adhésion des cellules cancéreuses en métastases (Zou et al., 2005) et semble impliquée dans le système immunitaire (Lill, 2005). La régulation de l'apoptose n'est pas attribuable seulement à la galectine-3 (Califice et al., 2004; Nakahara et al., 2005), la galectine 1 semble aussi réguler le processus de l'apoptose cellulaire (Hsu et Liu, 2004). La galectine-1 agit aussi en tant que promoteur soluble qui induit l'infection au VIH-1 par la stabilisation du virus attaché à la cellule hôte (Rabinovitch, 2005). Ainsi, une inhibition sélective de certaines galectines pourrait mener à des traitements anti-cancers, anti-inflammatoires, ou même anti-viraux (Brewer, 2004).

I.2. Organisation structurale et classification

Les galectines sont constituées d'une chaîne polypeptidique unique et ont en commun un domaine de reconnaissance du carbohydrate (CRD) hautement conservé à travers l'évolution d'environ 135 acides aminés. Celui-ci est formé de deux feuillets β disposés en sandwich et est responsable de leur affinité envers les β -D-galactosides. Il a comme particularité intéressante de ne pas être associé à un autre domaine protéique défini, ou seulement dans le cas de la galectine-3, à une chaîne peptidique relativement flexible. Ainsi, contrairement à plusieurs autres domaines protéiques connus (par exemple le domaine des lectines de type-C), celui des galectines agit principalement de façon indépendante ou de concert avec un autre CRD d'une seconde galectine (Barondes et al., 1994). Il peut exister sous forme de monomère, de dimère ou d'oligomère d'ordre supérieur selon les conditions du milieu (concentration, présence de ligands) dans lequel il se trouve.

L'organisation structurale spécifique du domaine de chacun des 15 membres mammaliens des galectines a permis de classer ces derniers dans trois sous-groupes selon les appellations proposées par Hirabayashi et Kasai (Barondes et al., 1994) (figure 1). Le premier d'entre eux porte le nom de « proto » et est défini par la présence d'un seul CRD possédant la faculté de s'auto-associer sous forme d'homodimère non covalent. La majorité des membres des galectines présente ce type d'architecture (galectine-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 et -15). En second plan, l'organisation dite « chimérique » est unique à la galectine-3, le membre le plus répandu de cette famille. Elle se caractérise par un seul CRD se trouvant lié à une chaîne peptidique de type collagène (certaines d'acides aminés) via son extrémité N-terminale (trentaine d'acides aminés), lui conférant la possibilité de s'assembler sous forme d'agrégat. Enfin, le sous-groupe « tandem-répété » (galectine-4, -6, -8, -9 et -12) est constitué de deux unités de galectines différentes liées entre-elles par leur extrémité N-terminale à l'aide d'une chaîne peptidique d'environ trente acides aminés (Liu et Rabinovitch, 2005).

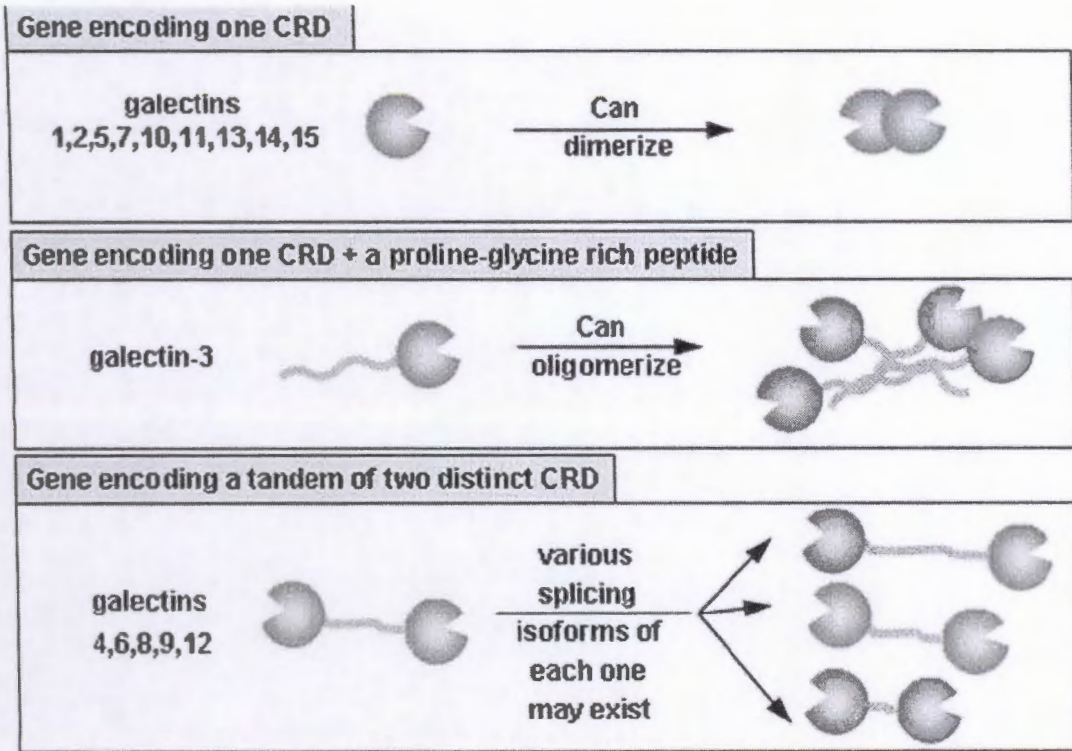


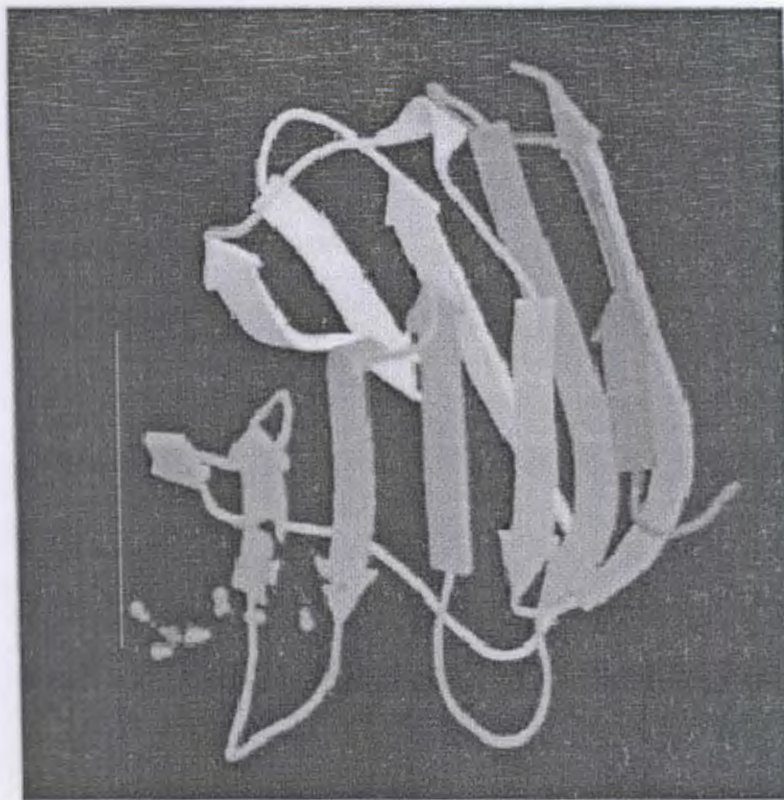
Figure1. L'organisation structurale des galectines (d'après Barondes et al., 1994).

I.2.1. Domaine de reconnaissance des carbohydrates

Le domaine de reconnaissance des carbohydrates ou carbohydrates recognition domain (CRD) des galectines est composé de deux feuillets β , partiellement inclinés avec un côté concave constitué de 6 brins (S1-S6) et un côté convexe en possédant 5 brins (F1-F5) (figure 2-a). Le feuillet concave forme une cavité dans laquelle les carbohydrates viennent s'ancrer et il est d'une longueur telle qu'il permet la fixation d'un tétrasaccharide linéaire. Ainsi, le CRD des galectines est souvent décrit de façon schématique comme ayant quatre sites principaux (A-D) où les sites C et D constituent le noyau de l'emboîtement avec le saccharide (Leffler et al., 2004). Alors que la liaison de l'unité galactoside avec le site C est une caractéristique dominante et hautement conservée parmi les galectines (six interactions spécifiques), celle du second résidu avec le site D est beaucoup moins définie et peut accepter des espèces aglyconiques de différentes natures. Prenons l'exemple du N-acétyllactosamine (LacNAc), le disaccharide naturel possédant la plus forte affinité avec la galectine-3, et examinons les interactions retrouvées lors de sa liaison avec le CRD de celle-ci (figure 2-b). L'unité galactoside est fortement ancrée dans le site C avec six liaisons 'hydrogène', tandis que le résidu N-acétylglucosamide est plus labile avec seulement deux liaisons 'hydrogène' avec le site D (Seetharaman et al., 1998). Outre le cas particulier de la galectine-3, les interactions spécifiques qui émanent du site D sont moins conservées pour l'ensemble des galectines et la variabilité structurale de ce dernier contribue grandement à la «spécificité fine» des galectines, c'est-à-dire la préférence d'une galectine donnée pour un ligand particulier (Leffler et al., 2004; Seetharaman et al., 1998).

D'autre part, les sites de liaisons B et A donnent sur la position 0-3 de l'unité galactoside et peuvent accueillir des résidus sacchariques (GlcNAc, Gal, GalNAc, NeuAc) ainsi que de diverses extensions moléculaires fonctionnalisées. Ceux-ci sont également d'une importance majeure quant à la spécificité des galectines et peuvent augmenter considérablement la force de la liaison ligand-protéine. De plus, un cinquième site de liaison (E), plus distant et moins structuré, donne lieu à des interactions additionnelles avec des entités pointant loin du site D, telles qu'un résidu carbohydrate supplémentaire, une protéine ou un lipide. Ainsi, ces trois facteurs de variabilité architecturale confèrent aux membres des galectines l'aptitude d'être activés indépendamment l'un de l'autre et constituent des voies d'exploration intéressantes en ce qui a trait à la synthèse de ligands sélectifs.

a



b

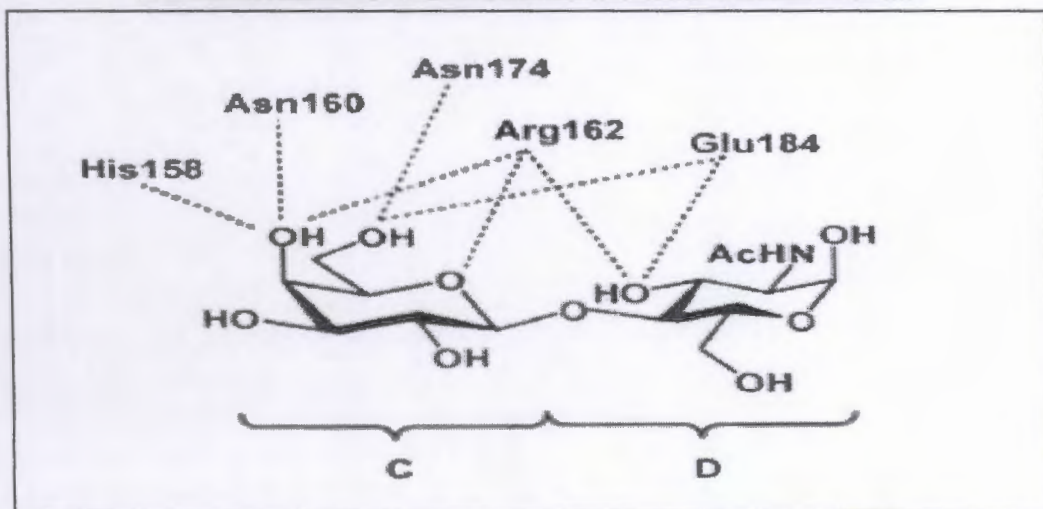


Figure 2. Domaine de reconnaissance des carbohydrates (d'après Seetharaman et al., 1998).

a. Complexe LacNAc -galectine-3, d'après la structure cristalline observée aux rayons X, où est illustré le CRD constituées de deux feuillets.

b. Présentation schématique de l'emboîtement du LacNAc dans les sites C et D du CRD de la galectine-3 où les traits pointillés représentent des liaisons-H.

I.3. Sécrétion des galectines

De prime abord, les galectines exhibent des propriétés tout à fait similaires aux protéines cytosoliques, elles sont synthétisées sur les ribosomes du cytosol, ont leur extrémité N-terminale acétylée et ne possèdent pas de peptide signal (Leffler et al., 2004). Elles sont également relativement simples quant à leur structure et, bien que la galectine-3 puisse être phosphorylée, aucune autre modification post-translationnelle n'a été établie avec certitude. De plus, les galectines peuvent être retrouvées autant à l'intérieur qu'à l'extérieur de la cellule. Une fois assemblées, celles-ci sont envoyées vers le noyau, les différents organites cellulaires ou vers l'extérieur de la cellule via des voies dites non-classiques (non-ER-Golgi) (Hughes, 1999; Maizel et al., 2002), cette externalisation inhabituel pourrait empêcher l'association de galectine-1 avec les glycoconjugués qui sont traitées dans des vésicules de sécrétion normale (Hughes, 1999; Maizel et al., 2002). Ce type de passage inhabituel, dont le mécanisme reste mal connu, est une caractéristique importante et constitue sûrement un élément crucial sous-tendant leurs activités intra et extracellulaires. Ainsi, les galectines sont omniprésentes à plusieurs niveaux et sont douées d'une grande mobilité (Hughes, 2001).

I.4. Expression des galectines

Les galectines présentent un large éventail de distributions biologiques autant chez les vertébrés que chez les invertébrés, incluant, les nématodes, les insectes, les éponges et les champignons (Pfeifer et al., 1993). Leurs expressions sont régulées durant le développement de ces organismes. C'est à dire que la biosynthèse de ces lectines, dans un tissu donné, prend place seulement durant une étape de développement pathologique ou physiologique bien spécifique (Colnot et al., 1997).

L'expression de ces protéines, chez l'homme, est variable. Les galectines-1, -3, -8 et -9 sont ubiquitaires (Thierry, 2000), alors que les autres sont plus restreintes. Ainsi, les galectines-2, -4 et -6 sont spécifiques du tractus digestif (Gitt et al., 1998). La galectine-7 est exprimée uniquement par les épithéliums stratifiés (Gitt et al., 1997) et la galectine-5 se trouve dans les lignes cellulaires sanguines circulantes (Dyer et al., 1997). En outre, les galectines -1, -3, -7 et -9 sont connues comme s'exprimant dans les cellules de l'immunité. Ces protéines peuvent être exprimées dans le noyau et dans le cytoplasme. Certaines sont sécrétées et interagissent avec de nombreuses molécules glycosylées appelées contre-récepteurs (Hughes, 1999).

I.5. Ligands et rôles biologiques des galectines

Étant donné leur forte conservation à travers l'évolution des espèces, les galectines semblent intervenir dans des processus biologiques importants. Comme nous l'avons vu, elles sont le plus souvent multivalentes. Cette caractéristique intervient sur leur fonction car elles peuvent alors former des ponts entre des ligands glucidiques contenant des β -D-galactosides. Elles participeraient, par ce mécanisme, aux interactions entre des cellules voisines mais aussi entre les cellules et la matrice extracellulaire. De même, leur liaison aux glycoprotéines membranaires favorise l'agrégation de ces dernières et entraîne la transduction de certains signaux, en particulier l'apoptose. Les galectines étant excrétées, elles peuvent agir de façon autocrine mais aussi paracrine et jouent par là un rôle dans la communication cellulaire (Thierry, 2000).

Étant donné la structure et la biologie des galectines, le modèle classique récepteur-ligand dans lequel un ligand protéique interagit avec un seul récepteur ne peut pas être strictement appliqué. En effet, de nombreux composés glucidiques contiennent des β -galactosides, surtout dans le milieu extracellulaire. Il est donc raisonnable de supposer qu'une même galectine reconnaît plus d'un ligand (Thierry, 2000). Les ligands identifiés à ce jour pour les galectines sont décrits ci-dessous :

À l'extérieur de la cellule, les galectines peuvent se lier aux glycoconjugués de la surface cellulaire (glycolipides ou glycoprotéines), sur lesquels se trouvent des oligosaccharides galactosylés, ainsi qu'à des glycoprotéines de la matrice extracellulaire, telles que la fibronectine, la laminine, l'héparine et l'élastine (Hughes et al., 2001), le ganglioside GM1 et avec des molécules exprimées par les lymphocytes comme CD3, CD7, CD43 et CD45 (Moiseeva et al., 2003). Compte tenu que les galectines sont de nature monovalente, bivalente ou multivalente, la liaison d'une galectine avec un ligand de la surface ou de la matrice extracellulaire peut engendrer une association avec un ou plusieurs autres ligands (figure 3). Lorsque l'association est à la surface de la cellule, un treillis est formé et celui-ci peut, à son tour, déclencher une cascade d'événements signalétiques transmembranaires (Liu et Rabinovitch, 2005). Ce phénomène permet aux galectines de réguler des processus que sont la mitose, l'apoptose et la progression du cycle cellulaire (Califice et al., 2004). D'autre part, lorsque l'association se fait entre des ligands de différentes surfaces ou matrices cellulaires, des interactions de cellule à cellule ou de cellule à matrice ont lieu. Celles-ci permettent aux galectines de moduler la communication cellulaire (Ochieng et al., 2004) ce qui est à l'origine du rôle qu'ont ces dernières dans les processus immunitaires et inflammatoires.

À l'intérieur de la cellule, les galectines se déplacent entre le noyau et le cytoplasme (Davidson et al., 2002) et prennent part à la régulation de processus fondamentaux, telle que la transcription de l'ARN pré-messagers (Wang et al., 2004). Elles modulent également la croissance cellulaire, la progression du cycle cellulaire et l'apoptose en agissant au niveau des voies signalétiques correspondantes (Liu et Rabinovitch, 2005; Nakahara et al., 2005). Les mécanismes par lesquels les galectines modulent ces événements ne sont pas encore bien compris, toutefois ce serait en s'associant à d'autres protéines intracellulaires connues que celles-ci participeraient à la régulation de ces processus (Wang et al., 2004; Liu et al., 2002) (figure 3). Des études sont actuellement en cours afin d'identifier les sites d'interactions protéine-protéine enjeu lors de ces associations.

Selon des études impliquant des cultures tissulaires, plusieurs propositions ont été faites quant aux rôles des galectines dans l'organisme. Elles réguleraient la réponse immunitaire et inflammatoire (Hirachima et al., 2004; Rabinovitch et al., 2004), moduleraient certains processus du développement (Hughes, 2004), et seraient impliquées dans la progression du cancer (Grassadonia et al., 2004; Van den Brûle, 2004). Les expériences '*in vivo*' ont supportées ces hypothèses. Bien que les souris déficientes en galectine-1 et -3 sont viables et possèdent la capacité de se reproduire, celles-ci présentent plusieurs anomalies du développement (Poirier, 2002). Elles montrent des lacunes au niveau de la croissance osseuse, ainsi que dans la production des neurones olfactifs et de certaines cellules musculaires (Hughes, 1999). Ces souris possèdent également un système immunitaire appauvri et présentent des carences en neutrophiles et en macrophages aux sites d'inflammation (Poirier, 2002). Aussi, les souris manquant les gènes codant pour la galectine-3 sont défaillantes en ce qui a trait à l'induction de l'apoptose, ce qui appuie l'idée, selon laquelle les galectines sont impliquées dans le cancer (Califice et al., 2004). De plus, les galectines sont souvent surexprimées dans les tissus cancéreux humains, et certaines galectines sont utilisées comme marqueurs pour diagnostiquer des cancers spécifiques.

I.6. Gènes codant les galectines

Les gènes codant les galectines chez les mammifères sont nommés LGALS (lectin galactoside binding soluble), et la numérotation de chaque gène est maintenue conforme à la numérotation de la protéine correspondante : LGALS1 code pour la galectine-1, LGALS2 code pour

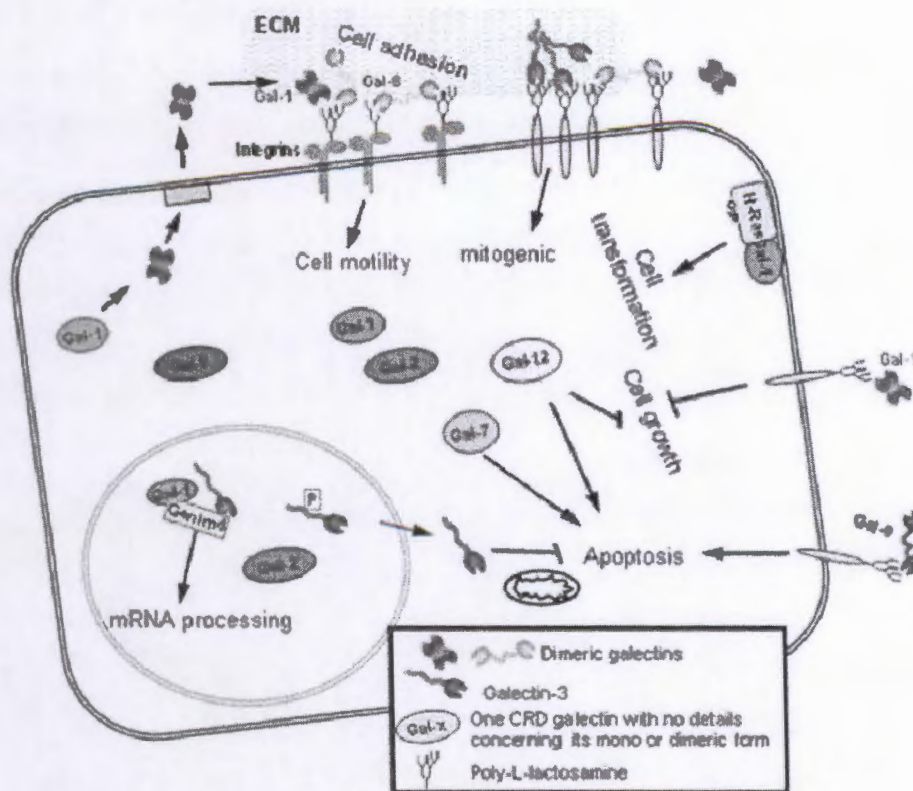


Figure 3. Rôles extracellulaires et intracellulaires des galectines (d'après Ingrassia et al., 2006). Les galectines peuvent être localisées à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule. A l'extérieur de la cellule elles font le lien entre les protéines glycosylées à la surface des cellules et les protéines glycosylées de la matrice extracellulaire. Elles peuvent aussi déclencher des voies de signalisation qui modulent la mitose, l'apoptose ou le cycle cellulaire. A l'intérieur de la cellule les galectines font la navette entre le noyau et le cytoplasme et sont impliquées dans l'épissage de l'ARN messager, le cycle cellulaire et l'apoptose. Il semble que les galectines exercent leurs fonctions à l'extérieur de la cellule grâce à des interactions avec des carbohydrates alors que les fonctions qu'elles exercent à l'intérieur de la cellule se font grâce à des interactions de type protéine-protéine. Les galectines ont une grande spécificité pour les différents oligosaccharides et chaque galectines; peut se lier à un panel différent de résidus glycosylés.

la galectine-2, etc... (Barondes et al., 1994). Chez l'homme, LGALS1 et LGALS2 ont été situés dans la région q12-q13 du chromosome 22 (Raz et al., 1991) (tableau 2).

I.7. Galectines et cancers

Le développement du cancer est initié lorsqu'une cellule normale subit une transformation néoplastique, suite à un mauvais contrôle de ses mécanismes de régulation de la croissance cellulaire, du cycle cellulaire et de l'apoptose, la rendant maligne et apte à se diviser ainsi qu'à proliférer d'une manière incontrôlée (Liu et Rabinovitch, 2005). Il a été démontré de façon claire que l'expression des galectines-1 et -3 était nécessaires à la transformation phénotypique des cellules normales en tumeurs. L'inhibition de l'expression de la galectine-1 a conduit à la perte du phénotype cancéreux de cellules humaines du glioma (déterminé par morphologie cellulaire), une tumeur du système nerveux central primaire (Yamaoka, 2000). Également, suite à l'inhibition de l'expression de la galectine-3, des cellules de cancers du sein et de la thyroïde ont perdu, lors d'études en cultures cellulaires, leur phénotype acquis (Honjo et al., 2001). Ce serait en participant à l'ancrage membranaire de protéines oncogènes Ras, telles que la H-Ras, la K-Ras et la N-Ras que les galectines moduleraient l'initiation tumorale (Paz et al., 2001; Elad-Sfadia et al., 2004). Une cascade d'événements signalétiques serait ainsi déclenchée modulant l'expression génique au niveau translationnel.

Une fois le phénotype cancéreux acquis, la survie de la tumeur est étroitement liée à sa capacité de résister aux signaux pro-apoptotiques induits par des agents d'origine immunitaire ou thérapeutique (Choi et al., 2004). L'implication des galectines dans la régulation de l'apoptose a été montrée par plusieurs groupes de recherche sur une variété de cellules tumorales. Lors d'une première approche, l'ajout de galectines recombinantes exogènes à des cultures cellulaires comprenant des cellules cancéreuses a conduit à l'induction de l'apoptose. Ensuite, l'étude de cellules tumorales dont l'ADN avait été modifié pour n'encoder qu'une seule galectine, a permis de comprendre que chacun des membres possédait des propriétés soit anti ou pro-apoptotiques, et que c'était la galectine-3 qui présentait le caractère anti-apoptotique le plus marqué (Liu et al., 2002). De plus, des cultures cellulaires exprimant une galectine-3 tronquée en sa chaîne N-terminale (entravant son activité normale) se sont montrées posséder une sensibilité accrue aux stimuli apoptotiques (Hoyer, 2004).

Tableau 2. Localisation des gènes codant les galectines (Bruford et al., 2008).

Approved Gene Symbol	Approved Gene Name	Location
BTBD17	BTB (POZ) domain containing 17	17q25.1
CLC	Charcot-Leyden crystal protein	19q13.1
LGALS1	lectin, galactoside-binding, soluble, 1	22q13.1
LGALS2	lectin, galactoside-binding, soluble, 2	22q13.1
LGALS3	lectin, galactoside-binding, soluble, 3	14q22.3
LGALS3BP	lectin, galactoside-binding, soluble, 3 binding protein	17q25
LGALS4	lectin, galactoside-binding, soluble, 4	19q13.2
LGALS7	lectin, galactoside-binding, soluble, 7	19q13.13
LGALS7B	lectin, galactoside-binding, soluble, 7B	19q13.2
LGALS8	lectin, galactoside-binding, soluble, 8	1q43
LGALS9	lectin, galactoside-binding, soluble, 9	17q11.2
LGALS9B	lectin, galactoside-binding, soluble, 9B	17p11.2
LGALS9C	lectin, galactoside-binding, soluble, 9C	17p11.2
LGALS12	lectin, galactoside-binding, soluble, 12	11q13
LGALS13	lectin, galactoside-binding, soluble, 13	19q13.1
LGALS14	lectin, galactoside-binding, soluble, 14	19q13

Pour conclure, les galectines jouent de nombreux rôles dans le développement du cancer. Elles contribuent à la transformation néoplastique, à la survie cellulaire, à l'angiogénèse et à la métastase tumorale. De plus, en modulant la réponse immunitaire et inflammatoire, elles aideraient les cellules malignes à déjouer la surveillance immunitaire (Rabinovitch, 2004; Young et Meeusen, 2004). La galectine-3, avec son activité anti-apoptotique et son effet sur la croissance tumorale, constitue une cible thérapeutique de choix et l'emploi d'un inhibiteur sélectif, de concert avec un agent cytotoxique, pourrait découler sur un traitement anti-tumorales et anti-métastases (Ingrassia et al., 2006).

I.8. Galectines en thérapeutique

L'intérêt potentiel des galectines dans ce domaine serait de cibler au mieux les thérapeutiques anti-tumorales pour épargner les cellules saines. En effet, des sondes spécifiques couplées à un agent cytotoxique pourraient, en se fixant sur les lectines membranaires, permettre l'internalisation du produit par endocytose dans la cellule tumorale. Ces sondes peuvent être des polysaccharides de synthèse ou des anticorps anti-lectine. Elles peuvent être couplées à des molécules comme des radio-isotopes et des agents chimiques cytotoxiques pour une chimiothérapie ou une radiothérapie ciblée. Ainsi, une étude réalisée sur des tumeurs bronchiques greffées à des souris nude montre l'efficacité d'un traitement associant un anticorps monoclonal antigalactine 8 couplé à de l'iode 131 et une chimiothérapie générale (Desrues et al., 1996).

D'autres applications sont en cours d'étude, notamment l'utilisation des galectines comme agents immunostimulants et inducteurs d'apoptose. Enfin, l'inhibition de l'expression des galectines ou leur blocage par des anticorps pourrait diminuer la diffusion métastatique en empêchant l'agrégation des cellules tumorales et leur passage à travers la membrane basale (Mody et al., 1995).

Chapitre II

Galectine-1 : structure, propriétés et fonctions

II.1. Introduction

La galectine-1 est un membre de la sous famille prototypique des galectines, elle est principalement synthétisée sous la forme d'un monomère de poids moléculaire d'environ 14,5 KDa, qui a un domaine de reconnaissance des glucides, mais elle constitue également un homodimère, qui a donc la capacité à se lier aux deux unités de β -galactosides (Hughes, 1999 ; Nickel, 2005).

Bien que cette protéine se lie préférentiellement aux glycoconjugués contenant le disaccharide omniprésente le N-acétyllactosamine (Gal 1-3/4 GlcNAc), l'affinité de la liaison aux unités individuelles du lactosamine est relativement faible, mais l'arrangement des disaccharides lactosamines dans les chaînes répétées (polylactosamine) augmentent l'avidité de la liaison (Ahmad et al., 2004).

Il est bien connu que la galectine-1 ne possède pas la séquence signal pour la sécrétion par la voie classique passant par le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (Leffler et al., 2004). En outre, elle présente des caractéristiques typiques de protéines cytoplasmiques, notamment l'extrémité N-terminale acétylée et l'absence de glycosylation. Toutefois, il est prouvé que cette protéine, ainsi que d'autres membres de la famille des galectines, est sécrétée par un nouveau mécanisme distinct de l'exocytose des vésicules à médiation classique (Dangy et al., 2002; Van den Brûle et al., 2004 ; Lahm et al., 2004 ; Liu et Rabinovich, 2005). Une fois la galectine-1 exportées à partir de cellules, elle est libre de se lier aux protéines glycosylées appropriées ou aux lipides sur la surface cellulaire ou à la matrice extracellulaire (ECM) (Baum et al., 1995). Cette protéine est différenciellement exprimée dans divers tissus normaux et pathologiques et semble être fonctionnellement polyvalente avec une large éventail d'activité biologique (Barondes et al., 1994).

II.2. Structure

La galectine-1 existe naturellement en solution sous forme d'homodimère. Chaque monomère se compose d'une superposition de deux feuillets β antiparallèles : l'un de 5 chaînes (F1-F5) formant le côté convexe et l'autre de 6 chaînes (S1-S6a/b) formant le côté concave (figure 4-a). Les extrémités N et C terminal de chaque monomère se situent à l'interface du dimère alors que le site de liaison aux carbohydrates se situe dans le sillon formé par le côté concave au niveau des chaînes S4-S6a/b du feuillet β (Leffler et al., 2004; Lopez-Lucendo et al., 2004). Le site de liaison

aux carbohydrates peut être schématiquement divisé en 4 sous sites (A-D) définis par leur spécificité pour de petits saccharides; un cinquième site E peut également être considéré, bien qu'il soit moins bien défini. Dans ce modèle, le site C est le site de liaison des groupements β -galactosides le plus conservé entre les différentes galectines (Leffler et al., 2004). Il se compose de huit acides aminés (His44, Asn46, Arg48, Val59, Asn61, Trp68, Glu71 et Arg73) dont 6 interagissent avec le galactoside (Leffler et al., 2004) (Figure 4-b). Le résidu Asn46 est impliqué dans un pont hydrogène avec l'hydroxyle en C3 du galactose via une molécule d'eau. L'oxygène endocyclique en O5 lie l'Arg48 via un pont hydrogène, et l'hydroxyle en C6 interagit avec l'Asn61 et le Glu71. Le résidu Trp68 participe à une interaction de type hydrophobe avec les C3, C4 et C5 en dessous du cycle galactosidique (Seetharam et al., 1998). Les autres sites sont moins conservés et permettent la liaison à différents saccharides, conférant ainsi leur spécificité aux différentes galectines (Leffler et al., 2004).

II.3. Ligands et rôles biologiques

Bien que les galectines aient été tout d'abord décrites comme des lectines se liant aux β -galactosides, ces protéines ont également la capacité d'effectuer des interactions de type protéine-protéine. De façon intéressante, il semble que les activités extracellulaires de la galectine-1 soient dépendantes de sa capacité à lier des carbohydrates, alors que ses activités intracellulaires soient dépendantes de sa capacité à se lier à d'autres protéines (Camby et al., 2006). Les rôles biologiques de la galectine-1 sont décrits ci-dessous :

II.3.1. Rôles biologiques extracellulaires

La galectine-1 se lie de façon spécifique aux résidus N-acetyllactosamines présents dans les séquences de N- ou de O-glycosylation; elle peut donc interagir avec de nombreuses glycoprotéines de la surface cellulaire et de la matrice extracellulaire (Les principaux ligands de la galectine-1 sont repris dans le Tableau 3). La galectine-1 reconnaît notamment des éléments de la matrice extracellulaire, tels que la laminine, la fibronectine, la thrombospondine et la vitronectine (Camby et al., 2006; Elola et al., 2007; Moiseeva et al., 1999). Elle peut également se lier à différentes glycoprotéines transmembranaires comme l'intégrine $\beta 1$.

Par ces interactions, la galectine 1 module la migration et la croissance cellulaire (Camby et

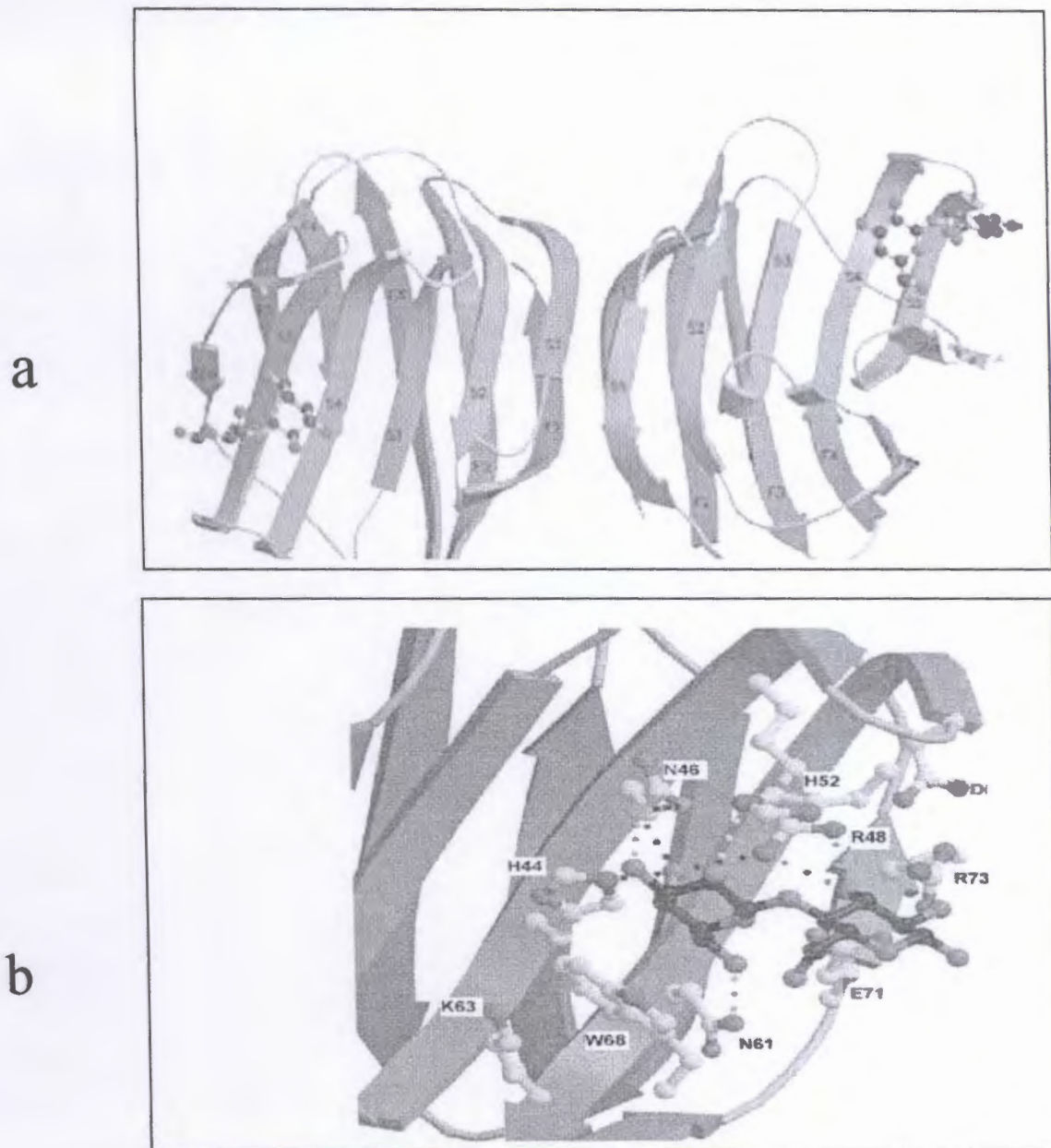


Figure 4. Organisation structurale de la galectine-1 (d'après Lopez-Lucendo et al., 2004).

a. Structure de la galectine-1. Représentation schématique d'un homodimère de galectine-1. Les 5 chaînes (F1-F5) et les 6 chaînes (S1- S6a/b) des feuillets β sont indiquées par leurs numéros. Un lactose (Gal β 1- 4Glc) est représenté dans le domaine de liaison CRD au niveau des chaînes (S4-S6a/b).

b. CRD de la galectine-1 complexé avec son ligand naturel (lactose, en noir). En bleu, on voit les feuillets β et en jaune les acides aminés du CRD.

Tableau 3. Principaux ligands de la galectine-1 (d'après Camby et al., 2006). P-P : interaction de type protéine-protéine; P-C : interaction de type lectinique entre le CRD de la galectine-1 et un résidu β -galactoside présent à la surface d'une glycoprotéine; NS : non spécifié.

Binding partners	Binding type (P-C, P-P)	Cell types / tissue	Biological functions
$\beta 1$ integrin $\alpha 1\beta 1, \alpha 7\beta 1$	P-C	Skeletal and vascular SMC	Adhesion, FAK activation Inhibit Ras-MEK-ERK
$\alpha 5\beta 1$	P-C	Epithelial carcinoma cells	pathway. growth inhibition
Actin	P-P P-C	Brain, MOLT-4 T cells	NS
CD2/CD3	P-C	Jurkat T cells	Membrane redistribution. cell death
CD43	P-C	T cells	Membrane redistribution. cell death
CD45	P-C	T, B cells	Membrane redistribution. cell death
CD7	P-C	T cells	Cell death
Fibronectin	P-C	Ovarian carcinoma, placenta	\uparrow adhesion
Genim-4	P-P	HeLa cells	preRNA splicing
GM1 ganglioside	P-C	SK-N-MC neuroblastoma cells	\downarrow growth
H-Ras	P-P	HeLa, IIEK293, Rat-1, 293T cells	\uparrow Ras activation with selective activation of Raf-1/ERK pathway
Laminine	P-C	Melanomas, myoblast, ovarian carcinomas, leydig cells, placenta	\uparrow adhesion
LAMP-1 LAMP-2	P-C	Ovarian, colon carcinomas	\uparrow adhesion
Osteopontin	P-C	VSMC	\uparrow adhesion
Pre B cell receptor	P-C	B cell lines	\uparrow adhesion. cell differentiation
Thrombospondin	P-C	VSMC	\uparrow adhesion
Vitronectin	P-C	VSMC	ECM assembly

al., 2006; Elola et al., 2007). La galectine 1 est également impliquée dans l'inflammation et la modulation de l'immunité; elle induit notamment l'apoptose des lymphocytes T activés via sa liaison aux récepteurs membranaires CD3, CD7, CD43 et CD45 (Camby et al., 2006; Perillo et al., 1995; Van Kooyk et Rabinovich, 2008).

II.3.2. Rôles biologiques intracellulaires

À l'intérieur de la cellule, la galectine-1 est présente aussi bien dans le noyau que dans le cytoplasme. Dans le noyau, la galectine-1, mais aussi la galectine-3, sont localisées au même endroit que des protéines connues pour jouer un rôle dans l'épissage de l'ARN messenger, telles que les protéines SMN (survival of motor neuron) et les protéines snRNP (Small ribonucleoproteins) qui sont des membres du complexe d'épissage (Vyakarnam et al., 1998). De plus, après retrait simultané de ces deux galectines dans des extraits nucléaires, ceux-ci ont montré une perte de l'activité d'épissage (Vyakarnam et al., 1997). Il a ensuite été montré que la galectine -1 se lie avec la protéine Gemin4, qui fait aussi partie du complexe d'épissage (Park et al., 2001).

Il a également été montré que la galectine-1 interagit avec la protéine H-Ras via le groupement farnesyl présent sur celle-ci (Paz et al., 2001; Rotblat et al., 2004). L'interaction de la galectine-1 avec la protéine H-Ras joue un rôle important dans la transformation tumorale. Les gènes Ras sont fréquemment mutés dans les tumeurs humaines et sont connus pour promouvoir la transformation tumorale (Paz et al., 2001). La transformation par Ras nécessite son ancrage à la membrane qui dépend de la présence du groupement farnesyl (Paz et al., 2001; Rotblat et al., 2004). La surexpression de la galectine-1 augmente l'ancrage de H-Ras à la membrane, et active ERK induisant ainsi la transformation tumorale (Paz et al., 2001). Il a en fait été démontré que H-Ras-GTP recrute la galectine-1 à la membrane, entraînant la stabilisation de H-Ras-GTP et son accumulation avec la galectine-1 au niveau de micro-domaines membranaires (Prior et al., 2003). Enfin, en plus de l'effet sur la stabilisation et l'activation de Ras, la galectine-1 induit une sélectivité de H-Ras vis-à-vis de l'activation de la voie Raf-1/ERK plutôt que de la voie PI3K (Elad-Sfadia et al., 2002).

La galectine-1 pourrait également être impliquée dans la biologie des cellules souches via la régulation de l'expression du transporteur de glucose GLUT-1 (Lee et Han, 2008). Certaines cellules

telles que les cellules souches embryonnaires, tout comme les cellules cancéreuses, ont des besoins en énergie augmentés et nécessitent donc plus d'apports en glucose et autres substrats que les cellules normales (Le Mercier et al., 2008). Les transporteurs du glucose, et notamment GLUT-1, sont donc essentiels dans la survie de ces cellules car ils permettent l'internalisation du glucose. La régulation du taux d'expression de GLUT1 surviendrait par l'activation des voies de signalisation PKC/ERK, PI3K/Akt et mTOR/STAT3 par la galectine-1, sachant que ces trois voies de signalisation sont impliquées dans la transcription du gène codant pour le transporteur de glucose GLUT-1 (Lee et Han, 2008) (Figure 5).

II.4. Localisation cellulaire et distribution tissulaire

La localisation cellulaire de la galectine-1 est le plus souvent intra-cytoplasmique, mais peut être aussi nucléaire ou membranaire malgré l'absence de séquence spécifique d'ancrage membranaire au niveau de leur structure primaire (Thierry, 2000). Contrairement aux autres galectines qui sont caractérisées par une distribution tissulaire limitée (par exemple galectine -2, -4 et -6) (Barondes et al., 1994). La galectine-1 est exprimée dans une large gamme de tissus ou organes : le thymus (Baum et al., 1995), le côlon (Hittelet et al., 2003), la rate (Ahmed et al., 1996), l'ovaire (Van den Brûle et al., 2003), le système nerveux (Akazawa et al., 2004), les reins, les muscles lisses, les muscles cardiaques, les muscles squelettiques, les paroi artérielles, les cellules endothéliales et les cellules hématopoïétiques (Than et al., 2008a).

L'expression de cette protéine a été largement rendu compte dans les sites immunitaires privilégiés : les yeux (Fautsch et al., 2003), les testicules (Dettin et al., 2003), le placenta, la decidua maternelle et les membranes fœtales. Dans le placenta, la galectine-1 est exprimée dans les cellules trophoblastiques, les cellules stromales, l'endothélium villositaire, la membrane apicale. Alors que dans les membranes fœtales, elle est exprimée en amnios, le mésenchyme chorioamniotique et le chorion (Than et al., 2008b). Les très faibles niveaux d'expression de cette galectine ont été remarqués au sein des leucocytes périphériques du sang, et les cellules proameolocytaires HL60 (Marcelo Dias-Baruffi et al., 2010).

Selon cette large diffusion, la galectine-1 exerce différentes fonctions biologiques, telles que la promotion de la prolifération (Adem et al., 1996; Vas et al., 2005), l'adhérence (Moiseeva et al.,

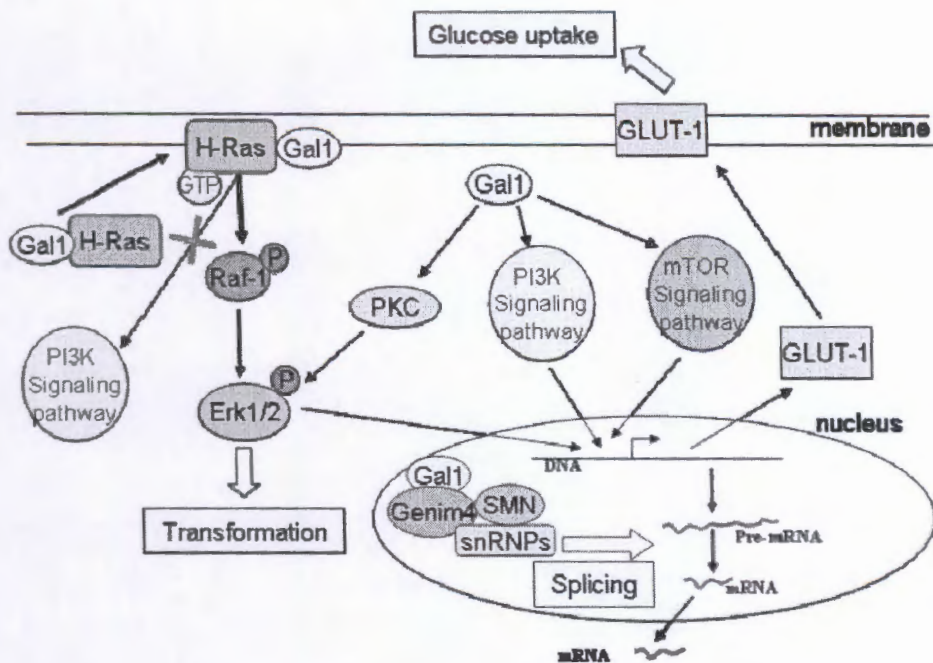


Figure 5. Rôles intracellulaires de la galectine-1 (d'après Camby et al., 2002). La galectine-1 est recrutée à la membrane par H-Ras-GTP. Cette interaction a pour conséquence une stabilisation de H-Ras-GTP, une accumulation de la galectine-1 et de H-Ras-GTP au niveau de micro-domaines membranaires et une sélectivité de l'activation de la voie Raf-1/ERK par H-Ras-GTP au dépend de la voie PI3K. Dans le noyau la galectine-1 co-localise avec des protéines du complexe d'épissage de l'ARN messager telles que les protéines SMN (*survival of motor neuron*) et les protéines snRNP (*small ribonucleoproteins*) et se lie avec la protéine Gemin4 qui appartient également au complexe d'épissage. Enfin, dans les cellules souches embryonnaires murines, la galectine-1 stimule l'activation des voies de signalisation PI3K/Akt, mTOR/STAT3 et PKC/ERK, qui sont responsables de l'activation de la transcription du gène codant pour le transporteur de glucose GLUT-1. Ceci a pour conséquence l'augmentation de l'internalisation du glucose.

2003), la migration (Moisseva et al., 1999), la différenciation (Sasaki et al., 2004), le traitement des pré-ARNm (Vyakarman et al., 1997), une transformation néoplasique (Paz et al., 2001), et l'induction de l'apoptose dans de nombreuses cellules tels que les thymocytes immatures, les cellules T activées (Perillo et al., 1997) et les cellules cancéreuses mammaires (Well et al., 1999).

L'expression de la galectine-1 a été bien documenté dans de nombreux types de tumeurs, y compris les astrocytomes, les mélanomes, les carcinomes de la thyroïde, les gliomes, le cancer de la prostate, du côlon, de la vessie, et les carcinomes ovariens (Danguy et al., 2002). Fait intéressant, dans la plupart des cas cette expression est corrélée avec l'agressivité de ces tumeurs et l'acquisition du phénotype métastatique (Paz et al., 2001).

II.5. Les mécanismes impliqués dans la sécrétion de la galectine-1

Toutefois, deux hypothèses ont été envisagées en ce qui concerne l'externalisation de la galectine-1. La première implique l'utilisation de transporteurs transmembranaires spécifiques, comme ceux utilisés pour l'exportation des toxines bactériennes (Cleves et al., 1996). La seconde considère la possibilité que la galectine-1 puisse être sécrétée par un nouveau mécanisme apocrine dans le quel la synthèse de la galectine-1 se concentre dans des évaginations membranaires avant la sécrétion et à la suite externalisées pour former des vésicules extracellulaires enrichies par la galectine-1 (Cooper et Barondes, 1990).

Il existe des preuves que cette protéine est sécrétée de manière similaire à de facteur de croissance des fibroblastes -2 (FGF-2). La similitude des voies d'exportation de FGF-2 et de la galectine-1 suggère un rôle important de la pompe (Na^+ / K^+ -ATPase) dans leurs fonctions d'exportation parce que ouabaïne, un inhibiteur sélectif de la pompe de sodium, inhibe ces processus de l'exportation (Nickel, 2005).

II.6. Gène de la galectine-1

La galectine-1 est codée par le gène LGALS1, qui est localisé sur le chromosome 22 (22q13.1), et couvre 0.6 Kpb de l'ADN génomique. La galectine-1 est le résultat de l'épissage de 4 exons (Barondes et al., 1994).

Le clonage moléculaire et la séquence de l'ADN-c de LGALS1 porcine ont révélé les résultats suivants : la longueur de l'ADN-c pleine de porcine est de 559 Pb, et contient un cadre de lecture ouvert de 408 Pb codant pour une protéine de 135 acides aminés, avec une masse moléculaire de 14.71 KDa et pHi = 4.86. Il contient une séquence 5' non codant de 71 Pb et une séquence 3' non codant de 80 Pb avec un signal de polyadénylation AATAAA consensus de 21 Pb avant la poly (A) extensible. Une recherche sur BLAST dans la base de données GenBank a indiqué que la protéine prédite partagé une grande similarité avec les autres mammifères, 85% d'identité à l'homme et le rat, et 83% d'identité à la souris (Chiesa et al., 2005).

II.7. Fonctions de galectine-1

Grâce aux liaisons à leurs différents ligands, la galectine-1 peut donc jouer plusieurs rôles dans des processus biologiques majeurs.

II.7.1. Galectine-1 et système immunitaire

II.7.1.1. La galectine-1 favorise l'apoptose des lymphocytes T

Dans le système immunitaire, un processus d'autodestructeur, tels que l'apoptose doit être placés sous un contrôle strict afin d'éviter des effets indésirables, comme la prolifération des lymphocytes potentiellement auto réactifs et les cellules excédentaires après l'achèvement d'une réponse immunitaire (Squier et al., 1995; Cohen et al., 1992). La présence de la galectine-1 dans les organes lymphoïdes primaires et secondaires tels que le thymus, les ganglions lymphatiques et la rate, dans le cadre de la capacité de cette lectine à induire l'apoptose des cellules T immatures et matures, suggère fortement que cette galectine peut jouer un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire (Cohen et al., 1992) (figure 6).

La galectine-1 induit notamment l'inhibition de la croissance (Blaser et al., 1998) et active l'apoptose des lymphocytes T activés (Perillo et al., 1995; Rabinovich et al., 1998). Il a aussi été rapporté que la galectine-1 sensibilise les lymphocytes T non activés à l'apoptose induite par CD95/Fas (Matarrese et al., 2005). Enfin, la galectine-1 inhibe la sécrétion de la cytokine pro inflammatoire interleukine-2 (IL-2) (Rabinovich et al., 1999) et active la sécrétion de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 (Van der Leij et al., 2004).

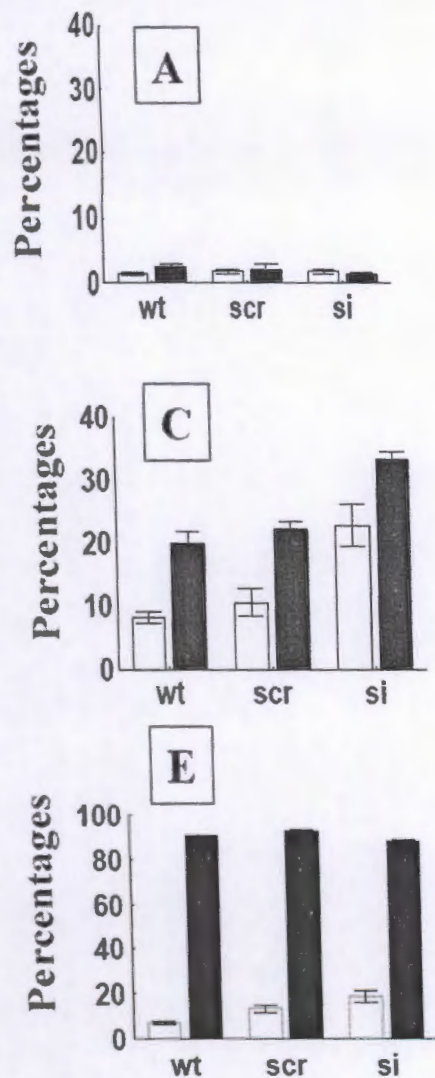



Figure 6. Analyse des effets de la diminution de l'expression de la galectine-1 sur les voies de mort cellulaire A, C et E (d'après Nylandsted et al., 2004) : Analyse en cytométrie de flux de l'apoptose après un marquage de type TUNEL (A), et de la fluorescence rouge (C) et verte (E) après marquage à l'acridine orange dans les cellules Hs683 sauvages (wt), transfectées avec le siRNA scramble (scr) ou transfectées avec le siRNA anti galectine-1 (si) et traitées (barres noires) ou non (barres blanches) avec 10µM de témozolomide pendant 72 heures.



Différentes glycoprotéines présentes à la surface des lymphocytes T actifs, tels que les récepteurs CD45, CD43 ou CD7, sont connus pour se lier à la galectine-1 (Pace et al., 1999). Le récepteur CD7 a notamment été identifié comme étant essentiel à l'apoptose des lymphocytes T induite par la galectine-1 (Rappl et al., 2002). Les voies de signalisation impliquées dans la mort des lymphocytes T activés induite par la galectine-1 mettent en jeu différents médiateurs intracellulaires, tels que l'activation des facteurs de transcription NFAT et AP-1, la modulation de la protéine Bcl2, l'activation des caspases, le relargage du cytochrome ou encore la participation des céramides (Ion et al., 2006; Rabinovich et al., 2000).

Ainsi dans les lymphocytes T, l'expression de la core 2 beta-1, 6-N-acetylglucosaminyltransferase (core2GnT) est à l'origine d'une structure O-liée qui peut-être allongée et présenter de multiples résidus lactosaminiques permettant la liaison de la galectine-1, qui joue alors un rôle pro-apoptotique pour ces cellules (Galvan et al., 2000). A l'inverse, les galactosides peuvent être spécifiquement masqués par l'addition d'acides sialiques. Des sialyltransférases telles que la ST6GalI peuvent ainsi empêcher la liaison de la galectine-1 à des glycoprotéines des cellules T immatures telles que CD45. Cette sialylation semble protéger les cellules T les plus immatures du thymus contre une apoptose et une inhibition de l'activité phosphatase de CD45 induites par la galectine-1 (Amano et al., 2003). Il a récemment été démontré que les galectines 1 et 3 induisaient la mort des cellules T en se liant à différents récepteurs membranaires comme CD45 et CD7, respectivement (Stillman et al., 2006).

II.7.1.2. Rôle de la galectine-1 dans la différenciation des lymphocytes B

Les lymphocytes B naissent dans la moelle osseuse. De façon simplifiée, leur différenciation, peut se diviser en trois étapes : le stade pro-B caractérisé par les marqueurs membranaires CD34+, CD19+, SLC+, μ^- , le stade pré-B caractérisé par les marqueurs CD34, CD19+, SLC+, μ^+ , CD79a=Ig, CD79b=Ig, et le stade B immature (caractérisé par les marqueurs CD19+, μ^+ , κ^+ , λ^+) (figure 7-A). Ces trois étapes sont définies à la fois par l'expression de molécules de surfaces, le réarrangement des gènes des immunoglobulines, et les interactions avec les cellules stromales de la moelle osseuse. De plus, la différenciation de ces cellules peut être suivie par l'expression de la pseudo-chaîne légère, SLC (*Surrogate Light Chain*) (figure 7-B).

Au stade pré-B, est exprimée une chaîne lourde μ , SLC ainsi que CD79a et CD79b qui forment un complexe moléculaire (SLC+CD79a+CD79b+ μ) permettant la fonctionnalité du pré-BCR (Récepteur des cellules B sans les chaînes légères définitives), à savoir la transduction d'un signal intracellulaire grâce à des motifs ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine Based Activation*). Ces motifs sont impliqués dans l'amplification de la population pré-B et la sélection du répertoire des chaînes μ . Toutefois l'activation de celui-ci reste à ce jour mal connue (Gauthier et al., 2003).

Gauthier et al. (2003) ont été démontrés l'existence d'un ligand pour le récepteur pré-B qui est introduit par les cellules stromales. Ces cellules stromales ont déjà un rôle primordial pour le contrôle de la croissance, de la maturation et de la survie des précurseurs des pré-B par l'intermédiaire : De molécules de surface telles que VCAM-1 qui permet l'adhésion et la migration des cellules pré-B, de facteurs solubles tels que : IL-7 (Interleukine-7, cytokine d'origine stromale, ayant pour cible les cellules pré-B), SCF (*Stem Cell Factor*), ou SDF-1 (*Stromal-Derived Factor 1*) qui permettent de promouvoir la division des cellules pré-B (Gauthier et al., 2003) (figure 7-C).

Ce nouveau ligand, également introduit par les cellules stromales, a été isolé en utilisant la chaîne SLC humaine recombinante comme sonde et identifié par spectrométrie de masse. Il s'agit de la galectine-1 (Gal-1).

Il a été démontré que SLC est dépendant de la galectine-1 et que ces deux molécules interagissent de façon directe. De plus, la galectine-1 se fixe aux cellules stromales grâce à des contre récepteurs glycosylés dont, pour l'instant, on ne connaît pas la nature. Ces différentes molécules forment une synapse entre la cellule pré-B et la cellule stromale. Par microscopie *confocale*, les chercheurs ont pu noter que le pré-BCR est toujours inclus dans la localisation de la galectine-1, ce qui suggère que la galectine-1 peut aussi se lier avec des contre récepteurs présents à la surface des pré-B. A cette synapse est jointe une activité intracellulaire de phosphorylation des tyrosines impliquée dans le signal de transduction à partir du pré-BCR (Gauthier et al., 2003).

La galectine-1 et ses contre récepteurs se comportent comme d'importants régulateurs de l'homéostasie du système immunitaire. Ce sont les signaux délivrés par les différents contre récepteurs qui déterminent la nature des réponses biologiques. Il reste, maintenant, à déterminer le

rôle précis de la galectine-1 sur les cellules pré-B (figure 7-E).

Une piste est donnée par le modèle des cellules pré-B de souris SLC^{-/-} (donc délétées de la pseudo-chaîne légère). Ce modèle suggère que la formation de cette synapse est impliquée dans l'entrée en cycle de division des cellules pré-B et dans la transition entre les petites cellules pré-B et les grandes. La transition déjà identifiée comme étape intermédiaire entre pré-B et B immature dans la différenciation lymphocytaire B (Gauthier et al., 2003).

II.7.1.3. Rôle de la galectine-1 dans le chimiotactisme des monocytes

Des expériences récentes ont montré que la galectine-1 stimule la migration des monocytes d'une manière dose dépendante, mais n'est pas le chimiotactisme des macrophages. Le chimiotactisme induit par la galectine-1 est bloqué par le lactose et inhibée par un anticorps spécifique anti-galectine-1. En outre, la migration des monocytes médiatisées par la galectine-1 était significativement inhibée par les inhibiteurs de MEK dans une manière rapide, dépendant du temps ce qui suggère que les voies MAP kinases sont impliquées dans la migration des monocytes induite par la galectine-1. Cette migration a été également presque complètement bloquée par la toxine de coqueluche qui implique la participation de la protéine G dans le chimiotactisme. Ces résultats démontrent un rôle de la galectine-1 dans le chimiotactisme des monocytes. De plus, ces observations suggèrent que la galectine-1 peut être impliqué dans le chimiotactisme sur les sites de l'inflammation *in vivo* et peuvent contribuer à des maladies telles que l'athérosclérose (Malik et al., 2009).

II .7.1.4. Galectine-1, facteur clé de la tolérance fœto-maternelle

Les mécanismes immunitaires permettant la tolérance fœto-maternelle existant au cours de la grossesse n'ont pas encore été entièrement compris. Des études récentes ont montré des interactions entre les cellules trophoblastiques et le système immunitaire maternel pour promouvoir une homéostasie des cellules immunes. Les cellules T helper de type 1 et les cellules T CD4 + CD25 + jouent un rôle essentiel. En outre, un équilibre entre de nombreux signaux inhibiteurs et activateurs est nécessaire. Ces mécanismes étant identiques chez la souris gestante, l'étude des éléments intervenant sous l'effet de stress induits (agression au bruit; présence d'un chat) permettent de suivre l'évolution de la gestation et d'analyser les mécanismes aboutissant aux pertes fœtales. Ainsi, on a

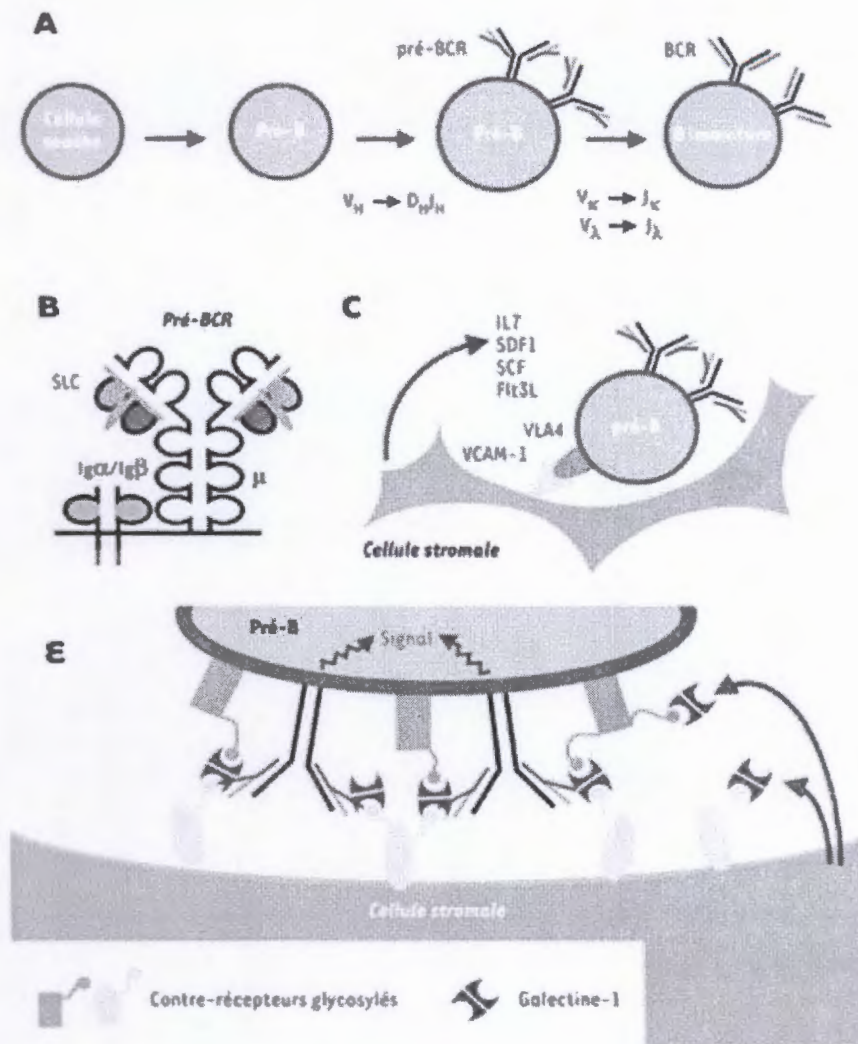


Figure 7. Rôle de la galectine-1 dans la différenciation des lymphocytes B (d'après Gauthier et al., 2003). A. Les trois étapes de la différenciation des lymphocytes B. B. La pseudo-chaîne légère. C. VCAM-1 qui permet l'adhésion et la migration des cellules pré-B, de facteurs solubles tels que : IL-7 (Interleukine-7, cytokine d'origine stromale, ayant pour cible les cellules pré-B), SCF (*Stem Cell Factor*), ou SDF-1 (*Stromal-Derived Factor 1*) qui permettent de promouvoir la division des cellules pré-B. E. La galectine-1 se fixe aux cellules stromales grâce à des contre récepteurs glycosylés. Ces différentes molécules forment une synapse entre la cellule pré-B et la cellule stromale.

pu observer une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, une diminution de la progestérone, une migration accrue des cellules inflammatoires sans compter le rôle crucial joué par les cellules dendritiques dans les modèles de souris gestantes exposées au stress sonore.

La galectine-1 est abondante dans le tractus génital et son expression est fortement augmentée dans les tissus décidaux (les cellules NK) et l'endomètre chez la femme. Un groupe de chercheurs européens a donc entrepris d'étudier le rôle de la galectine-1 dans la tolérance fœto-maternelle sur des souris gestantes soumises au stress sonore (qui provoquent des pertes fœtales), comparées à des souris gestantes témoins non exposées au stress. Les souris déficientes en galectine-1 $Lgals1^{-/-}$ ont des pertes fœtales plus fréquentes que les souris $Lgals1^{+/+}$ en cas de gestation allogénique, alors que la survie fœtale n'est pas affectée en cas de gestation syngénique.

Le traitement par la galectine-1 recombinante empêche les pertes fœtales et restaure la tolérance par de multiples mécanismes : induction de cellules dendritiques tolérogènes, qui favorise *in vivo* l'expansion de cellules T sécrétant l'interleukine-10. L'effet protecteur est abrogé chez les souris déplétées en cellules T régulatrices ou déficientes en Il-10. Les auteurs ont pu montrer qu'il existait une interaction entre la galectine-1 et le progestérone au cours de la gestation et leurs effets synergiques *in vivo* ont été corroborés par des études *in vitro* : dans des suspensions cellulaires utérines isolées de souris femelles $Lgals1^{+/+}$ et $Lgals1^{-/-}$, la stimulation par différentes doses de progestérone entraîne une augmentation des cytokines TH1/TH2 chez les souris $Lgals1^{-/-}$. Le même effet est obtenu par addition de galectine-1 sur des cellules de souris non gestantes et dont le gène de la progestérone a été délété ($Prg^{-/-}$). Dans la cascade de messagers impliqués dans la maintenance de la gestation et de la survie fœtale, la galectine-1 occupe un rôle important situé très en amont (Simone, 2007) (figure 8).

II.7.2. Galectine-1 et le système nerveux

II.7.2.1. Galectine-1 induit la différenciation des astrocytes

Les astrocytes sont un type cellulaire majeur dans le système nerveux central. Elles sont censées d'agir en coopération avec d'autres neurones et les cellules gliales et de participer à l'élaboration et le maintien le fonctionnement du système nerveux central (CNS). Les astrocytes

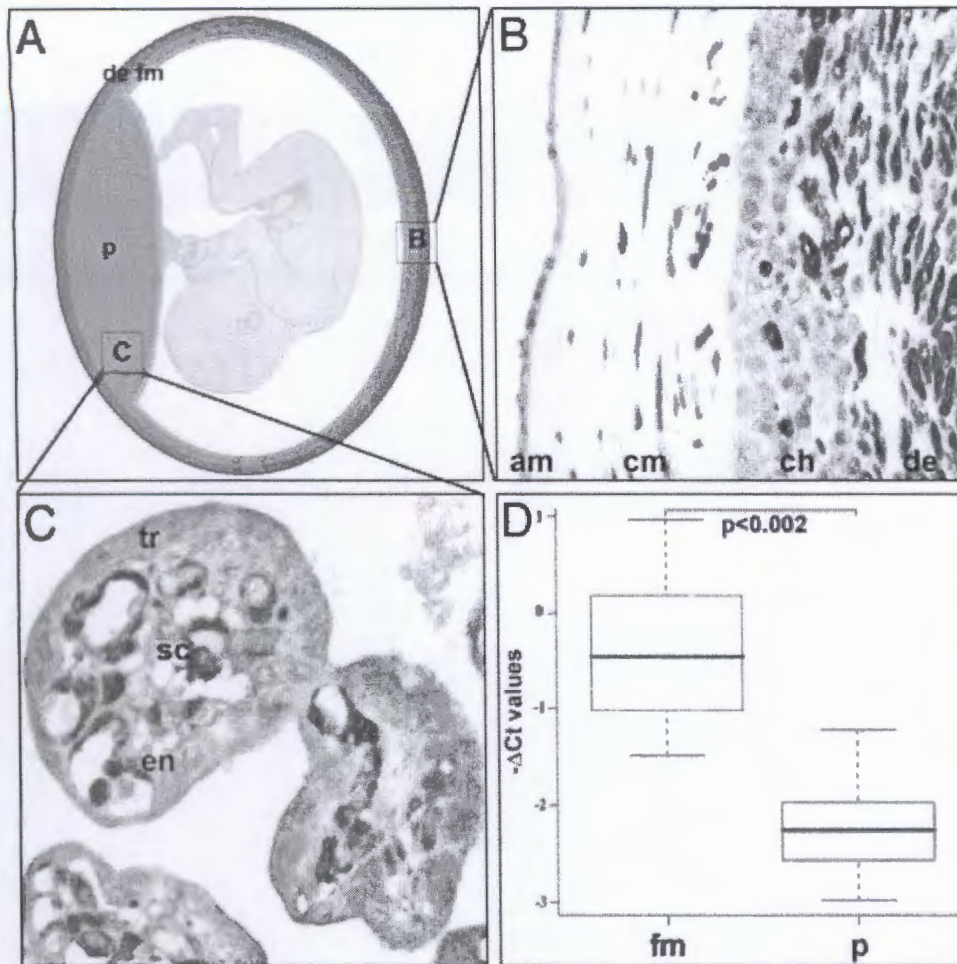


Figure 8. Immunomarkage de la galectine-1 et l'expression de *LGALS1* dans le placenta et les membranes extra-embryonnaires normales (d'après Than et al., 2008b). (A) L'expression de la galectine-1, montrée en brun, est forte dans le placenta (p) et les membranes foetales (fm), et le plus intense dans la decidua maternelle (de). (B) toutes les couches des membranes du fœtus [amnios (am); mésenchyme chorioamniotiques (cm); chorion (ch)] colorées pour la galectine-1; decidua maternelle (de) est la source la plus riche par la galectine-1. (C) Tous les types de cellules du placenta [trophoblaste (tr), les cellules stromales (sc), endothélium villositaire (en)] colorées pour la galectine-1. (D) L'expression de *LGALS1* était de 3,6 fois plus élevée dans les membranes incluant la decidua maternelle (n = 6) que dans les placentas (n = 6) des mêmes patients. Les cases représentent les médianes et les écarts interquartiles.

immatures possèdent une forme polygonale, alors que les astrocytes matures ont une morphologie cellulaire étoilées, elles sont caractérisées par l'augmentation de l'expression de GFAP (glial fibrillaires protein acid), et prolifèrent lentement (Bovolenta et al., 1984).

La prévention de la perte neuronale du système nerveux central (SNC) au cour des blessures est importante pour maintenir le fonctionnement du cerveau. Une protéine en particulier, le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), apparaît à jouer un rôle important dans la survie, la différenciation, et la plasticité synaptique des neurones (Ming et al., 2002; Thoenen, 1995). Un agent qui améliore la production du BDNF devrait être utile et applicable au traitement des maladies neurodégénératives. Cet agent a été identifié comme la galectine-1, qui induit la différenciation des astrocytes, et puis les astrocytes différenciées améliorent considérablement leur production de BDNF.

Pour examiner la capacité de la galectine-1 à induire la différenciation des astrocytes, la galectine-1 humaine recombinante (une galectine mutant dans lequel tous les résidus cystéine ont été remplacés par la sérine) a été ajoutée à des astrocytes immatures de la culture. Une analyse dose-réponse a démontré que la galectine-1 était capable d'induire des changements morphologiques dans les astrocytes à une concentration de 10 uM. Ceci est similaire à la concentration du galectine-1 nécessaire pour l'apoptose des cellules T, parce que la forme dimérique de la galectine-1 était nécessaire pour l'induction de l'apoptose des cellules T (Perillo et al., 1995). Les résultats indiquent que la galectine-1 agit également dans une forme dimérique dans l'induction de stellation. L'ajout de la galectine-1 recombinante induit un changement morphologique des astrocytes, ce résultat a été confirmé par l'augmentation de l'intensité de la coloration lors de l'utilisation des anticorps anti-GFAP. Aucune fragmentation de l'ADN n'a été observée, ce qui indique que la galectine-1 n'induit pas l'apoptose des astrocytes.

Le GFAP est exprimé exclusivement dans les astrocytes, et leur niveau d'expression augmente lors de la différenciation. L'expression de GFAP a été augmentée de 50 fois après l'ajout de la galectine-1. Les astrocytes Dissociées sont caractérisées par une morphologie des cellules étoilées, l'augmentation de l'expression de GFAP inhibe la prolifération (Bovolenta et al., 1984). L'apparition de toutes ces caractéristiques après l'ajout de la galectine-1 indique clairement que la

galectine-1 induit la différenciation des astrocytes (Poo, 2001) (figure 9).

II.7.2.2. Galectine-1 oxydée comme un facteur essentiel pour la régénération des nerfs périphériques

De nombreux facteurs ont été impliqués dans la régénération des axones périphériques après une lésion nerveuse, l'un de ces facteurs a été identifié comme la galectine-1 oxydée avec trois ponts disulfures intra-moléculaires (Cys2-Cys130, Cys16-Cys88 et Cys42-Cys60) qui n'a pas montré aucune activité lectine. La galectine-1 humaine recombinante oxydée (rhGAL-1/Ox), à de faibles concentrations (pg/ ml), favorise la croissance axonale dans les modèles de la régénération nerveuse périphérique *in vitro*. À une concentration aussi faible, celle-ci a également été montrée pour être efficace dans l'amélioration de la régénération axonale à l'aide des expériences *in vivo* (Horie et al., 2000).

En outre, l'application des techniques utilisant des anticorps anti-rhGAL-1 a fortement inhibé la régénération axonale *in vivo* ainsi que *in vitro*. Depuis la galectine-1 est exprimée dans la régénération des nerfs sciatiques ainsi que dans les deux neurones sensoriels et moteurs, ces résultats indiquent que la galectine-1, qui est sécrétée dans l'espace extracellulaire, et ensuite oxydée et peut réglementer la réparation initiale après l'axotomie (figure 9). Cette possibilité a été confirmée par Western blot, qui a révélé que la forme oxydée de la galectine-1 est présente dans la culture médullaire des neurones de la DRG (la ganglion de la racine dorsale) de souris adultes et IMS32. La GAL-1/Ox externalisée a été trouvée afin de stimuler les macrophages à sécréter un facteur qui joue un rôle important dans la promotion de la régénération axonale (Horie et al., 2000).

A partir de ces résultats, il est proposé que la régénération axonale se produit dans les nerfs périphériques atomisés. La galectine-1 cytosolique est libérée à partir des cellules de Schwann et des axones lésés, et devient ensuite oxydée dans l'espace extracellulaire. À ce lieu la GAL-1/ Ox stimule les macrophages à sécréter un facteur qui favorise la croissance axonale et la migration des cellules de Schwann, améliorant ainsi la régénération des nerfs périphériques et la récupération fonctionnelle. Ces résultats suggèrent que rhGAL-1/Ox peut être un facteur de roman pour la restauration fonctionnelle des nerfs périphériques blessés (Horie et al., 2000) (figure 9).

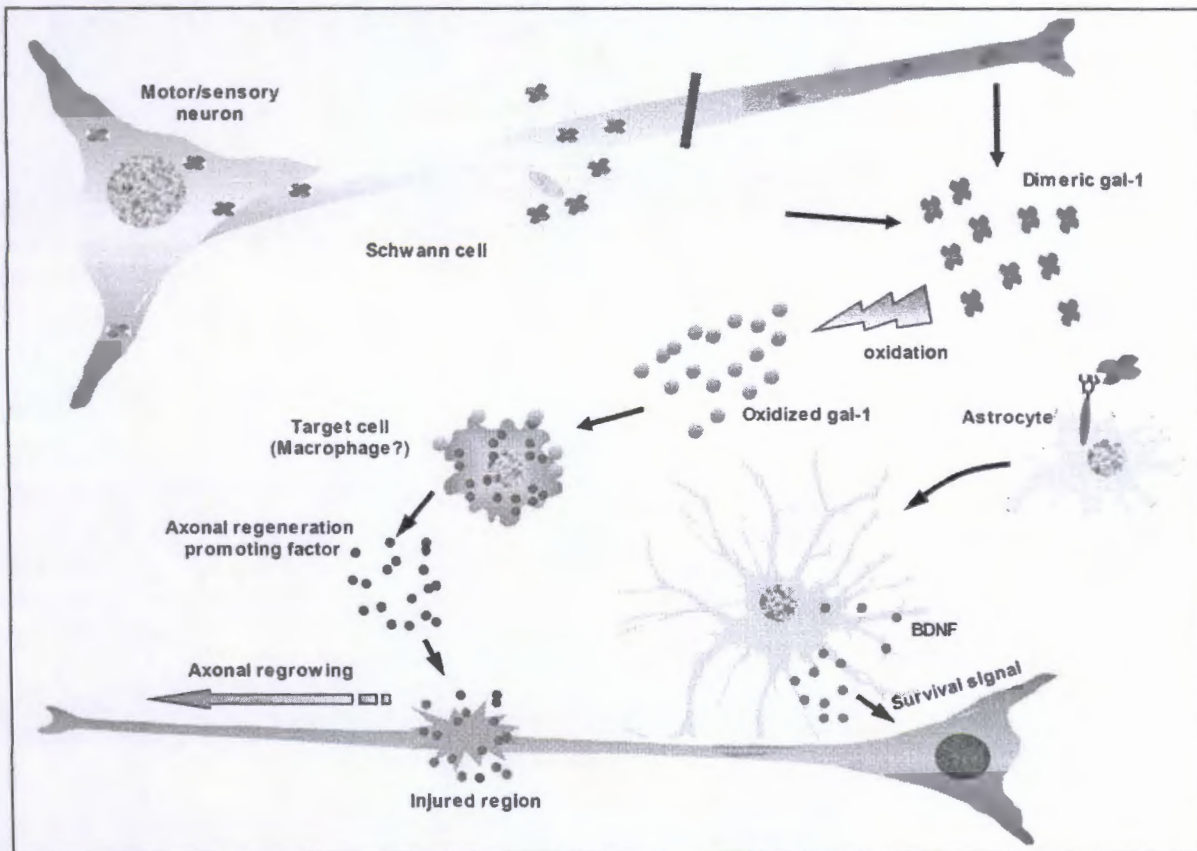


Figure 9. Galectine-1 et les processus de la neurorégénération (d'après Sasaki et al, 2004). Après la lésion axonale, la Gal-1 cytosolique (réduite) est externalisée par les axones de croissance et les cellules de Schwann réactivées à l'espace extracellulaire, où elle est convertie en une forme oxydée (Horie et Kadoya, 2000). Lors de la stimulation par la Gal-1 oxydée, les macrophages sécrètent un facteur neurotrophique pour favoriser la régénération axonale. La réduction de Gal-1 induit la différenciation des astrocytes d'une manière glucides dépendants. Les astrocytes différenciés alors améliorent considérablement leur production de BDNF qui à son tour, joue un rôle important dans la survie, la différenciation et la plasticité synaptique des neurones.

II.7.3. Galectine-1 et l'embryogenèse

Au niveau embryologique, la coexpression des galectines-1 et -3 à la surface de l'œuf fécondé pourrait concourir à son attachement à la muqueuse utérine en favorisant les interactions cellulaires (Colnot et al., 1997). Toujours par le biais des interactions cellulaires et à un stade plus tardif, la galectine-1 interviendrait dans le développement et la différenciation de système olfactif chez la souris (Colnot et al., 1997). Ces observations sur l'embryogenèse permettent de supposer que les galectines pourraient être également impliquées dans la différenciation tumorale (Offner et al., 1999).

II.7.4. Rôle de la galectine-1 dans l'épissage de l'ARNm

Les galectines-1 et -3 participent à l'épissage des ARN pré-messagers, soit en se complexant aux ribonucléoprotéines du spliceosome, soit par une fixation directe sur l'ARN (Vyakarnam et al., 1997). Elles pourraient donc favoriser la transcription de certains gènes, notamment les oncogènes, ou comme la galectine-3 avec BCL2. Le rôle exact de la galectine-1 dans le processus d'épissage n'est pas connu, mais elle pourrait intervenir à différentes étapes, comme par exemple l'assemblage du complexe d'épissage et son export vers le noyau, le recyclage des protéines du complexe d'épissage ou encore l'export de l'ARN messager épissé vers le cytoplasme (Patterson et al., 2004).

II.7.5. Galectine-1 et le diabète

Le diabète de type-I (DID) est une maladie auto-immune causée par la destruction des cellules β du pancréas par les cellules T activées. Les cellules dendritiques sont les CPA qui initient la réponse des lymphocytes T pour déclencher un diabète de type-I (DID). Toutefois, les cellules dendritiques participent également à la tolérance des lymphocytes T (Marcelo et al., 2006).

Marcelo et al. ont étudié la capacité de la galectine-1 à diminuer la réponse des lymphocytes T qui détruisent les cellules β pancréatiques. Ils ont démontré que chez les souris diabétiques non obèses (NOD), le traitement par la galectine-1 réduit considérablement la quantité des cellules Th1 et augmente le nombre des cellules T sécrétant l'IL4 ou l'IL10 spécifiques pour les antigènes des îlots pancréatiques. L'administration de la galectine-1 a empêché l'apparition de l'hyperglycémie chez les souris NOD à un stade précoce et subcliniques.

Les effets bénéfiques de la galectine-1 sont corrélés avec la capacité de la lectine à

déclencher l'apoptose des sous groupes de lymphocytes T qui causent des dommages sur les cellules β tout en épargnant les cellules T naives, les lymphocytes Th2 et les lymphocytes T régulateurs chez la souris NOD (Marcelo et al., 2009).

L'effet thérapeutique de la galectine-1-DC a été accompagnée par l'augmentation du pourcentage des cellules T apoptotiques et la réduction de nombre des cellules TCD4+ sécrétant d'INF dans les ganglions lymphatiques du pancréas. Le traitement par la galectine-1-DC inhibe la prolifération et la sécrétion d'INF par les cellules T en réponse à l'antigène des cellules β (Marcelo et al., 2006).

Chapitre III

Chapitre III *Galectine-1 et cancers humains*

III.1. Introduction

De plus en plus de publications montrent en effet les implications des galectines dans la pathobiologie des cancers. D'une manière générale, et pour la galectine-1 en particulier (Liu et Rabinovich, 2005; Van den Brûle et al., 2004). De nombreuses études ont montré l'importance du rôle de la galectine-1 dans la biologie des tumeurs. Une surexpression de la galectine-1 dans les tissus tumoraux par rapport aux tissus normaux a été observée dans de nombreux types de cancers, tels que les carcinomes du colon (Nagy et al., 2003), les cancers de la prostate (Van den Brûle et al., 2001), les gliomes (Camby et al., 2001), les cancers du poumon (Szoke et al., 2005), les cancers de la tête et du cou (Saussez et al., 2007) ou encore les cancers du sein (Jung et al., 2007). De plus, dans de nombreux cas, l'expression de la galectine-1 est associée à l'agressivité biologique (donc au mauvais pronostic) de ces tumeurs (Camby et al., 2006; Danguy et al., 2002).

L'importance de la galectine-1 dans la biologie des cancers s'explique par le fait qu'elle joue un rôle dans plusieurs étapes de la progression tumorale. Tout d'abord, comme décrit précédemment, la galectine-1 joue un rôle dans la transformation tumorale par son interaction avec l'oncogène Ras (Paz et al., 2001). La galectine-1 est également appliquée dans la modulation de la croissance des cellules tumorales de façon variable selon sa concentration, le type d'interaction ou le type cellulaire. La galectine-1 joue aussi un rôle très important dans l'adhésion et la migration des cellules tumorales (Camby et al., 2006; Liu et Rabinovich, 2005). Elle est également impliquée dans le mécanisme d'échappement immunitaire des tumeurs car la galectine-1 sécrétée par les cellules tumorales induit l'apoptose des lymphocytes T activés (He et Baum, 2004; Rubinstein et al., 2004). Enfin, il a été montré plus récemment que la galectine-1 joue un rôle très important dans l'angiogenèse tumorale (Thijssen et al., 2006).

III.2. Galectine-1 dans la transformation tumorale

Il a été récemment démontré que la galectine-1 intracellulaire pourrait jouer un rôle clé dans l'initiation de phénotype transformé des tumeurs. Kloog et ses collègues ont constaté que la galectine-1 interagit avec la protéine oncogène H-Ras et de contribuer son ancrage à la membrane (Paz et al., 2001). Fait intéressant, la surexpression de la galectine-1 dans les cellules tumorales augmente l'association membranaire de H-Ras et la transformation cellulaire.

III.3. Galectine-1 dans la croissance tumorale

La perception du rôle de la galectine-1 dans la croissance tumorale a reflété l'histoire du Docteur Jekyll et Monsieur Hide. La galectine-1 endogène peut fonctionner comme un facteur

favorisant la croissance, alors que la galectine-1 exogène inhibe spécifiquement la prolifération des cellules tumorales. En ce sens, Yamaoka et al. (2000) ont montré que l'inhibition de l'expression des gènes codant la galectine-1 dans une lignée cellulaire de gliome de rat arrête la croissance de la tumeur, ce qui suggère que la galectine-1 endogène a l'activité promotionnelle de la croissance. D'autre part, Kopitz et al. (2001) ont montré que la galectine-1 exogène inhibe la croissance des cellules de neuroblastome. Ainsi, les effets de la galectine-1 semblent être multiples. Elle peut fonctionner soit dépendant de sa capacité à lier les glucides soit indépendant, ses effets peuvent être positifs ou négatifs, selon les types de cellules intervenant ou sa localisation subcellulaire. Fait intéressant, il a été rapporté que la galectine-1 exerce une modulation biphasique de la croissance cellulaire. Bien que des doses élevées de la galectine-1 inhibent la prolifération cellulaire indépendante de son activité sucrière de liaison, des doses faibles de la galectine-1 sont mitogènes et sont susceptible à l'inhibition par le lactose (Adems et al., 1996). En outre, la galectine-1 peut également régler la progression du cycle cellulaire dans les cellules tumorales humaines (Wells et al., 1999).

III.4. Galectine-1 et le microenvironnement de la tumeur

Le métastase des tumeurs est un processus en plusieurs étapes qui comprennent des changements dans l'adhésion cellulaire, l'augmentation d'envahissement, l'angiogenèse et de l'évasion de la réponse immunitaire. La galectine-1 a été démontré à contribuer à tous ces processus (figure 10).

III.4.1. Galectine-1 et l'adhésion cellulaire

La cascade métastatique implique de nombreux changements dans les interactions cellule-cellule et la cellule-matrice extracellulaire (MEC), et notamment le détachement des cellules de la tumeur primitive et leur attachement aux protéines de la MEC sur les sites distales. Comme ils peuvent se lier aux glycoconjugués extracellulaires, les galectines pourraient moduler l'adhérence entre les cellules cancéreuses adjacentes ou entre les cellules cancéreuses et l'ECM. Il a été démontré que la galectine-1 augmente l'adhésion des cellules cancéreuses de prostate et d'ovaire à l'ECM (Ellerhost et al., 1999; Van den Brûle et al., 2003). En outre, la galectine-1 peut également servir comme un médiateur d'agrégation des cellules homotypique de mélanome humain d'une manière glucides dépendant (Tinari et al., 2001).

III.4.2. Galectine-1 et l'invasion tumorale

La galectine-1 a été démontré à affecter la migration des cellules de tumeurs et de l'influence

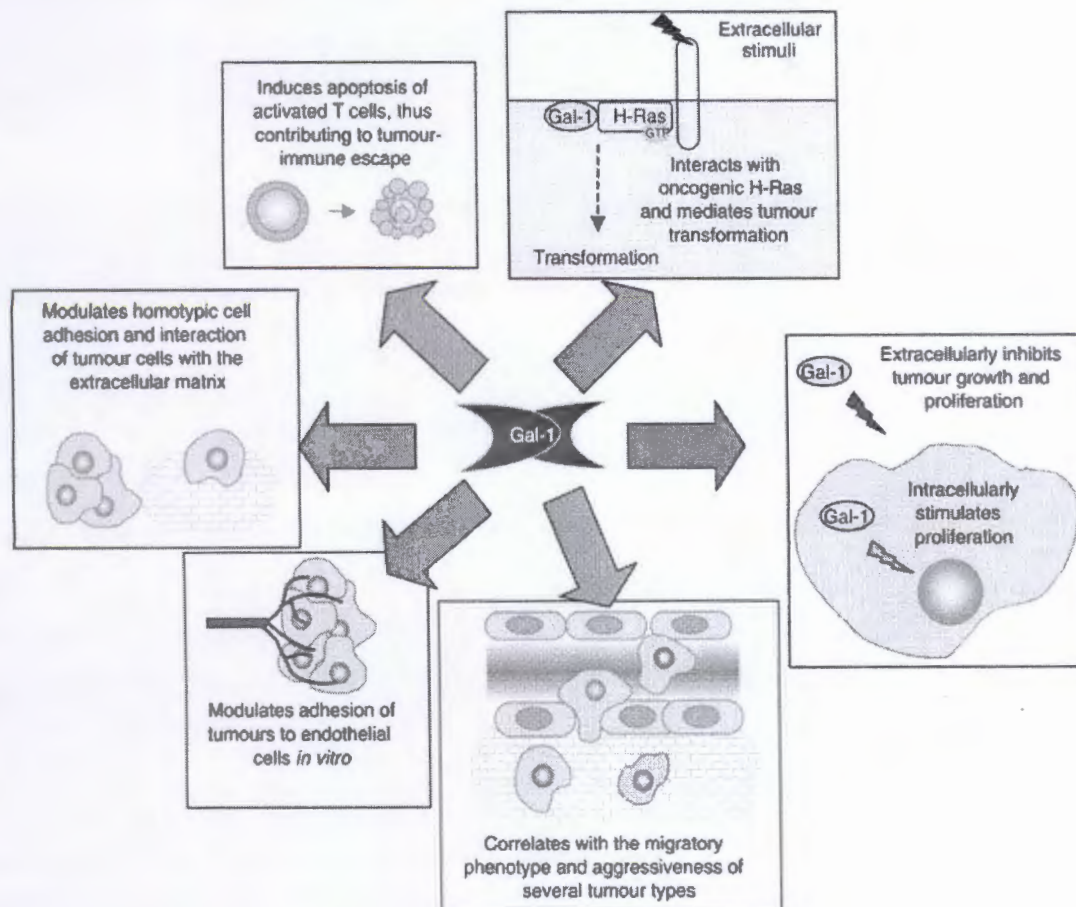


Figure 10. Contribution de la galectine-1 à la progression tumorale (d'après Rabinovich, 2005). Cette progression est un processus en plusieurs étapes qui consiste l'adhérence cellule-cellule et cellule-ECM, l'invasion, la migration et l'angiogenèse. Gal-1 est impliquée dans plusieurs étapes de cette progression maligne. En collaboration avec les intégrines, Gal-1 médie l'adhérence des cellules tumorales notamment l'adhérence aux protéines de la ECM et l'adhérence cellulaire homotypique. Dans le même temps, la Gal-1 peut aussi inhiber l'adhérence, un phénomène qui pourrait entraîner le détachement et la migration des cellules tumorales. En outre, la Gal-1 est impliquée dans les mécanismes immunitaires de la tumeur d'évacuation. Les lymphocytes T utilisent deux mécanismes principaux pour tuer les cellules tumorales, à savoir le récepteur de mort et les voies de l'exocytose de granules, qui impliquent la sécrétion de la perforine et les granzymes. Les tumeurs peuvent échapper à la réponse immunitaire en sécrétant des cytokines immunosuppressives et des facteurs inhibiteurs solubles, y compris la Gal-1. La Gal-1 contribue à l'évasion immunitaire en induisant l'apoptose des lymphocytes T effecteurs. En outre galectine-1 interagit avec l'oncogène H-Ras et contribue à son ancrage à la membrane et de la transformation tumorale.

de leurs caractères envahissant. En fait, la galectine-1 exogène induit une augmentation de la motilité des cellules de glioblastome *in vitro* (Rorive et al., 2001; Camby et al., 2002). Bien que les mécanismes précis n'aient pas encore été élucidés, il est possible que la galectine-1 puisse engager les glycoprotéines de la surface cellulaire impliquées dans la motilité cellulaire. En outre, Clause et al. (1999) ont montré que cette protéine est hautement régulée dans les capillaires associés aux cellules cancéreuses et peuvent agir comme médiateurs des interactions entre les tumeurs et les cellules endothéliales *in vitro*, suggérant un rôle potentiel de la galectine-1 dans la modulation de l'angiogenèse (Daunn et al., 2004). Des études ont montré que la galectine-1 inhiberait les liaisons cellulaires avec la MEC en se fixant sur certains intégrines membranaires. Par ce procédé elle empêcherait, et favoriserait ainsi le détachement des cellules tumorales à partir de la tumeur ainsi que leur passage à travers la membrane basale (Thierry, 2000) (figure 11).

III.4.3. L'effet de la galectine-1 dans les processus de néo-angiogenèse

L'hypoxie survient dans les tumeurs lorsque celles-ci dépassent une certaine taille et que le processus de néo-angiogenèse tumorale n'est pas synchronisé avec le développement de la tumeur. Cette hypoxie est en générale un facteur de mauvais pronostic car elle a pour conséquence de favoriser la survie des cellules tumorales capables de résister à un environnement défavorable, résultant ainsi en une tumeur plus agressive et plus résistante aux traitements (Shannon et al., 2003). Les conditions d'hypoxie induisent des modifications marquées dans la régulation de gènes qui jouent un rôle dans un grand nombre de réponses biologiques, telles que la migration, l'apoptose, ou encore la production de facteur de croissance induisant l'angiogenèse (Brahimi-Horn et al., 2007; Harris, 2002). Récemment, il a été montré que l'hypoxie, au sein de cancers de tête et de cou, induit une surexpression de la galectine-1 (Le et al., 2005). De même, une augmentation de l'expression de la galectine-1 a été observée dans des poumons en condition hypoxique (Case et al., 2007).

L'augmentation du taux d'expression de la galectine-1 induite dans ce contexte pourrait donc être impliquée dans l'acquisition du phénotype agressif des tumeurs, la migration des cellules tumorales, ainsi que dans l'angiogenèse. Le rôle pro-angiogénique de la galectine-1 a été suggéré dès 1999 par le groupe de Vincent Castronovo. En effet, cette étude rapporte que dans les cancers de la prostate, la galectine-1 est exprimée par les capillaires infiltrants le tissu tumoral, alors que les cellules endothéliales du tissu normal n'expriment que rarement la galectine-1 (Clause et al., 1999). Il a ensuite été montré que le lactulose amine synthétique D-LDO, qui inhibe la liaison de la galectine-1 et de la galectine-3 à la protéine glycosylée 90K, inhibe la capacité des cellules endothéliales à former des réseaux capillaires *in vitro* (Rabinovich et al., 2006).

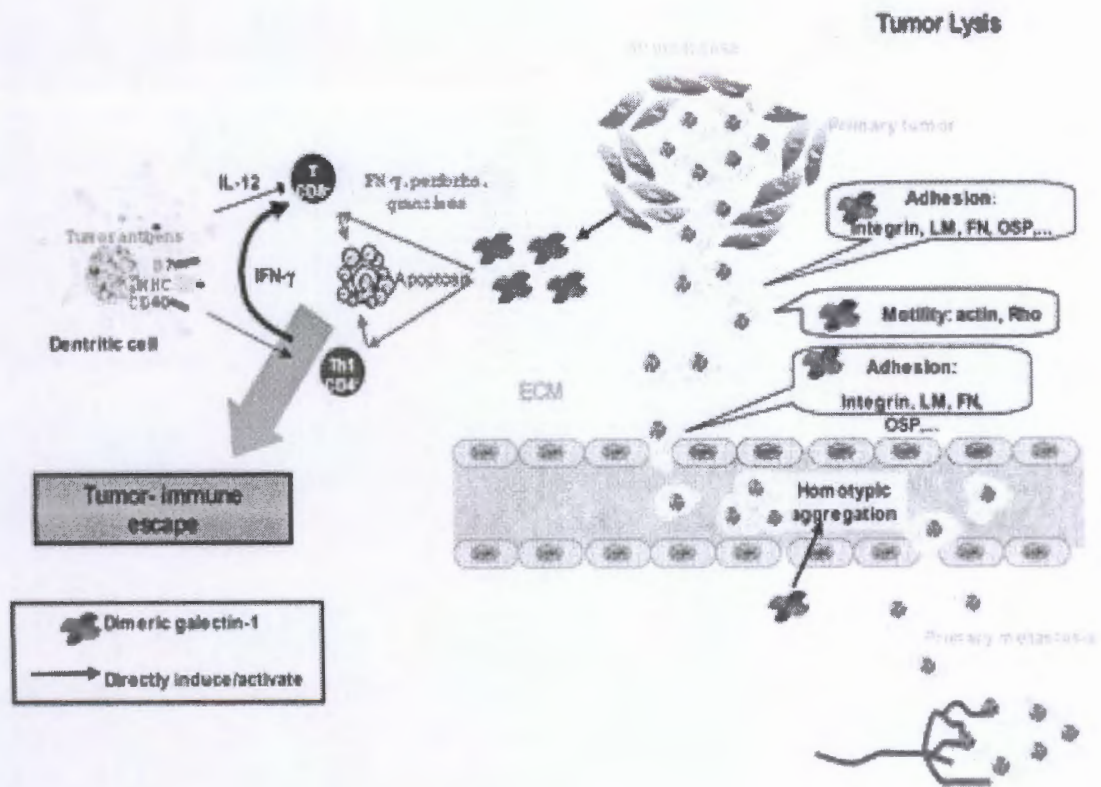


Figure 11. Galectine-1 et l'invasion tumorale (d'après Rubinstein et al., 2004; Liu et Rabinovich, 2005). La progression de la malignité d'une tumeur comprend la dispersion locale des cellules tumorales dans le tissu environnant normal en plus de leur dispersion à longue distance (métastases). Dans le même temps, la Gal-1 peut aussi inhiber l'adhérence, un phénomène qui pourrait entraîner le détachement et la migration des cellules tumorales.

Enfin, Thijssen et al. (2006) ont montré que le traitement des cellules endothéliales activées avec des oligonucléotides antisenses spécifiques de la galectine-1 ou avec un anticorps dirigé contre la galectine-1 induit une inhibition de la prolifération et de la migration de ces cellules endothéliales. De plus, le traitement de membranes chorioallantoïques de poulet (CAM) avec un anticorps dirigé contre la galectine-1 induit une forte diminution de la densité des vaisseaux sanguins, ainsi qu'une croissance irrégulière et tortueuse de ces vaisseaux. Enfin, les tumeurs développées par des souris greffées avec des cellules de tératocarcinome F9 présentent un nombre de vaisseaux significativement inférieur lorsque la greffe est réalisée chez des souris déficientes en galectine-1, par rapport à ce qui est observé chez des souris sauvages (Thijssen et al., 2006).

Florence Lefranc et Marie Le Mercier ont observé dans leurs laboratoires que le fait de réduire le taux d'expression de la galectine-1 dans des tumeurs gliales expérimentales y réduisait également le taux d'angiogenèse. Cette diminution du taux d'angiogenèse suite à la diminution du taux d'expression de la galectine 1 s'explique, tout au moins en partie, par une diminution du taux d'expression de la protéine ORP150 (Le Mercier et al., 2008), laquelle protéine ORP150 contrôle la maturation du facteur VEGF (Ozawa et al., 2001). Ainsi, une diminution du taux d'expression de la galectine-1 entraîne une diminution du taux d'expression de la protéine ORP150 et en conséquence une accumulation de protéines VEGF immatures au sein des cellules gliales tumorales rendues déficientes en galectine-1 (Le Mercier et al., 2008) (figure 12).

III.4.4. Effet de la galectine-1 dans les processus d'échappement tumoral

La réponse immunitaire peut être divisée en deux types: la réponse cellulaire qui implique les lymphocytes T (CD8⁺ et CD4⁺ Th1) et la réponse humorale qui implique les lymphocytes B et les lymphocytes CD4⁺ Th2. Les lymphocytes CD8⁺ sont activés par l'interleukine-12 (IL-12) qui est sécrétée par les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes. Les lymphocytes T CD4⁺ Th1 activent également les lymphocytes CD8⁺ grâce à la sécrétion de l'interféron gamma (IFN γ). Les lymphocytes CD8⁺ peuvent tuer les cellules tumorales directement en activant les récepteurs de mort cellulaire ou en sécrétant des protéines telles que les perforines et les granzymes. Les lymphocytes CD4⁺ Th2 stimulent quand à eux la réponse immunitaire humorale en activant les lymphocytes B via la sécrétion de l'interleukine-4 (IL-4). Les lymphocytes CD4⁺ Th2 stimulent également les éosinophiles en sécrétant l'interleukine-5 (IL-5). Les cellules tumorales peuvent échapper à cette réponse immunitaire en sécrétant des cytokines immunosuppressives et des facteurs inhibiteurs tels que la galectine-1. En effet la galectine-1 contribue à l'échappement immunitaire en induisant l'apoptose des lymphocytes T activés, mais également en inhibant la prolifération des

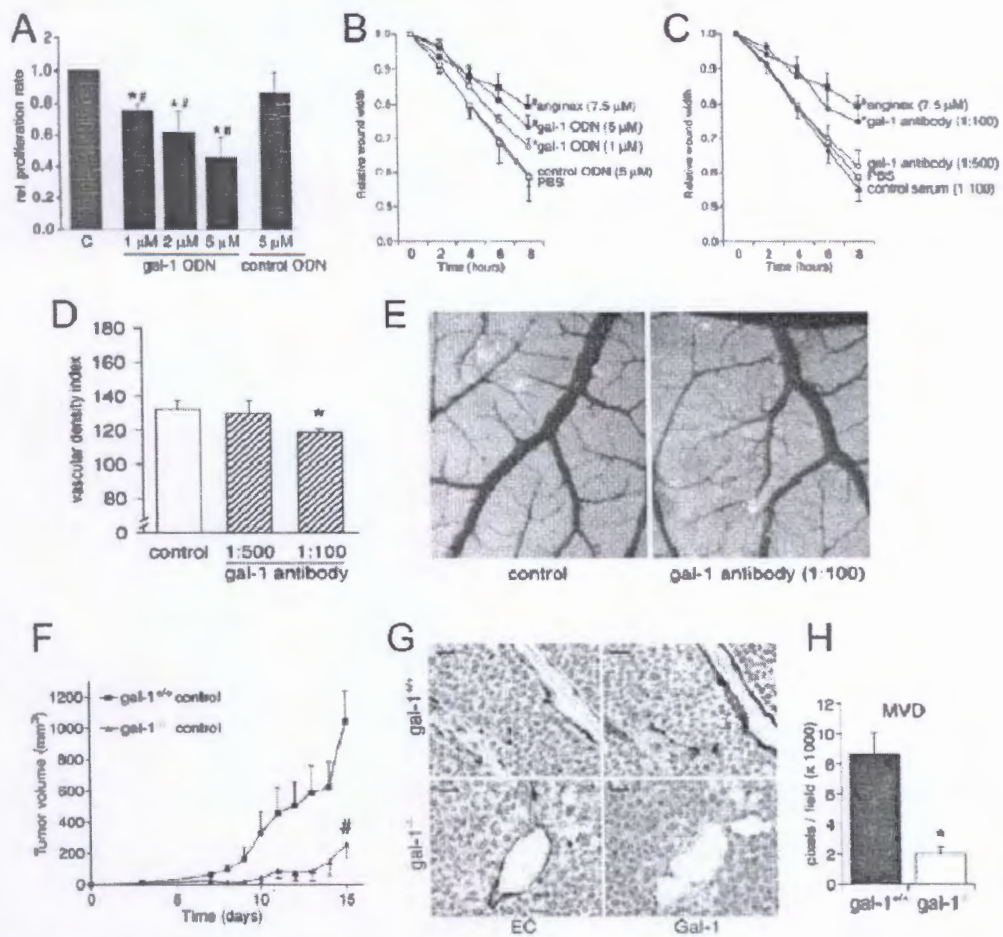


Figure 12. Rôle de la galectine-1 dans l'angiogenèse (d'après Thijssen et al., 2006). **A** : La diminution de l'expression de la galectine-1 au moyen d'un oligonucleotide antisense (ODN) induit une diminution dose dépendante de la prolifération des cellules endothéliales. **B** : Le traitement des cellules endothéliales avec un oligonucleotide antisense (ODN) spécifique de la galectine-1 induit une diminution de la migration des cellules endothéliales. **C** : Le traitement des cellules endothéliales avec anticorps dirigé contre la galectine-1 induit une diminution de la migration des cellules endothéliales. **D** : Quantification de la densité des vaisseaux sanguins sur les membranes chorio-allantoïques de poulet (CAM) après traitement avec un anticorps dirigé contre la galectine-1. **E** : Images représentatives des CAM avec ou sans traitement avec un anticorps dirigé contre la galectine-1. **F** : Croissance des cellules de tératocarcinomes F9 greffées chez des souris sauvages (gal-1^{+/+}) ou chez des souris déficientes en galectine-1 (gal-1^{-/-}). **G** : Analyses immunohistochimiques des vaisseaux sanguins (marqueur 9F1) et de l'expression de la galectine-1 dans les tumeurs développées par les souris sauvages (gal-1^{+/+}) ou déficientes en galectine-1 (gal-1^{-/-}) greffées avec les cellules de tératocarcinomes F9. **H** : Quantification de la densité des vaisseaux sanguins dans les tumeurs développées par les souris sauvages (gal-1^{+/+}) ou déficientes en galectine-1 (gal-1^{-/-}) greffées avec les cellules de tératocarcinomes F9.

lymphocytes T, en stimulant la sécrétion d'interleukines anti-inflammatoires et en inhibant la sécrétion d'interleukines pro-inflammatoires (Liu et Rabinovitch, 2005).

Ainsi Mgat5 (beta1,6 N-acetylglucosaminyltransferase V), enzyme de branchement qui catalyse le transfert d'un GlcNAc en $\alpha(1,6)$ sur le Man lié en $\alpha(1,6)$ du pentasaccharide coeur commun à tous les N-glycannes, a également été démontrée comme capable d'augmenter le seuil d'activation du TCR des cellules T matures via l'augmentation d'expression des galactosides liés par les galectines, de telle sorte que le déficit en Mgat5 s'accompagne de réponses auto-immunes exacerbées (Demetriou et al., 2001) (figure 13).

III.4.5. L'effet de la galectine-1 dans la réponse au stress du réticulum endoplasmique

De plus en plus de publications mettent en évidence le rôle de la réponse au stress du réticulum endoplasmique, à laquelle est directement lié le processus UPR « unfolded protein response » dans le cancer. Il a en effet été montré que la réponse UPR est activée dans un certain nombre de cancers du sein ainsi que dans des modèles de fibrosarcome, de glioblastome ou de cancer de l'oesophage. Il semble également de plus en plus évident que la réponse UPR serait systématiquement activée dans les tumeurs en réponse aux conditions d'hypoxie (Ma et Hendershot, 2004). Cette réponse UPR intervient en fait à divers niveaux au cours du développement d'un cancer. Tout d'abord, l'activation de la réponse UPR semble protéger les cellules contre l'apoptose (Kim et al., 2006). Cette réponse UPR semble également jouer un rôle important dans l'angiogenèse (Ma et Hendershot, 2004).

En effet, la transcription de l'ARNm codant pour le facteur VEGF est augmentée via le facteur de transcription ATF4. De plus, la protéine ORP150, dont le taux d'expression est augmenté dans les conditions de stress du réticulum endoplasmique, joue des rôles majeurs dans la maturation et la sécrétion du facteur VEGF (Ozawa et al., 2001). Enfin, il semble que la réponse UPR puisse aussi avoir un rôle dans la résistance de certains types de cancers au traitement par la chimiothérapie. Il a notamment été montré que l'activation de la réponse UPR rend les cellules cancéreuses en culture résistantes aux inhibiteurs de topoisomérase II et augmente l'efficacité d'agents tels que le cisplatine. L'activation de la réponse UPR est également liée à la surexpression de la P-glycoprotéine qui augmente l'efflux des agents cytotoxiques hors des cellules et induit une résistance à de nombreux agents chimiothérapeutiques (Mann et Hendershot, 2006).

Dans le glioblastome, il a été montré que la diminution du taux d'expression de la protéine

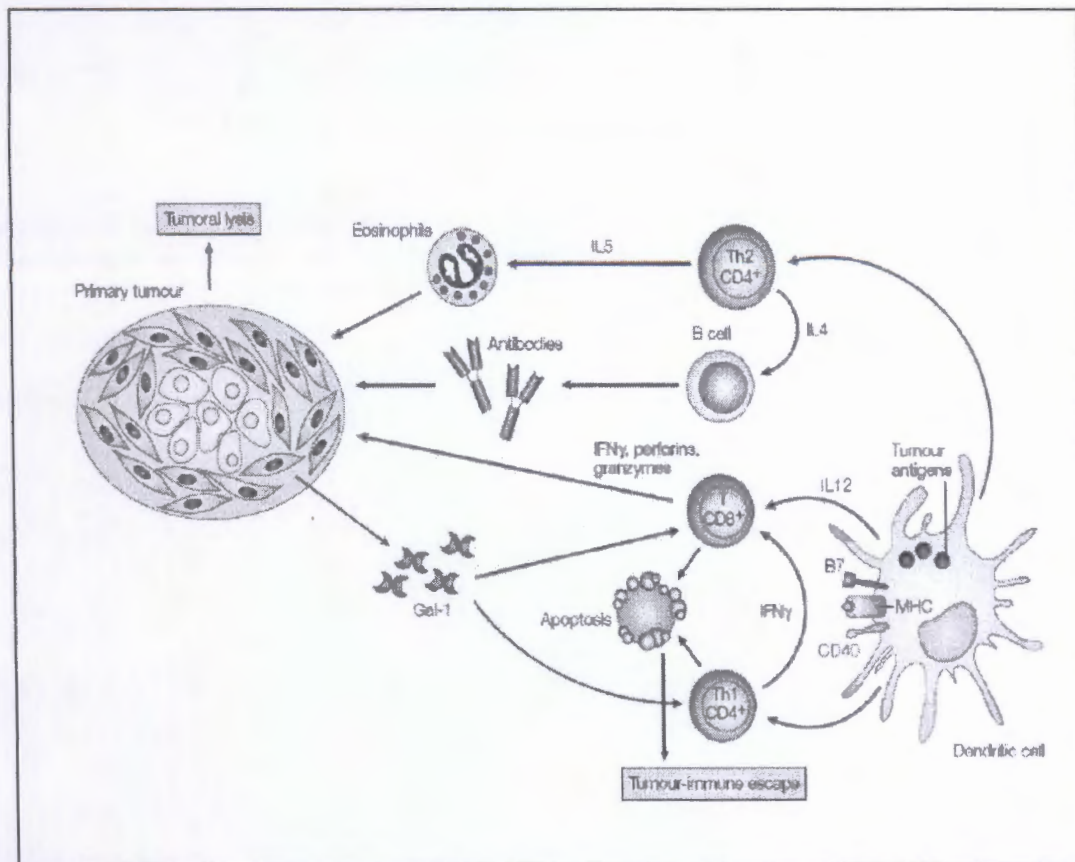


Figure 13. Rôle de la galectine-1 dans l'échappement immunitaire des tumeurs (d'après Liu et Rabinovich, 2005). La Gal-1 est impliquée dans les mécanismes immunitaires de la tumeur d'évacuation. Les lymphocytes T utilisent deux mécanismes principaux pour tuer les cellules tumorales, à savoir le récepteur de mort et les voies de l'exocytose de granules, qui impliquent la sécrétion de la perforine et les granzymes. Les tumeurs peuvent échapper à la réponse immunitaire en sécrétant des cytokines immunosuppressives et des facteurs inhibiteurs solubles, y compris la Gal-1. La Gal-1 contribue à l'évasion immunitaire en induisant l'apoptose des lymphocytes T effecteurs.

Grp78/BiP, un constituant majeur de la réponse UPR, permet une diminution de la résistance des cellules gliales tumorales au témozolomide (Pyrko et al., 2007). L'ensemble de ces résultats suggère donc fortement que la réponse au stress du réticulum endoplasmique (en relation directe avec la réponse UPR) pourrait avoir un rôle protecteur vis-à-vis des cellules tumorales en raison de son rôle coordinateur entre l'hypoxie, l'angiogenèse et la chimiorésistance (Koumenis, 2006; Mann et Hendershot, 2006). De plus en plus de publications suggèrent d'ailleurs que la réponse UPR pourrait être une cible intéressante pour le développement de nouveaux traitements contre le cancer (Boelens et al., 2007; Koong et al., 2006; Ma et Hendershot, 2004). La galectine-1 module la réponse au stress du réticulum endoplasmique et donc l'expression de gènes impliqués dans l'angiogenèse et dans la chimiorésistance, tels que MDG1, ORP150, ATF3 DUSP5 ou HERP (Thijssen et al., 2006; Le et al., 2005) (figure 14).

III.5. Expression de la galectine-1 dans les cancers humains de certains organes

III.5.1. Galectine-1 et les gliomes

Le rôle de la galectine-1 dans la biologie des gliomes a tout d'abord été suggéré par Yamaoka et al. en 2000. Ces auteurs ont montré que l'expression de l'ARN messager codant pour la galectine-1 était plus élevée dans les gliomes que dans le tissu cérébral normal, et que cette expression augmentait avec le grade des tumeurs (Yamaoka et al., 2000). L'analyse quantitative par immunohistochimie du niveau d'expression de la galectine-1 au sein des gliomes de différentes origines histologiques et de différents grades a montré que la galectine-1 était exprimée dans tous les types de gliomes et que son expression était plus élevée dans les astrocytomes diffus que dans les astrocytomes de grade I (astrocytomes pilocytiques) (Camby et al., 2001). De plus, au sein des astrocytomes de haut grade de malignité, l'expression de la galectine-1 était corrélée avec la survie des patients.

Des lignées cellulaires humaines de glioblastome ont également été greffées de façon orthotopique dans le cerveau de souris immunodéficientes et il a été montré que la galectine-1 était plus fortement exprimée dans les zones invasives des tumeurs développées par ces animaux qu'au centre non invasif de la tumeur (Rorive et al., 2001). Enfin, ces deux études ont aussi montré que l'addition exogène de galectine-1 stimulait fortement la migration des cellules de glioblastome *in vitro* (Camby et al., 2001), notamment en modifiant le taux d'expression et d'activation de petites RhoA GTPases impliquées dans le contrôle de l'organisation du cytosquelette d'actine.

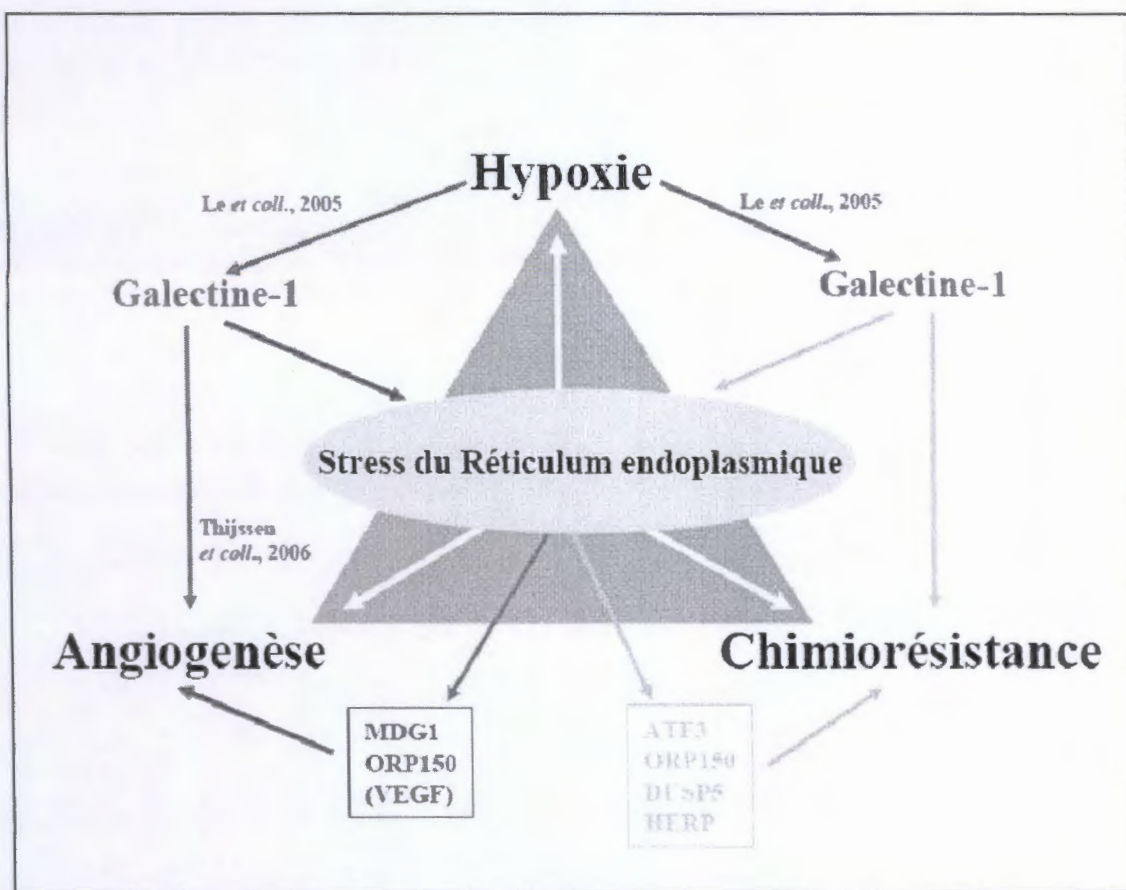


Figure 14. Rôles de la galectine-1 dans la chimiorésistance et dans l'angiogenèse (d'après Le et al., 2005). Le taux d'expression de la galectine-1 est augmenté dans les conditions hypoxiques. La galectine-1 joue un rôle essentiel dans l'angiogenèse tumorale et Le et al ont montré qu'elle est impliquée dans la chimiorésistance des gliomes. Le rôle de la galectine-1 dans ces deux processus pourrait être en partie lié au fait que la galectine-1 module la réponse au stress du réticulum endoplasmique et donc l'expression de gènes impliqués dans l'angiogenèse et la chimiorésistance, tels que MDG1, ORP150, ATF3 DUSP5 ou HERP.

De plus, des souris immunodéficientes, greffées de façon orthotopique avec des cellules de glioblastome U87 ou U373 exprimant faiblement la galectine-1 (grâce à la transfection stable d'un vecteur d'expression anti-galectine-1 dans ces cellules), présentaient une survie nettement améliorée par rapport aux souris greffées de la même manière mais avec des cellules U87 ou U373 «sauvages», c'est-à-dire exprimant des taux élevés de galectine-1 (Camby et al., 2002).

Enfin, Camby et al. (2005) ont montré que la diminution de l'expression de la galectine-1 dans la lignée cellulaire de gliome U87 affecte l'expression d'un certain nombre de gènes qui interviennent dans l'adhésion, la motilité et les propriétés invasives des cellules tumorales gliales. L'ensemble de ces résultats a ensuite été confirmé par d'autres groupes (Camby et al., 2005).

En effet Strick et al. (2007) ont montré que la diminution du taux d'expression de la galectine-1 dans des lignées de gliomes humains inhibait la prolifération et la migration cellulaire (Strick et al., 2007). Ces auteurs ont également montré que la galectine-1 était surexprimée après traitement par radiation ionisante de ces cellules de gliomes, suggérant que la galectine-1 pourrait être impliquée dans la résistance à la radiothérapie (Strick et al., 2007).

Enfin Jung et al. (2008) ont confirmé que le taux d'expression de la gal-1 augmente avec l'aggravation du degré de malignité des gliomes. Ils ont également observé que dans les lignées cellulaires de glioblastomes humains, le taux d'expression de la galectine-1 est corrélé au taux d'invasion et de migration de ces cellules (Jung et al., 2008).

III.5.2. Galectine-1 et les mélanomes

Il est intéressant de rappeler que les essais de vaccinothérapie ont jusqu'à l'heure actuelle échoué dans le cas du mélanome alors que cette thérapie provoque bel et bien une augmentation des lymphocytes T circulants (Gajewski et al., 2006); la sécrétion de galectine-1 par les cellules de mélanomes pourrait être dès lors impliquée dans cet échec de la vaccinothérapie (Rubinstein et al., 2004).

Les chercheurs du groupe de H.J. Gabius ont analysé le taux d'expression des galectines -1, -2, -3, -4, -7, -8 et -9 au sein de 9 lignées de mélanomes humains et ils ont mis en évidence une expression significative de la galectine-1 dans 8 d'entre elles (Lahm et al., 2004). C'est principalement sur la base de ces résultats qu'ils ont souhaité étudier le rôle potentiel de la galectine -1 sur la biologie des mélanomes.

La migration individuelle des cellules B16F10 (mélanome murin) ne semble pas altérée par la diminution d'expression de la galectine 1 lorsque le taux d'expression de la galectine-1 est diminuée au sein de ces cellules B16F10 à l'aide d'une approche par petits ARN interférants (siRNA). En revanche, cette diminution du taux d'expression de la galectine-1, même transitoire, au sein de ces cellules B16F10 y renforce l'effet thérapeutique du témozolomide *in vivo* (modèles de métastases pulmonaires suite à l'injection *in vivo* des cellules B16F10 dans la queue de souris immunocompétentes). Cet effet peut s'expliquer en partie par un affaiblissement des capacités migratoires des cellules B16F10 suite à une diminution transitoire du taux d'expression de la galectine -1 comme l'a révélé le test dit de la « cicatrice ».

Toutefois, le renforcement de l'effet thérapeutique observé *in vivo* avec le témozolomide suite à une diminution transitoire du taux d'expression de la galectine-1 dans les cellules B16F10 ne peut s'expliquer par cette seule diminution du taux de migration des cellules B16F10. En effet, les résultats obtenus en marquant les cellules B16F10 exprimant beaucoup phénotype « sauvage » ou peu de galectine-1 (traitées à l'aide d'un siRNA anti-galectine-1) à l'aide de l'acridine orange suggèrent des modifications de la sensibilité des cellules tumorales B16F10 à la perméabilisation lysosomale suite à la diminution du taux d'expression de la galectine-1.

La déficience transitoire des cellules B16F10 en galectine-1 était associée à une diminution d'expression de la protéine Hsp70 qui stabilise la membrane des lysosomes et empêche ainsi le relargage de leurs hydrolases acides dans le cytoplasme (Nylandsted et al., 2004). L'expression de cette protéine Hsp70 est contrôlée en partie par la famille des facteurs de transcriptions NFAT (Na et al., 2003), famille de facteurs de transcription dont l'activité peut être régulée par la galectine-1 (Walzel et al., 2002). Les lysosomes, qui sont par ailleurs impliqués dans l'autophagie et par conséquent dans la réponse au témozolomide, deviendraient ainsi instables dans les cellules B16F10 lors de la diminution du taux d'expression de la galectine-1 et seraient ainsi d'avantages sujets à une perméabilisation. Cette perméabilisation peut aboutir à la mort cellulaire. Celle-ci peut être de nature apoptotique, non-apoptotique ou encore de nature nécrotique (Kroëmer et Jäättelä, 2005).

III.5.3. Galectine-1 et le cancer de prostate

L'expression de la galectine-1 dans le carcinome de la prostate a été examinée dans plusieurs études. Le premier rapport a démontré que la galectine-1 est exprimée dans une collection de 7 tissus normaux, 8 tissus intraépitheliaux neoplastiques de la prostate, 20 adénocarcinomes primaires et 12 métastases (Ellerhorst et al., 1999). L'utilisation des contrôles de la spécificité des anticorps

polyclonaux a démontré que les cellules des cancers de la prostate, ainsi que les cellules normales et les cellules PIN, n'expriment pas la galectine-1; l'expression préférentielle de la galectine-1 dans les cellules cancéreuses associées au stroma est observée dans 21,3 % des cas examinés et un prédicteur indépendant de l'antigène spécifique de la prostate (APC) (Van den Brûle et al., 2001). Cela donne à penser que l'induction de l'expression de la galectine-1 dans les cellules stromales hôtes par les cellules du carcinome de la prostate peut moduler les progressions tumorales.

Des observations similaires, c'est-à-dire l'absence de l'immunoréactivité de la galectine-1 dans les cellules normales et cancéreuses et le stroma non envahi, et l'expression forte dans le stroma associée aux cellules cancéreuses, ils ont été observés dans les cancers du pancréas, mais la petite taille de population ne permet pas d'observer la corrélation de ces paramètres pour la progression de la maladie (Berbera et al., 2001).

Il a été constaté qu'une augmentation du taux de l'immunomarquage de la galectine-1 dans le capillaire associé au cancer de la prostate, en comparaison avec le stroma non envahi (Van den brûle et al., 1999). Cette observation a été corrélée à des observations *in vitro* que le moyen conditionné des cellules de cancer du prostate est augmenté l'expression de la galectine-1 dans HUVEC et l'adhésion cellule-cellule hétérotypique de PC-3 des cellules du cancer de la prostate pour prétraiter la monocouche HUVEC (Van den brûle et al., 1999).

III.5.4. Galectine-1 et le cancer d'ovaire

L'examen de l'expression de galectine-1 sur 30 échantillons de cancer des cellules épithéliales de l'ovaire humain par Western et Northern blot et par immunohistochimie a montré que 95% des échantillons de cancer de l'ovaire avaient plus haut niveau d'ARNm de galectine-1, et le niveau d'expression de cette protéine dans le cancer des cellules épithéliales augmente 57% en comparaison à l'ovaire normal (Van den Brûle et al., 2003). L'augmentation du niveau d'expression de la galectine-1 a été détectée par immunohistochimie dans le stroma des carcinomes que dans le stroma de l'ovaire normal. L'expression de la galectine-1 a été détectée dans les lignées cellulaires des carcinomes d'ovaire humain AZ364, SK-OV-3 et AZ224, mais pas dans OVCAR-3, AZ419 et AZ382. Le milieu conditionné par AZ364, AZ224, OVCAR-3, AZ382 induit l'expression de la galectine-1 dans les fibroblastes 84BR cultivés (Shimonishi et al., 2001).

III.5.5. Galectine-1 et le cancer de pancréas

Significativement, le niveau d'expression de la galectine-1 le plus élevé a été détecté dans les tissus des fibroblastes stromales et la matrice extracellulaire de cancer du pancréas, que dans les tissu pancréatique normales (Berberat et al., 2001). Les niveaux d'expression d'ARNm de galectine-1 et de protéines étaient significativement plus élevés dans les tumeurs à faible différenciation par rapport aux cellules qui sont moyennement différenciées. Le métastase de cancer du pancréas n'a pas montré l'expression de la galectine-1. La galectine-1 a augmenté dans l'adénocarcinome du pancréas par rapport aux tissus pancréatiques normales (Chung et al., 2008).

III.5.6. Galectine-1 et le cancer du foie

L'expression de la galectine-1 a été montrée par immunohistochimie dans le cholangiocarcinome intra hépatique (ICC), tandis que cette expression n'a pas été observée dans les voies biliaires normales (Shimonishi et al., 2001). Les cellules de la ICC avec plus niveau d'expression de galectine-1 avaient un taux de prolifération plus élevé. La galectine-1 a été également fortement exprimé dans le stroma cancéreux de la ICC. L'ARNm de galectine-1 a augmenté dans le cancer primaire hépatocellulaire par rapport aux tissus du foie non tumorales (Kondoh et al., 2003).

III.5.7. Galectine-1 et le cancer du sein

La galectine-1 est exprimée par les cellules de cancer du sein humain MDA-MB-435 et est accumulée dans le site de contact entre MDA-MB-435 et les cellules endothéliales ombilicales de l'homme suggérant le rôle de la galectine-1 dans l'adhésion des cellules de carcinome du sein (Glinsky et al., 2000).

Différentes lignes cellulaires de cancer du sein expriment l'ARNm de galectine-1 comme il a été démontré par Lahm et al. (2001). L'acide Farnesylthiosalicylique (FTS), qui bloque la liaison de GTP-H-Ras (12V) à sa protéine membranaire acceptrice, la galectine-1, bloque la fonctionnalité de Ras et l'activité de mTOR. FTS également inhibe efficacement la prolifération des cellules du cancer de sein MCF-7 dans la culture (Santen et al., 2006). L'expression de galectine-1 a été détectée dans les cellules sensibles aux médicaments MCF-7 et les cellules résistantes aux médicaments MCF-7/AdrR (Satelli et al., 2008). La galectine-1 était présente dans le cytosol, sur la surface cellulaire et dans les milieux de culture. La galectine-1 s'est révélée être un substrat de la matrice métalloprotéinase (MMP -14) exprimées par les cellules cancéreuses du sein (Butler et al., 2008).

Dans les cellules LM3 et MCF-7 d'adénocarcinome métastatique des mammaire, l'expression de la galectine-1 est augmentée dans une réponse de traitement par TGF- β (tumor growth factor beta) (Daroqui et al., 2007). La galectine-1 a été identifié comme une protéine associée au métastase dans les études de deux clones de lignée cellulaire de cancer humain du sein MDA-MB-435 avec différents potentiels métastatiques (Kreunin et al., 2007). La corrélation entre l'augmentation de l'expression de la galectine-1 dans les cellules stromales associés au cancer et d'envahissement tumoral a été également montré (Jung et al., 2007). Le profil protéomique de sept lignées cellulaire de cancer du sein (MDA-MB-231 (métastatique), HCC1428, AU565, MDA-MB-468, SK-BR-3, MCF7 et BT-474) en comparaison à la ligne cellulaire d'épithéliales normales des mammaires humain (HMEC) a démontré que l'expression de la galectine-1 est plus élevée dans la lignée de cellules métastatiques MDA-MB-231 en comparaison avec le reste des lignées de cellules cancéreuses étudiées (Imai et al., 2008).

III.6. Galectine-1 en thérapie et diagnostic

La galectine-1 est une protéine qui intervient à différentes étapes clés du développement de divers types de cancers, puisqu'elle exerce des rôles importants au niveau de : la transformation tumorale via son interaction avec la protéine H-Ras (Paz et al., 2001), la migration des cellules tumorales (Camby et al., 2002; Camby et al., 2001; Camby et al., 2005; Hittelet et al., 2003; Jung et al., 2008; Rorive et al., 2001), l'angiogenèse (Thijssen et al., 2006), la chimiorésistance et de l'échappement des cellules tumorales aux attaques du système immunitaire (Perillo et al., 1995; Rubinstein et al., 2004).

Cibler la galectine-1 dans le traitement des gliomes ainsi que dans d'autres types de cancer permettrait donc d'affecter le comportement agressif des tumeurs à plusieurs niveaux. Un certain nombre de publications décrivent d'ailleurs la galectine-1 comme étant une cible thérapeutique intéressante dans le cancer (Camby et al., 2008; Rabinovich, 2005; Stillman et al., 2005).

Les stratégies de développement de molécules anti-galectine-1 diffèrent selon que l'on désire s'adresser à la galectine-1 extracellulaire ou à la galectine-1 intracellulaire. En effet, les interactions de la galectine-1 (essentiellement monomérique) avec ses partenaires intracellulaires s'exercent sous forme d'interactions protéine-protéine, alors que les interactions de la galectine-1 (essentiellement dimérique) avec ses partenaires extracellulaires s'exercent sous forme d'interactions de type protéine-carbohydate. La plupart des inhibiteurs de la galectine-1 développés ciblent ses activités extracellulaires. En effet, les mécanismes qui modulent l'activité de la galectine-1 à l'extérieur de la

cellule sont bien caractérisés (interactions de type protéine-carbohydate), ce qui a permis le développement de nombreux ligands naturels ou modifiés se liant au domaine de reconnaissance des carbohydates (CRD) des galectines. Parmi ceux-ci, les petits saccharides naturels, tels que le β -D-galactose, le D-galactose ou le N-acétyl-lactosamine qui se lient aux galectines et inhibent leurs activités biologiques (Ingrassia et al., 2006). D'autres petits saccharides, tels que le β 1, 3glcNAc, le gal β 1, 3Ara ou le gal β 1, 4 Man, peuvent également inhiber les fonctions biologiques des galectines (Ahmed et al., 2002). Cependant, ces ligands naturels ne sont pas spécifiques d'une galectine donnée, donc de la galectine-1 en particulier. Un dérivé, le 1-méthyl- β -D-lactoside, bien qu'il ne soit pas un antagoniste spécifique de la galectine-1, est considéré comme un compétiteur efficace des ligands naturels de la galectine-1 et est considéré comme un inhibiteur de référence de la galectine-1 (Tejler et al., 2006). *In vivo*, ce dérivé du lactose réduit de 35 à 40% le développement de métastases pulmonaires formées par les cellules de mélanome murin B16 (Oguchi et al., 1990). Des thiogalactosides et thiolactosides ont également été développés comme inhibiteurs spécifiques des galectines-1 et -3 (Delaine et al., 2008; Giguere et al., 2006) et présentent des effets anti-migratoires *in vitro* sur des cellules de cancer de la prostate (PC-3) et de cancer de poumon non à petites cellules (A549) (Delaine et al., 2008). Une autre approche consiste à sélectionner expérimentalement des peptides ou des anticorps ayant une forte affinité avec la galectine-1.

Des progrès importants ont été réalisés dans le développement de peptides ciblant notamment des molécules de la surface cellulaire et pouvant ainsi être utilisés en tant qu'outils thérapeutiques (Borghouts et al., 2005; Hamm, 2003). C'est ainsi que Thijssen et al. (2006) ont montré que la galectine-1 était un récepteur du peptide anti-angiogénique Anginex. Cependant, les mécanismes moléculaires par lesquels la galectine-1 exerce son activité à l'intérieur de la cellule sont moins bien caractérisés que ceux par lesquels elle exerce son activité extracellulaire : il est donc nettement moins aisé de mettre au point des inhibiteurs des fonctions intracellulaires de la galectine-1. Il était possible d'antagoniser partiellement l'activité intracellulaire de la galectine-1 à l'aide de siRNA spécifiques, et ce même en conditions expérimentales *in vivo*. En effet, l'administration d'un siRNA anti-galectine-1 *in vivo*, directement au niveau du troisième ventricule cérébral, permet d'augmenter significativement le bénéfice thérapeutique du témozolomide chez des souris immunodéficientes et porteuses de greffes orthotopiques de gliomes. Il s'agit maintenant de développer une formulation adéquate qui permettrait d'amener ce siRNA anti-galectine-1 en essais pré-cliniques réglementaires (Marie, 2008) (figure 15).

L'intérêt pratique de galectine-1 dans la maladie cancéreuse est constitué essentiellement par

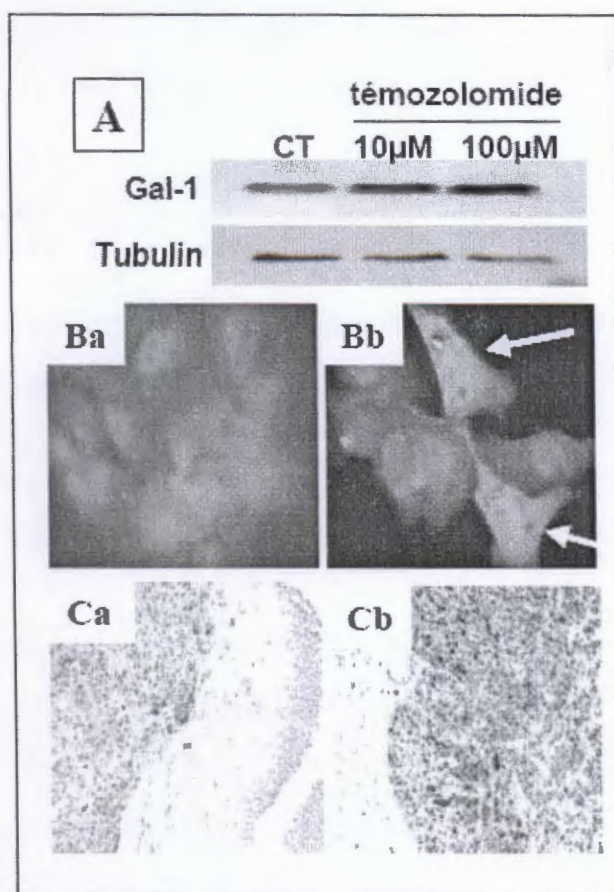


Figure 15. Analyse de l'expression de la galectine-1 dans les cellules tumorales gliales Hs683 après traitement au témozolomide (d'après Marie, 2008). **A** : Résultats obtenus par « *western blotting* » pour la galectine-1 dans des extraits protéiques totaux obtenus à partir de cellules Hs683 non traitées (CT) ou traitées pendant 72 heures avec 10µM et 100µM de témozolomide. **B** : Marquage en immunofluorescence de la galectine-1 dans les cellules Hs683 non traitées (**Ba**) ou traitées pendant 72 heures avec 10µM de témozolomide (**Bb**) (G:1000X). **C** : Marquage en immunohistochimie de la galectine-1 dans les tumeurs développées par les souris immunodéficientes greffées de façon orthotopique avec les cellules Hs683 et traitées (**Cb**) ou non (**Ca**) avec du témozolomide à raison de 40mg/kg injecté en intraveineuse 3 fois par semaine pendant 3 semaines consécutives (G:100X).

leur rôle de marqueur potentiel, diagnostique mais aussi pronostique (Nakamura, 1999). Des études concernant la thyroïde ont montré également que la galectine-1, paraissait offrir un intérêt dans le diagnostic des cancers. En effet, cette protéine, faiblement représentée dans la thyroïde saine, est fortement exprimée par les carcinomes folliculaires, anaplasiques et surtout papillaires. L'étude immunohistochimique des prélèvements obtenus par ponction de nodules thyroïdiens à l'aiguille fine pourrait donc permettre une orientation thérapeutique adaptée (Inohara et al, 1999).

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

جامعة خيججل

المكتبة

كلية العلوم الدقيقة و علوم الطبيعة و الحياة

استمارة الإعارة.....

بطاقة رقم: 22/07/05

الأسم و اللقب: Djamel Ghomri

عنوان الكتاب: La guerre en Algérie

رقم الجرد: DC 10/10

رقم التصنيف:

تاريخ الإعارة: 2022/06/05

تاريخ الإرجاع: 2022/06/27

توقيع العون:

توقيع المستفيد

[Signature]

[Signature]

Conclusion et conclusion

Les galectines appartiennent à la famille des lectines. Ce sont des glycoprotéines dépourvues d'activité enzymatique, de poids moléculaire variable, pouvant fixer spécifiquement des ligands oligosaccharidiques. Ces protéines sont exprimées chez de nombreuses espèces animales. Chez l'homme, 15 galectines ont été individualisées à ce jour (Thierry, 2000). Elles sont observées par de nombreux chercheurs, car elles sont attachées à plusieurs phénomènes biologiques comme la formation des organes, les métastases des tumeurs, la division et la mort des cellules. C'est pour ça qu'elles sont si intéressantes (Rabinovich et al., 2006).

En ce qui concerne la galectine-1, il s'agit d'une protéine surexprimée par de nombreux cancers; elle intervient dans de nombreux processus du développement tumoral incluant la tumorigenèse, la prolifération et la migration des cellules tumorales, leur dissémination métastatique, leur résistance à la radio- et la chimio-thérapie, leur échappement au système immunitaire ou encore l'angiogenèse. Le Mercier et al. (2008) ont contribué à la mise en évidence de ces effets, notamment dans les glioblastomes et les mélanomes (Le Mercier et al., 2008).

Comme décrit dans le chapitre 3, les tumeurs gliales sont particulièrement agressives d'un point de vue clinique. Le glioblastome, qui correspond au grade de malignité le plus élevé des gliomes, est associé à un pronostic très sombre car aucun patient atteint de ce cancer n'a pu être guéri à ce jour. Ces tumeurs envahissent de manière diffuse (par essaimage de cellules tumorales isolées) le parenchyme cérébral, ce qui empêche une résection chirurgicale complète de la tumeur. De plus, les cellules tumorales gliales d'origine astrocytaire sont souvent résistantes à l'apoptose et donc aux thérapies adjuvantes telles que la chimiothérapie et la radiothérapie. La galectine-1 est une petite protéine intervenant directement dans les processus migratoires des cellules gliales tumorales. Le Mercier, Maries et al. ont démontré la caractérisation des rôles biologiques que pourrait exercer la galectine-1 au sein des gliomes. Ils ont tout d'abord montré que la galectine-1 est impliquée dans la chimiorésistance des gliomes. En effet, ils ont démontré que la diminution du taux d'expression de la galectine-1, au moyen d'un siRNA au sein d'un modèle de gliome expérimental, permet d'augmenter le bénéfice thérapeutique du témozolomide *in vivo* sans toutefois induire d'apoptose, d'autophagie ou de perméabilisation de la membrane des lysosomes. Ils ont également montré que la diminution du taux d'expression de la galectine-1 au sein de ce modèle de gliome expérimental affecte les processus d'angiogenèse *in vivo* et de « vasculogenic mimicry » *in vitro*. Ils ont identifié la protéine ORP150 comme l'une des principales cibles de l'effet pro-angiogénique de la galectine-1, sachant que la

protéine ORP150 contrôle la maturation du facteur VEGF. Ils ont ensuite montré que le rôle de la galectine-1 dans la chimiorésistance des gliomes et dans l'angiogenèse est directement lié à l'implication de la galectine-1 dans le processus de réponse au stress du réticulum endoplasmique. Via ce processus, la galectine-1 modulerait l'expression d'un certain nombre de gènes tels que ATF3, DUSP5 et HERP, qui sont impliqués dans la chimiorésistance et des gènes tels que ORP150 et MDG1 qui sont impliqués dans l'angiogenèse. Enfin, ils ont également montré que la galectine-1 régule l'expression du gène BEX2 et que celui-ci joue un rôle important dans la biologie des gliomes, notamment dans les processus d'angiogenèse et de migration cellulaire. En conclusion, ils ont suggéré que l'étiquette « biomarqueur » pourrait être attribuée à la galectine-1 pour qualifier l'agressivité biologique des gliomes malins et que la galectine-1 pourrait représenter une nouvelle cible thérapeutique dans le combat contre les gliomes malins en général, et le glioblastome en particulier (Le Mercier et al., 2008).

Comme nous l'indiquons dans le chapitre 3, le mélanome parmi les cancers associés aux pronostics les plus sombres, et ce en raison de son taux de réponse très faible à la radiothérapie et à la chimiothérapie. Cette résistance à la radiothérapie et à la chimiothérapie provient essentiellement du fait que les cellules de mélanomes sont résistantes à l'apoptose, et que la radiothérapie ainsi que bon nombre d'agents chimiothérapeutiques induisent la mort des cellules cancéreuses en y induisant l'apoptose. L'équipe de Robert Kiss ont montré les rôles de la galectine-1 sur les comportements biologiques des cellules de mélanomes afin de voir s'il était possible de proposer la galectine-1 comme nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans le cas du mélanome. Diverse études expérimentales ont démontré que le fait de réduire le taux de migration de cellules cancéreuses résistantes à l'apoptose conférait à celle-ci une sensibilité accrue aux agents pro-apoptotique. La galectine-1 semble également conférer aux cellules de mélanomes un certain degré de résistance aux agressions chimiothérapeutiques. Cette fois, le fait de diminuer le taux d'expression de la galectine-1 au sein de cellules du mélanome murin expérimental B16F10 (qui exprime des quantités importantes de galectine-1) renforce l'effet thérapeutique du témozolomide qui est molécule cytotoxique. Cet effet semble survenir, tout au moins partiellement, suite à une diminution du taux d'expression de la protéine Hsp160 (suite à la diminution du taux d'expression de la galectine-1), avec pour conséquence une augmentation de la mort cellulaire par perméabilisation de la membrane des lysosomes. Ils ont proposé une nouvelle approche thérapeutique pour combattre les mélanomes en

faisant appel à la technique des petites ARN interférants (siRNA), dirigés dans le cas présent contre la galectine-1 (Lahm et al., 2004).

En outre, la galectine-1 pourrait s'avérer être une cible intéressante dans de telles stratégies antiangiogéniques, notamment au niveau des gliomes malins. Le rôle pro-angiogénique de la galectine-1 a été suggéré depuis plus d'une décennie par le groupe de Vincent Castronovo. Dans cette étude, il a été montré que la galectine-1 est exprimée par les capillaires infiltrant le tissu tumoral dans les cancers de la prostate alors que les cellules endothéliales du tissu normal n'exprimaient que rarement la galectine-1 (Clausse et al., 1999). C'est le groupe d'Arjan Griffioen qui a démontré le rôle pro-angiogénique de la galectine-1. Ces chercheurs ont montré que le traitement de cellules endothéliales actives avec des oligonucléotides antisens spécifiques de la galectine-1 ou avec un anticorps dirigé contre la galectine-1 induit une inhibition de la prolifération et de la migration de ces cellules endothéliales (Thijssen et al., 2006).

L'élucidation des mécanismes moléculaires impliqués dans les fonctions de la galectine-1 ouvrira de nouvelles perspectives dans la recherche biomédicale, le diagnostic des maladies, le pronostic et la thérapie clinique. Au niveau du diagnostic des maladies, Lutomski et al. (1997) ont signalé la présence d'auto-anticorps contre la galectine-1 dans le sérum des patients atteints des troubles neurologiques. En outre, l'expression aberrante des galectines à la surface des cellules tumorales semble être le signe d'un moins bon pronostic (Bresalier et al., 1998).

Au niveau du traitement clinique, les recherches futures devraient se concentrer sur l'identification de nouvelles stratégies pour le traitement des maladies auto-immunes, les processus inflammatoires, des réactions allergiques et la tumeur se répandre en utilisant les galectines ou les antagonistes des galectines. Tout d'abord, la possibilité de régler le seuil apoptotique des cellules T autoréactives utilisant la galectine-1 serait bénéfique à l'auto-immunité. Enfin, les anticorps neutralisants ou oligonucléotides antisens visant à inhiber l'expression de galectines-1 et -3 serait susceptible de réduire le potentiel métastatique des cellules tumorales (Thierry, 2000).

Enfin, la réponse tient du rôle clé que ces protéines tiennent dans une diversité de processus biologiques, essentiels à l'organisme ainsi que pathologiques, et de l'impact inestimable qu'aurait leur inhibition, leur identification et leur quantification sur la médecine moderne. Au coeur même de cet

engouement se trouve la lutte contre le cancer. En effet, nombre d'études montre l'implication des galectines dans les processus d'initiation tumorale, d'apoptose, d'angiogénèse et de métastase tumorale. Outre leur rôle incontestable dans le cancer, les galectines sont essentielles à la communication cellulaire, et suscitent un intérêt croissant pour leur implication dans le système immunitaire et inflammatoire. Elles participeraient même à la stabilisation du VIH-1 lors de son attachement aux cellules hôtes. Les travaux de chimistes du monde entier ont été entrepris afin de synthétiser des inhibiteurs sélectifs aux galectines, ayant un potentiel thérapeutique et pouvant aider à comprendre davantage leur participation aux processus biologiques. De plus, le besoin pressant d'acquérir des méthodes simples et efficaces à la détection et à la quantification des différentes galectines dans les tissus de l'organisme ainsi qu'au niveau cellulaire a initié un rassemblement d'efforts considérable.

Références bibliographiques

- Adams L., Scott G. K. and Weinberg C. S. Biphasic modulation of cell growth by recombinant human galectin-1. (1996) *Biochim Biophys Acta.*, 1312: 137-144.
- Ahmed H., Bianchet M. A., Amzel L. M., Hirabayashi J., Kasai K., Giga-Hama Y., Tohda H. and Vasta G. R. Novel carbohydrate specificity of the 16-kDa galectin from *Caenorhabditis elegans*: binding to blood group precursor oligosaccharides (type 1, type 2, Talpha, and Tbeta) and gangliosides. (2002) *Glycobiology*, 12: 451-461.
- Ahmed H., Fink N. E., Pohl J., and Vasta G. R. Galectin-1 from bovine spleen: biochemical characterization, carbohydrate specificity and tissue-specific isoform profiles. (1996) *J. Biochem.*, 120: 1007-1019.
- Ahmad N., Gabius H. J., Sabesan S., Oscarson S. and Brewer C. F. Thermodynamic binding studies of bivalent oligosaccharides to galectin-1, galectin-3 and the carbohydrate recognition domain of galectin-3. (2004) *Glycobiology*, 14: 817-825.
- Akazawa C., Nakamura Y., Sango K., Horie H. and Kohsaka S. Distribution of the galectin-1 mRNA in the rat nervous system: its transient upregulation in rat facial motor neurons after facial nerve axotomy. (2004) *Neuroscience*, 125: 171-178.
- Amano M., Galvan M., He J. and Baum L. G. The ST6Gal I sialyltransferase selectively modifies N-glycans on CD45 to negatively regulate galectin-1-induced CD45 clustering, phosphatase modulation, and T cell death. (2003) *J. Biol Chem.*, 278: 7469-75.
- Barondes S. H., Castronovo V., Cooper D. N, Cummings R. D, Drickamer K., Feizi T., Gitt, M. A, Hirabayashi J., Hughes C., Kasai K., and others. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. (1994) *Cell*, 76: 597-598.
- Baum L. G, Pang M., Perillo N. L., Wu T., Delegeane A., Uittenbogaart C. H., Fukuda M. and Seilhamer, JJ Human thymic epithelial cells express an endogenous lectin, galectin-1, which binds to core 2 O-glycans on thymocytes and T lymphoblastoid cells. (1995) *J. Exp. Exp. Med.*, 181: 877-887.
- Berberat po, Fvien H., Wang L, Zhu Z, BleyT, Frigeri L, Zimmermann A. and Buchler MW. Comparative analysis of galectins in primary tumors and Tumor metastasis in human pancreatic cancer. (2001) *J. histochem cytochem.*, 49: 539-49.
- Blaser C., Kaufmann M., Muller C., Zimmermann C., Wells V., Mallucci L. and Pircher H. Beta-galactoside-binding protein secreted by activated T cells inhibits antigen-induced proliferation of T cells. (1998) *Eur. J. Immunol.* , 28 : 2311-2319.
- Boelens J., Lust S., Offner F., Bracke M. E. and Vanhoecke B. W. Review. The endoplasmic reticulum: a target for new anticancer drugs. (2007) *In Vivo*, 21: 215-226.
- Borghouts C., Kunz C., Groner B. Current strategies for the development of peptide-based anti-cancer therapeutics.(2005) *J. Pept. Sci.*, 11: 713-726.
- Bovolenta, P., Liem, R. K, and Mason, C. A. Development of cerebellar astroglia: transitions in form and cytoskeletal content. (1984) *Dev. Biol.*, 102: 248-259.
- Brahimi-Horn M. C., Chiche J. and Pouyssegur J. Hypoxia and cancer. (2007) *J. Mol Med.*, 85: 1301-1307.
- Bresalier R. S., Mazurek N., Stenberg L. R., Byrd J., Yunker C. K., Nangia-Makker P. and Raz A. (1998) *Gastroenterology*, 115 : 287.
- Brewer C. F. (2004) *Glycoconjugate J.*,19,45.
- Bruford E. A, Lush M. J, Wright M. W., Sneddon T. P., Povey S. and Birney E. A resource for the human genome. (2008) *Nucleic Acids Res.*, 36: 445-8.
- Butler G. S., Dean R. A., Tam E. M., et al. Pharmacoproteomics of a metalloproteinase hydroxamate inhibitor in breast cancer cells: dynamics of membrane type 1 matrix metalloproteinase-mediated membrane protein shedding. (2008) *Mol Cell Biol.*, 28: 4896-914.
- Califice S., Castronovo V. and Van den Brùle F. (2004) *Int. J. Oncol.*, 25: 983-992.

- Camby I., Belot N., Rorive S., Lefranc F., Maurage C. A., Lahm H., Kaltner H., Hadari Y., Ruchoux M. M., Brotchi J., Zick Y., Salmon I., Gabius H. J. and Kiss R. Galectins are differentially expressed in supratentorial pilocytic astrocytomas, astrocytomas, anaplastic astrocytomas and glioblastomas, and significantly modulate tumor astrocyte migration. (2001) *Brain Pathol.*, 11: 12-26.
- Camby I., Belot N., Lefranc F., Sadeghi N., Launoit Y., Kaltner H., Musette S., Darro F., Danguy A., Salmon I., Gabius H. J. and Kiss R. Galectin-1 modulates human glioblastoma cell migration into the brain through modifications to the actin cytoskeleton and levels of expression of small GTPases. (2002) *J. Neuropathol Exp Neurol.*, 61: 585-596.
- Camby I., Le Mercier M., Lefranc F. and Kiss R. Galectin-1: a small protein with major functions. (2006) *Glycobiology*, 16: 137R-157R.
- Camby I., Le Mercier M., Mathieu V., Ingrassia L., Lefranc F. and Kiss R. Galectin-1 as potential therapeutic target for cancer progression. (2008) *Drugs of the Future*, 33.
- Camby I., Decaestecker C., Lefranc F., Kaltner H., Gabius H. J. and Kiss R. Galectin-1 knocking down in human U87 glioblastoma cells alters their gene expression pattern. (2005) *Biochem Biophys Res Commun*, 335: 27-35.
- Case D., Irwin D., Ivester C., Harral J., Morris K., Imamura M., Roedersheimer M., Patterson A., Carr M., Hagen M., Saavedra M., Crossno J., Young K. A., Dempsey E. C., Poirier F., West J. and Majka S. Mice deficient in galectin-1 exhibit attenuated physiological responses to chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. (2007) *Am J. Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 292: L154-164.
- Chiesa M. E., Alberti A. F., Mordoh, J. Fink and N. E. Eola. Galectin-1 receptors in different cell types. Galectin-1 receptors in different cell types. (2005) *J. Biomed. Sci.*, 12: 13-29.
- Cleves A. E., Cooper D. N., Barondes S. H. and Kelly R. B. A new pathway for protein export in *Saccharomyces cerevisiae*. (1996) *Journal of Cell Biology*, 133: 1017-1026.
- Clausse N., Van den Brule F., Waltregny D., Garnier F. and Castronovo V. Galectin-1 expression in prostate tumor-associated capillary endothelial cells is increased by prostate carcinoma cells and modulates heterotypic cell-cell adhesion. (1999) *Angiogenesis*, 3: 317-325.
- Cohen J. J., Duke R. C., Fadok V. A. and Sellins K. S. Apoptosis and programmed cell death in immunity. (1992) *Annual Review of Immunology*, 10: 267-293.
- Choi J. H., Chun K. H., Raz A. and Lotan R. (2004) *Cancer Biol. Ther.*, 3: 447-452.
- Chung J. C., Oh M. J., Choi S. H. et al. Proteomic analysis to identify biomarker proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma. (2008) *ANZ J Surg.*, 78: 245-51.
- Colnot C., Ripoche M. A., Fowles D., Cannon V., Scaeron F., Cooper D. N. W. and Poirier F. The role of galectins in mouse development. (1997) *Trends Glycosc Glycotechnol.*, 9: 31-40.
- Cooper D. N. W. and Barondes S. H. Evidence for export of a muscle lectin from cytosol to extracellular matrix and for novel secretory mechanism. (1990) *Journal of Cell Biology.*, 110: 1681-1691.
- Crocker P. R. Siglecs: sialic-acid-binding immunoglobulin-like lectins in cell-cell interactions and signalling. (2002) *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 12: 609-615.
- Danguy A., Camby I. and Kiss R. Galectins and cancer. (2002) *Biochim Biophys Acta.*, 1572 : 285-293 .
- Daroqui C. M., Ilarregui J. M., Rubinstein N. et al. Regulation of galectin-1 expression by transforming growth factor beta1 in metastatic mammary adenocarcinoma cells: implications for tumor-immune escape. (2007) *Cancer Immunol Immunother*, 56: 491-9.
- Daunn G. P., Old L. J., and Schreiber R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. (2004) *Immunity* 21: 137-148.
- Davidson P. (2002) *Glycobiology*, 12: 329-337.

- Delaine T., Cumpstey I., Ingrassia L., Le Mercier M., Okechukwu P., Leffler H., Kiss R. and Nilsson U. J. Galectin-inhibitory thiodigalactoside ester derivatives have antimigratory effects in cultured lung and prostate cancer cells. (2008) *J. Med Chem.*, 51: 8109-8114.
- Demetriou M., Granovsky M., Quaggin S. and Dennis J. W. Negative regulation of T-cell activation and autoimmunity by Mgat5 N-glycosylation. (2001) *Nature*, 409: 733-9.
- Denis Giguère. synthèse de glycomimétiques inhibiteurs sélectifs des galectines. (2006), 214,1.
- Desrues B., Brichory F., Léna H., Bourguet P., Delaval P., Toujas L. and Dazord L. Treatment for human lung carcinoma xenografts with association of ¹³¹I-labelled monoclonal antibody Po66 and doxorubicin. (1996) *Cancer Immunol Immunother*, 43: 69-74.
- Detin L., Rubinstein N., Aoki A., Rabinovich G. A. and Maldonado C. A. Regulated expression and ultrastructural localization of galectin-1, a proapoptotic β -galactoside-binding lectin, during spermatogenesis in rat testis. (2003) *Biol. Reprod.*, 68: 51-59.
- Dodd R. B., Drickamer K. *Glycobiology*, 2001, 71-79.
- Drickamer, K. C-type lectin-like domains. (1999) *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 9: 585-590.
- Drickamer K. (1988) *J. Biol. Chem.*, 263: 9557-9560.
- Dyer K. D., Handen J. S., Rosenberg H. F. The genomic structure of the human Charcot-Leyden crystal protein gene is analogous to those of the galectin genes. (1997) *Genomics*, 40: 217-21.
- Elad-Sfadia G., Haklai R., Ballan E. and Kloog Y. (2004) *J. Biol. Chem.*, 279: 34922-34930.
- Elad-Sfadia G., Haklai R., Ballan E., Gabius H. J. and Kloog Y. Galectin-1 augments Ras activation and diverts Ras signals to Raf-1 at the expense of phosphoinositide 3-kinase. (2002) *J. Biol Chem.*, 277: 37169-37175.
- Ellerhorst J., Troncoso P., Xu Xc, Lee J. and Lotan R. Galectin-1 and galectin-3 expression in human prostate tissue and prostate cancer. (1999) *urol res.*, 27: 362-7.
- Ellerhorst J., Nguyen T., Cooper D. N., Lotan D. and Lotan R. Differential expression of endogenous galectin-1 and galectin-3 in human prostate cancer cell lines and effects of overexpressing galectin-1 on cell phenotype. (1999) *Int J Oncol.*, 14 : 217-224
- Elola M. T., Wolfenstein-Todel C., Troncoso M. F., Vasta G. R. and Rabinovich G. A. Galectins: matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion, migration and survival. (2007) *Cell Mol Life Sci.*, 64: 1679-1700.
- Fautsch M. P., Silva A. O. and Johnson D. H. Carbohydrate binding proteins galectin-1 and galectin-3 in human trabecular meshwork. (2003) *Exp. Eye Res.*, 77: 11-16.
- Gabius H. J. (1997) *Eur. J. Biochem.*, 243, 543.
- Gajewski T. F, Meng Y. and Harlin H. Immune suppression in the tumor microenvironment. (2006) *J. Immunother*, 29: 233-240.
- Galvan M., Tsuboi S., Fukuda M. and Baum L. G. Expression of a specific glycosyltransferase enzyme regulates T cell death mediated by galectin-1. (2000) *J. Biol Chem.*, 275 : 16730-7.
- Gauthier, L., Rossi, B., Roux, F., Termine, E. and Schiff, C. Galectin-1 is a stromal cell ligand of the pre-B cell receptor (BCR) implicated in synapse formation between pre-B and stromal cells and in pre-BCR triggering. (2002) *Proc Natl Acad Sci*, 99: 13014-9.
- Gauthier L., Rossi B., Schiff C. La galectine-1 est un ligand du récepteur des lymphocytes pré-B. (2003) *Médecine Science*, 19: 144-146.
- Giguere D., Sato S., St-Pierre C., Sirois S., Roy R. Aryl O- and S-galactosides and lactosides as specific inhibitors of human galectins-1 and -3: role of electrostatic potential at O-3. (2006) *Bioorg Med Chem Lett.*, 16: 1668-1672.

Références bibliographiques

- Gitt M., Colnot C., Poirier F., Nani J. K., Barondes S. H. and Leffler H. Galectin-4 and galectin-6 are two closely related lectins expressed in mouse gastrointestinal tract. (1998) *J. Biol Chem.*, 273: 2954-60.
- Gitt M. A., Jordan E. T., and Leffler H. Galectin-2, galectins-5 and -9, and galectins-4 and -6. (1997) *Trends Glycosc Glycotechnol*, 9: 87-93.
- Glinsky V. V., Glinsky G. V., Rittenhouse-Olson K., Huflejt M. E., Glinskii O. V., Deutscher S. L. and Quin T. P. (2001) *Cancer Res.*, 61: 4851-4857.
- Glinsky V. V., Huflejt M. E., Glinsky G.V. et al. Effects of Thomsen-Friedenreich antigen-specific peptide P-30 on betagalactoside- mediated homotypic aggregation and adhesion to the endothelium of MDA-MB-435 human breast carcinoma cells. (2000) *Cancer Res.*, 60: 2584-8.
- Grassadonia A., Tinari N., Iurisci I., Piccolo E., Cumashi A., Innominato P., D'Egidio M., Natoli C., Piantelli M., and Iacobelli S.(2004) *Glycoconj. J.*, 19: 551-556.
- Hamm C. W. Anti-integrin therapy. (2003) *Annu Rev Med.*, 54: 425-435.
- Harris A. L. Hypoxia-a key regulatory factor in tumour growth. (2002) *Nat Rev Cancer* . 2: 38-47.
- He J. and Baum L. G. Presentation of galectin-1 by extracellular matrix triggers T cell death. (2004) *J Biol Chem.*, 279: 4705-4712.
- Hirashima M., Kashio Y., Nishi N., Yamauchi A., Imaizumi T. A., Kageshita T., Saita N. and Nakamura T. (2004) *Glycoconj.J.*, 19: 593-600.
- Hittelet A., Legendre H., Nagy N., Bronckart Y., Pector J. C., Salmon I., Yeaton P., Gabius H.J., Kiss R. and Camby I. Upregulation of galectins-1 and -3 in human colon cancer and their role in regulating cell migration. (2003) *Int.J.Cancer*, 103: 370-379.
- Horie H. and Kadoya T. Identification of oxidized galectin-1 as a factor regulating initial repair after axotomy in peripheral nerves. (2000) *Neurosci. Res.*, 38: 131-137.
- Hughes R. C. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins. (1999) *Biochim Biophys Acta*; 1473: 172-185.
- Hughes R. C. (2001) *Biochim.*, 83: 667.
- Hughes, R C. (2004) *Glycoconj. J.*, 19: 621-629.
- Honjo Y., Nangia-Makker P., Inohara R. and Raz A. (2001) *Clin. Cancer Res.*, 7: 661-668.
- Houzelstein D., Goncalves I. R., Fadden A. J., Sidhu S. S., Cooper D. N., Drickamer K., Leffler H. and Poirier F. Phylogenetic analysis of the vertebrate galectin family. (2004) *Mol Biol Evol.*, 21: 1177-1187.
- Hoyer K. K. et al. (2004) *Am. J. Pathol.*, 164: 893-902.
- Hsu D. K. and Liu F. T. (2004) *Glycoconjugate. J.*, 19: 507.
- Imai K., Ichibangase T., Saitoh R., et al. A proteomics study on human breast cancer cell lines by fluorogenic derivatization- liquid chromatography/tandem mass spectrometry. (2008) *Biomed Chromatogr*; 22: 1304-14.
- Ingrassia L., Camby I., Lefranc F., Mathieu V., Nshimyumukizal P., Darrol F. and Kiss,R. (2006) *Curr. Med. Chem.*, 13: 3513-3527.
- Inohara H, Honjo Y, Yoshii T, Akahani S, Yoshida J, Hattori K, et al. Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms. (1999) *Cancer*; 85 : 2475-84.
- Ion G., Fajka-Boja R., Kovacs F., Szebeni G., Gombos I., Czibula A., Matko J. and Monostori E. Acid sphingomyelinase mediated release of ceramide is essential to trigger the mitochondrial pathway of apoptosis by galectin-1.(2006) *Cell Signal*, 18: 1887-1896.

Références bibliographiques

- Jung E. J., Moon H. G., Cho B. I., et al. Galectin-1 expression in cancer-associated stromal cells correlates tumor invasiveness and tumor progression in breast cancer. (2007) *Int. J. Cancer*, 120: 2331-8.
- Jung T. Y., Jung S., Ryu H. H., Jeong Y. I., Jin Y. H., Jin S. G., Kim I. Y., Kang S. S., Kim H. S. Role of galectin-1 in migration and invasion of human glioblastoma multiforme cell lines. (2008) *J. Neurosurg*, 109: 273-284.
- Kim R., Emi M., Tanabe K. and Murakami S. Role of the unfolded protein response in cell death. (2006) *Apoptosis*, 11: 5-13.
- Kocourek J., and Horejsi V. Defining a lectin. (1981) *Nature*, 290: 188.
- Kondoh N., Hada A., Ryo A. et al. Activation of Galectin-1 gene in human hepatocellular carcinoma involves methylationsensitive complex formations at the transcriptional upstream and downstream elements. (2003) *Int. J. Oncol.*, 23: 1575-83.
- Koong A. C., Chauhan V., Romero-Ramirez L. Targeting XBP-1 as a novel anticancer strategy. (2006) *Cancer Biol. Ther.*, 5: 756-759.
- Koumenis C. ER stress, hypoxia tolerance and tumor progression. (2006) *Curr Mol Med*, 6: 55-69.
- Kreunin P., Yoo C., Urquidí V. et al. Proteomic profiling identifies breast tumor metastasis-associated factors in an isogenic model. *Proteomics*. (2007) 7: 299-312.
- Kroemer G. and Jäättelä M. Lysosomes and autophagy in cell death control. (2005) *Nat Rev Cancer*, 5: 886- 897.
- Lahm H., Andre S., Hoeflich A., Kaltner H., Siebert H. C., Sordat B., Von der Lieth C. W., Wolf E. and Gabius H. J. Tumor galectinology: insights into the complex network of a family of endogenous lectins. (2004) *Glycoconj J*; 20 : 227-238 .
- Lahm H., Andre S., Hoeflich A., Fischer J. R., Sordat B., Kaltner H., Wolf E. and Gabius H. J. Comprehensive galectin fingerprinting in a panel of 61 human tumor cell lines by RT-PCR and its implications for diagnostic and therapeutic procedures. (2001) *J. Cancer Res Clin Oncol.*, 127: 375-386.
- Le Q. T., Shi G., Cao H., Nelson D. W., Wang Y., Chen E. Y., Zhao S., Kong C., Richardson D., O'Byrne K. J., Giaccia A. J. and Koong A. C. Galectin-1: a link between tumor hypoxia and tumor immune privilege. (2005) *J. Clin Oncol.*, 23: 8932-8941.
- Le Mercier M., Mathieu V., Haibe-Kains B., Bontempi G., Mijatovic T., Decaestecker C., Kiss R., Lefranc F. Knocking down galectin 1 in human hs683 glioblastoma cells impairs both angiogenesis and endoplasmic reticulum stress responses. (2008) *J. Neuropathol Exp. Neurol.*, 67: 456-469.
- Lee M. Y. and Han H. J. Galectin-1 upregulates glucose transporter-1 expression level via protein kinase C, phosphoinositol-3 kinase, and mammalian target of rapamycin pathways in mouse embryonic stem cells. (2008) *Int. J Biochem. Cell Biol.*, 40: 2421-2430.
- Leffler H., Carlsson S., Hedlund M., Qian Y., and Poirier F. Introduction to galectins. (2004) *Glycoconj J.*, 19: 433-440.
- Liu F. T. and Rabinovich G. A. Galectins as modulators of tumour progression. (2005) *Nat Rev Cancer*, 5: 29-41
- Lill F.T. (2005) *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 136: 385.
- Liu F. T., Patterson R. J. and Wang J. L. (2002) *Biochim. Biophys. Acta.*, 1572: 263-273.
- Lopez-Lucendo M. F., Solis D., Andre S., Hirabayashi J., Kasai K., Kaltner H., Gabius H. J., and Romero A. Growth-regulatory human galectin-1: crystallographic characterisation of the structural changes induced by single-site mutations and their impact on the thermodynamics of ligand binding.(2004) *J. Mol Biol.*, 343: 957-970.
- Ma Y., Hendershot L. M. The role of the unfolded protein response in tumour development: friend or foe? (2004) *Nat Rev Cancer*, 4: 966-977.

Références bibliographiques

- Malik R. K., Ghurye R. R., Lawrence-Watt D. J., Stewart H. J., Malik R. K., Ghurye R. R., Watt-Laurent D. J., Stewart H. J. Galectin-1 stimulates monocyte chemotaxis via the p44/42 MAP kinase pathway and a pertussis toxin-sensitive pathway. (2009) *12*: 1402-7.
- Maizel A., Tassetto M., Filhol O., Cochet C., Prochiantz A. and Joliot A. (2002) *Development*, 129: 3545-3553.
- Mann M. J., Hendershot L. M. UPR activation alters chemosensitivity of tumor cells. (2006) *Cancer Biol Ther.*, 5: 736-740.
- Marcelo Dias-Baruffi, Sean R. Shuh-Chyung Song, Connie M. Arthur, Moonjae Cho, Lilian C. Rodrigues, Marlise AB Montes, Marcos A. Rossi, Judith A. James, Rodger P. McEver and Richard D. Differential expression of immunomodulatory galectin-1 in peripheral leukocytes and adult tissues and its cytosolic organization in striated muscle. (2010), 20: 507-520.
- Marcelo J., Perone, Suzanne Bertera, William J., Shufesk, Sherrie J., Divito, Angela Montecalvo, Alicia R., Mather Adriana T., Larregina, Mabel Pang, Nilufer Seth, Kai W., Wucherpfennig, Massimo Trucco, Linda G., Baum and Adrian Morelli E. Suppression of Autoimmune Diabetes by Soluble Galectin-1.(2009) *J. Immunology*, 182: 2641 - 2653.
- Marcelo J. Perone, Suzanne Bertera, Zakaria S. Tawadrous, William J. Shufesky, Jon D. Piganelli, Linda G. Baum, Massimo Trucco and Adrian E. Morelli. Dendritic Cells Expressing Transgenic Galectin-1 Delay Onset of Autoimmune Diabetes in Mice. (2006) *The Journal of Immunology*, 177: 5278-5289.
- Maris C., Rorive S., Sandras F., D'Haene N., Sadeghi N., Bieche I., Vidaud M., Decaestecker C., Salmon I. Tenascin-C expression relates to clinicopathological features in pilocytic and diffuse astrocytomas. (2008) *Neuropathol Appl. Neurobiol*, 34: 316-329.
- Matarrese P., Tinari A., Mormone E., Bianco G. A., Toscano M. A., Ascione B., Rabinovich G. A. and Malorni W. Galectin-1 sensitizes resting human T lymphocytes to Fas (CD95)-mediated cell death via mitochondrial hyperpolarization, budding, and fission.(2005) *J. Biol Chem.*, 280: 6969-6985.
- Ming G. L., Wong S. T., Henley J., Yuan X. B., Song H. J., Spitzer N. C. and Poo M. M. Adaptation in the chemotactic guidance of nerve growth cones. (2002) *Nature*, 417: 411-418.
- Mody R., Joshi S. and Chaney W. Use of lectins as diagnostic and therapeutic tools for cancer. (1995) *J. Pharmacol Toxicol Methods*, 33: 1-10.
- Moiseeva E. P., Spring E. L., Baron J. H., and Bono D. P. Galectin-1 modulates attachment, spreading and migration of cultured vascular smooth muscle cells via interactions with cellular receptors and components of extracellular matrix. (1999) *J. Vasc Res.*, 36: 47-58.
- Moiseeva E. P., Williams B., Goodall A. H. and Samani N. J. Galectin-1 interacts with $\beta 1$ -subunit of integrin. (2003) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 310: 1010-1016.
- Na K. Y., Woo S. K., Lee S. D. and Kwon H. M. Silencing of TonEBP/NFAT5 transcriptional activator by RNA interference. (2003) *J. Am Soc Nephrol.*, 14: 283-288.
- Nagy N., Legendre H., Engels O., Andre S., Kaltner, Wasano K., Zick Y., Pector J. C., Decaestecker C., Gabius H. J., Salmon I. and Kiss R. Refined prognostic evaluation in colon carcinoma using immunohistochemical galectin fingerprinting. (2003) *Cancer*; 97: 1849-1858.
- Nakahara S., Oka N. and Raz A. (2005) *Apoptosis. J.*, 267-275.
- Nakamura M., Inufusa H., Adachi T., Aga M., Kurimoto M., Nakatani Y. *et al.* Involvement of galectin-3 expression in colorectal cancer progression and metastasis. (1999) *Int. J. Oncol.*, 15 : 143-8.
- Nickel W. Unconventional secretory routes: direct protein export across the plasma membrane of mammalian cells. (2005) *Traffic*, 6: 607-614.
- Nylandsted J., Gyrd-Hansen M., Danielewicz A., Fehrenbacher N., Lademann U., Hoyer-Hansen M., Weber E., Multhoff G., Rohde M. and Jaattela M. Heat shock protein 70 promotes cell survival by inhibiting lysosomal membrane permeabilization. (2004) *J. Exp. Med.*, 200: 425-435.

- Ochieng J., Furtak V. and Lukyanov P. (2004) *Glycoconj. J.*, 19: 527-535.
- Offner H., Celnik B., Bringman T. S., Casentini G., Borocz D., Nedwin G. E. *et al.* Recombinant human beta-galactoside binding protein suppresses clinical and histological signs of experimental auto-immune encephalomyelitis. (1999) *J. Neuroimmunol.*, 28: 177-84.
- Oguchi H., Toyokuni T., Dean B., Ito H., Otsuji E., Jones V. L., Sadozai K. K. and Hakomori S. Effect of lactose derivatives on metastatic potential of B16 melanoma cells. (1990) *Cancer Commun.*, 2: 311-316.
- Ozawa K., Tsukamoto Y., Hori O., Kitao Y., Yanagi H., Stern D. M. and Ogawa S. Regulation of tumor angiogenesis by oxygen-regulated protein 150, an inducible endoplasmic reticulum chaperone. (2001) *Cancer Res.*, 61: 4206-4213.
- Pace K. E., Lee C., Stewart P. L. and Baum L. G. Restricted receptor segregation into membrane microdomains occurs on human T cells during apoptosis induced by galectin-1. (1999) *J. Immunol.*, 163: 3801-3811.
- Park J. W., Voss P. G., Grabski S., Wang J. L. and Patterson R. J. Association of galectin-1 and galectin-3 with Gemin4 in complexes containing the SMN protein. (2001) *Nucleic Acids Res.*, 29: 3595-3602.
- Patterson R. J., Wang W., and Wang J. L. Understanding the biochemical activities of galectin-1 and galectin-3 in the nucleus. (2004) *Glycoconj J.*, 19: 499-506.
- Paz A., Haklai R., Elad-Sfadia G., Ballan E. and Kloog Y. Galectin-1 binds oncogenic H-Ras to mediate Ras membrane anchorage and cell transformation. (2001) *Oncogene*, 20: 7486-7493.
- Perillo N. L., Marcus M. E. and Baum L.G. (1998) *Mol. Med.*, 1: 6- 402.
- Perillo N. L., Uittenbogaart C. H., Nguyen J. T. and Baum L. G. Galectin-1, an endogenous lectin produced by thymic cells, induces apoptosis of human thymocytes. (1997) *J. Exp. Med.*, 185: 1851-1858.
- Perillo N. L., Pace K. E., Seilhamer J. J., and Baum L. G. Apoptosis of T cells mediated by galectin-1. (1995) *Nature*, 378: 736-739.
- Pfeifer K., Haasemann M., Gamulin V., Bretting H., Fahrenholz F. and Muller W. E. (1993) *Glycobiology*, 3: 179.
- Poirier F. (2002) *Biochem. Soc. Symp.*, 69: 95-103.
- Poo M. M. Neurotrophins as synaptic modulators. (2001) *Nat. Rev. Neurosci.*, 2: 24-32.
- Prior I. A., Muncke C., Parton R. G. and Hancock J. F. Direct visualization of Ras proteins in spatially distinct cell surface microdomains. (2003) *J. Cell Biol.*, 160: 165-170.
- Pyrko P., Schonthal A. H., Hofman F. M., Chen T. C. and Lee A. S. The unfolded protein response regulator GRP78/BiP as a novel target for increasing chemosensitivity in malignant gliomas. (2007) *Cancer Res.*, 67: 9809-9816.
- Rabinovich G. A., Ariel A., Hershkoviz R., Hirabayashi J., Kasai K. I. and Lider O. Specific inhibition of T-cell adhesion to extracellular matrix and proinflammatory cytokine secretion by human recombinant galectin-1. (1999) *Immunology.*, 97: 100-106.
- Rabinovich G. A., Alonso C. R., Sotomayor C. E., Durand S., Bocco J. L. and Riera C. M. Molecular mechanisms implicated in galectin-1-induced apoptosis: activation of the AP-1 transcription factor and downregulation of Bcl-2. (2000) *Cell Death Differ.*, 7: 747-753.
- Rabinovitch G., Toscano M. A., Ilarregui M. and Rubinstein N. (2004) *Glycoconj.*, 19: 565-573.
- Rabinovitch G. A. Galectin-1 as a potential cancer target. (2005) *Br. J. Cancer*, 92: 1188-1192.
- Rabinovich G. A., Cumashi A., Bianco G. A., Ciavardelli D., Iurisci I., D'Egidio M., Piccolo E., Tinari N., Nifantiev N. and Iacobelli S. Synthetic lactulose amines: novel class of anticancer agents that induce tumor-cell apoptosis and inhibit galectin-mediated homotypic cell aggregation and endothelial cell morphogenesis. (2006) *Glycobiology*, 16: 210-220.

Références bibliographiques

- Rappl G., Abken H., Muche J. M., Sterry W., Tilgen W., Andre S., Kaltner H., Ugurel S., Gabius H. J. and Reinhold U. CD4+CD7- leukemic T cells from patients with Sezary syndrome are protected from galectin-1-triggered T cell death. (2002) *Leukemia*, 16: 840-845.
- Raz A., Carmi P., Raz T., Hogan V., Mohamed A. and Wolman S. R. *Cancer Res.*, 61: 2173-2178
- Rorive S., Belot N., Decaestecker C., Lefranc F., Gordower L., Micik S., Maurage C. A., Kaltner H., Ruchoux M. M., Danguy A., Gabius H. J., Salmon I., Kiss R. and Camby I. Galectin-1 is highly expressed in human gliomas with relevance for modulation of invasion of tumor astrocytes into the brain parenchyma. (2001) *Glia*, 33: 241-255.
- Rotblat B., Niv H., Andre S., Kaltner H., Gabius H. J., and Kloog Y. Galectin-1(L11A) predicted from a computed galectin-1 farnesyl-binding pocket selectively inhibits Ras-GTP. (2004) *Cancer Res.*, 64: 3112-3118.
- Rubinstein N., Alvarez M., Zwirner N. W., Toscano M. A., Ilarregui J. M., Bravo A., Mordoh J., Fainboim L., Podhajcer O. L. and Rabinovich G. A. Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell mediated rejection; A potential mechanism of tumor-immune privilege. (2004) *Cancer Cell*, 5: 241-251.
- Santen R. J., Lynch A. R., Neal L. R. *et al.* Farnesylthiosalicylic acid: inhibition of proliferation and enhancement of apoptosis of hormone-dependent breast cancer cells. (2006) *Anticancer Drugs*, 17: 33-40.
- Sasaki T., Hirabayashi J., Many H., Kasai K. and Endo T. Galectin-1 induces astrocyte differentiation, which leads to production of brain-derived neurotrophic factor. (2004) *Glycobiology*, 14: 357-363.
- Satelli A., Rao P. S., Gupta P. K. *et al.* Varied expression and localization of multiple galectins in different cancer cell lines. (2008) *Oncol Rep.*, 19: 587-94.
- Saussez S., Camby I., Toubeau G. and Kiss R. Galectins as modulators of tumor progression in head and neck squamous cell carcinomas. (2007) *Head Neck*, 29: 874-884.
- Seetharaman J., Kanigsberg A., Slaaby R., Leffler H., Barondes S.H. and Rini J. M. (1998) *J. Biol. Chem.*, 273: 13047-13052.
- Shannon A. M., Bouchier-Hayes D. J., Condron C. M. and Toomey D. Tumour hypoxia, chemotherapeutic resistance and hypoxia-related therapies. (2003) *Cancer Treat Rev.*, 29: 297-307.
- Shimonishi T., Miyazaki K., Kono N. *et al.* Expression of endogenous galectin-1 and galectin-3 in intrahepatic cholangiocarcinoma. (2001) *Hum Pathol.*, 32: 302-10.
- Simone. galectine-1, facteur clé de la tolérance fœto-maternelle. (2007) 23 :1112.
- Squier M. K. T., Sehnert A. J. and Cohen J. J. Apoptosis in leukocytes. (1995) *Journal of Leukocyte Biology.*, 57: 2-10.
- Stillman B. N., Mischel P. S. and Baum L. G. New roles for galectins in brain tumors- from prognostic markers to therapeutic targets. (2005) *Brain Pathol.*, 15: 124-132.
- Strik H. M., Schmidt K., Lingor P., Tonges L., Kugler W., Nitsche M., Rabinovich G. A. and Bahr M. Galectin-1 expression in human glioma cells: Modulation by ionizing radiation and effects on tumor cell proliferation and migration. (2007) *Oncol. Rep.*, 18: 483-488.
- Szoke T., Kayser K., Baumhake J. D., Trojan I., Furak J., Tiszlavicz L., Horvath A., Szluha K., Gabius H. J. and Andre S. Prognostic significance of endogenous adhesion/growth-regulatory lectins in lung cancer. (2005) *Oncology*, 69: 167-174.
- Tejler J., Tullberg E., Frejd T., Leffler H. and Nilsson U. J. Synthesis of multivalent lactose derivatives by 1,3-dipolar cycloadditions: selective galectin-1 inhibition. (2006) *Carbohydr Res.*, 341, 1353-1362.
- Than N. G. Severe preeclampsia is characterized by increased placental expression of galectin-1. (2008) *J. Matern Fetal Neonatal Med.*, 21: 429-442.

Références bibliographiques

- Than N. G., Romero R., Erez O., Weckle A., Tarca A. L., Hotra J., Abbas A., Han Y. M., Kim S. S., Kusanovic J. P., Gotsch F., Hou Z., Santolaya-Forgas J., Benirschke K., Papp Z., Grossman L.I., Goodman M., Wildman D. E., Than N. G., Weckle., Tarca A. L., Hotra J., Abbas A., Han Y. M., S. S. Kim, J. P. Kusanovic, Gotsch F., Santolaya-Forgas J., Benirschke K., Papp Z., L. I Grossman, M. Goodman and Wildman D. E. Emergence of hormonal and redox regulation of galectin-1 in placental mammals: implication in maternal-fetal immune toleranc. (2008), 105: 15819-15824.
- Thierry Soussi. *Gène et cancers*. (2000), 10: 691-2.
- Thijssen V. L., Postel R., Brandwijk R. J., Dings R. P., Nesmelova I., Satijn S., Verhofstad N., Nakabeppu Y., Baum L. G., Bakkers J., Mayo K. H., Poirier F., Griffioen A. W. Galectin-I is essential in tumor angiogenesis and is a target for antiangiogenesis therapy. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 103: 15975-15980.
- Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. (1995) *Science*, 270: 593-598.
- Tinari N., Kuwabara I., Huflejt M. E., Shen P. F., Iacobelli S. and Liu F. T. Glycoprotein 90K/MAC-2BP interacts with galectin-1 and mediates galectin-1-induced cell aggregation. (2001) *Int. J. Cancer*, 91: 167-172.
- Van den Brùle F., Califice S., Garnier F., Fernandez P. L., Berchuck A. and Castronovo V. Galectin-1 accumulation in the ovary carcinoma peritumoral stroma is induced by ovary carcinoma cells and affects both cancer cell proliferation and adhesion to laminin-1 and fibronectin. *Lab. (2003) Invest.*, 83: 377-386.
- Van den Brùle F. A., Waltregny D. and Castronovo V. Increased expression of galectin-1 in carcinoma-associated stroma predicts poor outcome in prostate carcinoma patients. (2001) *J. Pathol.*, 193: 80-87.
- Van den Brùle F., Clausse N., Waltregny D., Garnier F. and Castronovo V. increased frequency of galectin-1 expression in prostatic tumor-associated capillary endothelial cells : possible induction by prostate carcinoma cells. (1999) *Angiogenesis*, 3: 317-25.
- Van den Brùle F., Califice S. and Castronovo V. expression of galectins in cancer : A Critical review. (2004) *Glycoconjugate Journal*, 19: 537-576.
- Van der Leij J., Van den Berg A., Blokzijl T., Harms G., Van Goor H., Zwiers P., Van Weeghel R., Poppema S. and Visser L. Dimeric galectin-1 induces IL-10 production in T-lymphocytes: an important tool in the regulation of the immune response. (2004) *J. Pathol.*, 204: 511-518.
- Van Kooyk Y. and Rabinovich G. A. Protein-glycan interactions in the control of innate and adaptive immune responses. (2008) *Nat Immunol.*, 9: 593-601.
- Vas V., Fajka-Boja R., Ion G., Dudics V., Monostori E. and Uher F. Biphasic effect of recombinant galectin-1 on the growth and death of early hematopoietic cells. (2005) *Stem Cells.*, 23: 279-287.
- Vyakarnam A., Lenneman A. J., Lakkides K. M., Patterson R. J. and Wang J. L. A comparative nuclear localization study of galectin-1 with other splicing components. (1998) *Exp Cell Res.*, 242: 419-428.
- Vyakarnam A., Dagher S. F., Wang J. L. and Patterson R. J. Evidence for a role for galectin-1 in pre-mRNA splicing. (1997) *Mol Cell Biol.*, 17: 4730-4737.
- Walzel H., Blach M., Hirabayashi J., Arata Y., Kasai K. and Brock J. Galectin-induced activation of the transcription factors NFAT and AP-1 in human Jurkat T-lymphocytes. (2002) *Cell Signal*, 14: 861-868.
- Wang J. L., Gray R. M., Haudek K.C. and Patterson R. J. (2004) *Biochim. Biophys. Acta.*, 1673: 75-93.
- Wells V., Davies D. and Mallucci L. Cell cycle arrest and induction of apoptosis by β galactoside binding protein (BGBP) in human mammary cancer cells. A potential new approach to cancer control. (1999) *Eur. J. Cancer*, 35: 978-983.
- Wiley D. C. and Skehel J. J. The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza. (1987) *Annu. Rev. Biochem.*, 56 : 365-394.

Références bibliographiques

Yamaoka K., Mishima K., Nagashima Y., Asai A., Sanai Y. and Kirino T. Expression of galectin-1 mRNA correlates with the malignant potential of human gliomas and expression of antisense galectin-1 inhibits the growth of 9 glioma cells. (2000) *J. Neurosci Res.*, 59: 722-730.

Yang R. Y., Hsu D. K. and Liu F. T. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93: 6737.

Young A. R. and Meeusen E. N. (2004) *Glycoconj. J.*, 19: 601-606.

Zou J., Glinsky V. V., Landon L. A., Matthews L. and Deutscher S. L. (2005) *Carcinogenesis*, 26: 309.

Résumé :

La galectine-1, est également connue sous le nom GALI, L14 ou LGALS1, appartient à une sous famille prototypique des galectines, existe sous forme d'un monomère ou d'un homodimère composé de deux CRD. Comme les autres galectines, la galectine-1 est synthétisée comme une protéine cytosolique, mais peut être externalisée et sécrétée par un mécanisme mal connu. Grâce aux liaisons à leurs différents ligands, la galectine-1 peut donc jouer des rôles variés dans des processus biologiques majeurs. La surexpression de la galectine-1 est un facteur clé dans de nombreux types de cancers, tels que les carcinomes du colon, les cancers de la prostate, les cancers du poumon, les cancers de la tête et du cou ou encore les cancers du sein. La galectine-1 a gagnée en intérêt comme déterminant antigénique de tissus tumoraux variés. Elle est utilisée aussi comme cible éventuelle de thérapeutiques antitumorales. L'intérêt pratique des galectines dans la maladie cancéreuse est constitué essentiellement par leur rôle de marqueurs potentiels, diagnostique mais aussi pronostique.

Mots clés : galectine-1, galectines, prototypique, cancer.

Abstract:

Galectin-1, also known as GALI, L14 or LGALS1 belongs to a subfamily of prototypical galectins, exists as a monomer or a homodimer composed of two CRDs. Like other galectins, galectin-1 is synthesized as a cytosolic protein, but can be outsourced and secreted by a mechanism not well understood. With connections to their various ligands, the galectin-1 can play various roles in major biological processes. Overexpression of galectin-1 is a key factor in many types of cancers such as carcinomas of colon, prostate, lung cancer, cancers of the head and neck or the breast. Galectin-1 has gained in interest as determinant antigenic tumor tissue varied. It is also used as possible targets of antitumor therapy. The practical value of galectins in cancer disease consists mainly by their potential role as markers, diagnostic but also prognostic.

Keywords: Galectin-1, galectins, prototypical, cancer.

ملخص:

الجالكتين1، المعروف أيضا باسم GALI, L14 أو LGALS1 ينتمي إلى النموذج الأول من عائلة الجالكتينات ، يوجد على شكل احادي الوحدة أو ثنائى الوحدة متجانس، يتألف من منطقتين تتعرفان على الكربوهيدرات. و مثل الجالكتينات الأخرى يتم تصنيعه مثل البروتين السيوزولي، لكن يستطيع الخروج و يفرز من خلال آلية غير مفهومة. بفضل روابطه مع وصلاته المختلفة ، يمكن للجالكتين1 ان يلعب ادوار مختلفة في العمليات البيولوجية الرئيسية. التعبير المكثف للجالكتين1 هو عامل رئيسي في أنواع عديدة من السرطان مثل سرطان القولون، البروستات، سرطان الرئة، سرطان الرأس، العنق و الثدي. وقد اكتسب الجالكتين1 في الفائدة كمحدد لمولد ضدي للانسجة السرطانية المتنوعة. بل هو أيضا يستعمل كمستهدف عادة كعلاج ضد السرطانات. القيمة العملية للجالكتين1 في مرض السرطان يتكون أساسا من دورها المحتمل كمحدد كامن في التشخيص ، ولكن التشخيص الفئير أيضا.

كلمات المفتاح : الجالكتين1, الجالكتينات, النموذج الأول, السرطان.