

République Algérienne Démocratique et Populaire
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي



جامعة محمد السادس بن بوعبي
كلية علوم الطبيعة والحياة
المكتبة
رقم الجرد : 1406

02
02

Bc. 22109

Université de JIJEL

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire de Fin d'Etudes en vue de l'Obtention du Diplôme des Études Supérieures
En Biologie

Option : Biochimie

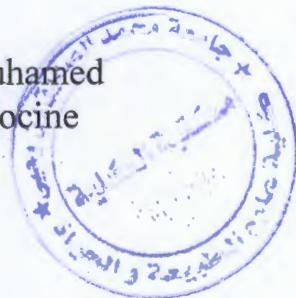


Thème

La galectine-8 : structure, fonctions et rôle dans les cancers humains

Members de jury :

Président : Mr KEBIECHE Mouhamed
Encadreur : Dr RECHRECHE Hocine



Réalisé par :

- BOUABDALLAH Massika
- KHENAFER Samira
- ZETILI Farida

Promotion 2009

Remerciement

*Au nom d'Allah le tout miséricordieux le
très miséricordieux*

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 qui nous a toujours guidé vers le bon chemin.

Puis, nous tenons à coeur à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur Dr RECHRECHE HOCINE qui nous a suivi tout au long de ce travail et à le 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 Mr KEBIECHE MOUHAMED 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.

Et à tous les enseignants en particuliers ceux qui nous ont transmis leur savoir durant les quatre ans.

Nous ne serions bien sûr jamais arrivées là sans l'aide et le soutien de nos familles. Merci à nos parents pour avoir toujours cru en nous, merci de nous avoir soutenue dans cette voie.

En fin, nous remercions tous ceux et celles qui ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Farida, Massika et Samira.

Sommaire

Sommaire

Introduction générale	01
Chapitre I. Généralités sur les galectines	
I.1. Galectines, une famille des lectines animales	03
I.1.1. Introduction	03
I.1.2. Structure et classification	04
I.1.3. Sécrétion	06
I.1.4. Régulation de l'expression des galectines et la distribution subcellulaire	07
I.1.5. Fonctions	08
I.2. Galectines et oncogenèse	11
I.2.1. Introduction	11
I.2.2. Rôles des galectines dans la survie et la transformation tumorale	12
I.2.2.1. Participation à la transformation tumorale	12
I.2.2.2. Régulation de l'apoptose	12
I.2.2.3. Régulation de l'invasion tumorale	14
I.2.2.4. Régulation de l'angiogénèse tumorale	15
I.2.2.5. Galectines dans la réponse immunitaire tumorale	16
Chapitre II. Galectine-8, structure et propriétés	
II.1. Introduction	18
II.2. Structure de la protéine de la galectine-8	19
II.3. Structure du gène de la galectine-8	20
II.4. Isoformes de la galectine-8	21
II.5. Galectine-8 comme une protéine sécrétée	21
II.6. Distribution tissulaire et localisation subcellulaire	22
II.7. Fonctions de la galectine-8	23
II.7.1. Galectine-8 dans l'adhésion et la migration cellulaire	23
II.7.2. Galectine-8 et l'apoptose	25
II.7.3. Organisation du cytosquelette et signalisation cellulaire	25
Chapitre III. Galectine-8 et cancer	
III.1. Introduction	28
III.2. Rôle fonctionnel de la galectine-8 dans le cancer	28
III.3. Expression de la galectine-8 dans le cancer	31
III.4. Utilisation de la galectine-8 dans le diagnostique, prévention et le traitement du cancer humain	34
Chapitre IV. Discussion et conclusion	36
Références et bibliographiques	40

PI3K : Phosphatidyle Inositol-3-Kinase.

PSA: Sérum Prostatique d'Antigène.

RAF : Receptor Associated Factor.

Ras : Rat Sarcoma virus oncogène.

RMN: Resonance Magnitique Nucleique.

RT- PCR : Reverse Transcriptase Polymérase Chaine Réaction.

SCID : Severe Combined Immunodeficient mice.

TCR : T Cell Receptor.

Th : T helper

WGEXI : Tryptophane-Glycine-X-Glutamate-Isoleucine (X : acide aminé quelconque).

WGEXR : Tryptophane-Glycine-X-Glutamate-Arginine.

Introduction

Suite à la découverte d'agglutinine dans les plantes et les lectines dans *Dictyostelium discoideum* au début des années 1970, de nombreux chercheurs ont tenté de trouver des lectines dans les tissus animaux. La première lectine découverte dans les cellules animales a été le récepteur hépatique d'asialo-glycoprotéines, une lectine de type C, alors que la suivante, trouvée chez les animaux a été une protéine maintenant reconnue comme étant la première galectine (lectine de type S). Elle a été initialement décrite en 1975, au cours de travaux concernant la recherche de la présence d'éventuelles de lectines dans les organes électriques de l'anguille électrique. Les premières galectines trouvées chez les vertébrés ont été isolées en 1976 à partir de muscle de poulet et à partir de l'extrait du cœur et des poumons de veau. La découverte des galectines a été basée sur l'hypothèse que les carbohydrates retrouvés sur la surface des cellules étaient en partie responsables de l'adhésion cellulaire [Barondes, 1997]. Ainsi, des extraits tissulaires ont été soumis à des analyses d'agglutination aux érythromycines et à des colonnes d'affinité, sur lesquelles étaient immobilisés des β -D-galactosides, afin d'isoler les protéines impliquées dans le processus d'adhésion [Nowak et coll., 1996]. Des études impliquant le lactose ont ensuite été menées afin d'évaluer d'avantage leurs propriétés de fixation du lactose, ce qui a permis l'identification des premiers membres des galectines [Teichberg et coll., 1975].

L'intérêt de la communauté scientifique pour la recherche sur les galectines se caractérise par un engouement en pleine effervescence. Le nombre d'articles scientifiques publiés ne cesse d'augmenter depuis une décennie, et l'on retrouve pour l'année 2006 seulement plus de cinq cent articles sur le sujet. Pourquoi cette soudaine vague d'intérêt pour une famille de lectines possède une affinité particulière pour les dérivés β -D-galactoside ? La réponse tient du rôle clé que tiennent ces protéines dans une diversité de processus biologiques, et de leur impact inestimable sur la médecine moderne. Au cours même de cet engouement se trouve la lutte contre le cancer [Califice et coll., 2004 ; Liu et coll., 2005].

En effet, un nombre d'études montrent l'implication des galectines dans les processus d'initiation tumorale. Outre, leur rôle incontestable dans le cancer, les galectines sont essentielles à la communication cellulaire [Ochieng et coll., 2004 ; Zick et

coll., 2004], et suscitent un intérêt croissant pour leur implication dans le système immunitaire et inflammatoire. 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 d'avantage leur participation aux processus biologiques [Pietrs, 2006]. 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.

A ce jour, les analyses de galectines dans la biologie tumorale sont le plus exclusivement basées sur la galectine-1 et -3. Pour mieux comprendre les interactions protéine (lectine)-carbohydrates, il est essentiel d'analyser la présence et les aspects fonctionnels des autres membres de la famille de galectines. Un de ces membres, la galectine-8, a été découverte dans les cellules cancéreuses de la prostate et elle a été étudiée extensivement dans les dernières années [Bidon et coll., 2004]. Depuis sa découverte, certains progrès ont été réalisés dans les essais pour déterminer sa structure, sa localisation et certaines de ses fonctions physiologiques pour développer les stratégies de prévention et de traitement de certaines tumeurs humains dont la malignité de ces derniers est en relation directe avec les niveaux d'expression de la galectine-8 [Zick et coll., 2004].

Chapitre I

Généralités sur les galectines

1.1. Galectines, une famille des lectines animales

1.1.1. Introduction

Les lectines sont des protéines fixant des carbohydrates, elles peuvent reconnaître divers carbohydrates attachés à des protéines et à des lipides, connus sous le nom de « glycoconjugués » et qui sont présents sur les surfaces cellulaires et la matrice extracellulaire. Les lectines ont plusieurs fonctions organisées qui vont de la médiation de l'adhésion cellulaire et la promotion des interactions cellule-cellule à la reconnaissance des pathogènes. Les lectines animales sont regroupées en plusieurs familles [Gabijs, 1997 ; Feizi, 2000]. Parmi elles, il y a la famille de galectines ou lectines de type S, qui sont définies par leur capacité à reconnaître les β -galactosides et par leur séquence consensus d'acides aminés [Baronds et coll., 1994]. Toutes les galectines contiennent un domaine conservé de reconnaissance des carbohydrates, formé d'environ 130 acides aminés et qui est responsable de la liaison de carbohydrates.

A ce jour une quinze de galectines a été identifiée chez les mammifères, ces protéines peuvent être subdivisées, selon le nombre de CRD contenu dans sa structure. Le premier groupe, possède un seul CRD, le deuxième groupe contient deux CRDs, alors que le troisième groupe qui renferme un membre unique qui est la galectine-3, se caractérise par la présence d'un seul CRD attaché avec une séquence de répétition en tandem « un tandem repeat » [Cooper, 2002 ; Leffler et coll., 2004] (Figure 1). Les galectines montrent un niveau élevé de conservation dans l'évolution et les membres de sa famille sont présents dans les organismes qui vont des nématodes jusqu'aux mammifères [Houzelstein et coll., 2004]. Les galectines sont spécifiques à différents types d'oligosaccharides et elles se distinguent par leur capacité à fixer certains saccharides attachés au galactose [Rini et Lobsanov, 1999 ; Hirabayashi et coll., 2002]. En tenant compte de leur activité à lier des carbohydrates, de nombreuses galectines sont, soit bivalentes, soit multivalentes ; certaines galectines à un seul CRD existent sous forme de dimères ; les galectines à deux CRD ont deux sites de liaisons aux carbohydrates et la galectine-3 forme des oligomères lorsqu'elle se fixe aux carbohydrates multivalents [Ahmed et coll., 2004].




Type	Structure	Member
One-CRD		1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 15
Chimera-type		3
Two-CRD		4, 6, 8, 9, 12

Figure 1. Classification de la famille des galectines selon leurs domaines structuraux [Rabinovich et coll., 2005].

Les galectines sont dépourvues de la séquence signal indispensable pour la sécrétion classique des protéines. Cependant, certaines galectines sont sécrétées par la cellule, probablement à travers une voie de sécrétion non classique et ces galectines peuvent être trouvées dans l'espace extracellulaire [Cooper et Barondes, 1990 ; Hughes, 1999]. Par exemple, la galectine-3 cytosolique peut être localisée dans la membrane cytoplasmique et ensuite peut devenir une partie intégrante des vésicules formées par invagination de la membrane plasmique [Hughes, 1999]. Mais les signaux qui contrôlent cela ne sont pas entièrement connus. Les galectines existent intracellulairement et peuvent être détectées dans les milieux subcellulaires extérieurs comme dans le noyau [Liu et coll., 2002]. Certaines galectines sont distribuées dans une large variété de tissus, tandis que, d'autres sont plus spécifiques. L'expression de galectines est modulée pendant la différenciation de cellules individuelles et pendant le développement des organismes et de tissus, sous l'effet de différentes conditions physiologiques et pathologiques [Chiariotti et coll., 2002]. Particulièrement, l'expression des galectines est altérée dans les cellules tumorales en comparaison avec leur contreparties normales [Danguy et coll., 2002 ; Oka et coll., 2004] (Figure 2).

1.1.2. Structure et la classification

Les galectines de mammifères sont une famille de quinze protéines caractérisées par leur affinité pour les β -galactosides contenant les glucoconjugués et au moins un domaine de reconnaissance de carbohydrates (CRD) conservé [Barondes et coll., 1994]. Du point de vue de leur structure protéique, elles ont été classées en galectines prototypiques (galectine-1, -2,-5,-7,-10,-11,-13,-14 et 15), qui existent comme des monomères ou des homodimères non covalents d'un CRD. Les galectine de type chimérique telle que la galectine-3, est composée d'un domaine non lectine apparenté à un CRD, et les galectines de type tandem repeat (galectine-4,-6,-8,-9 et 12) se composent de deux CRD différents appartenant à une seule chaîne polypeptidique. Cependant, cette nomenclature ne reflète pas la relation évolutive entre les membres de cette famille (Tableau 1).

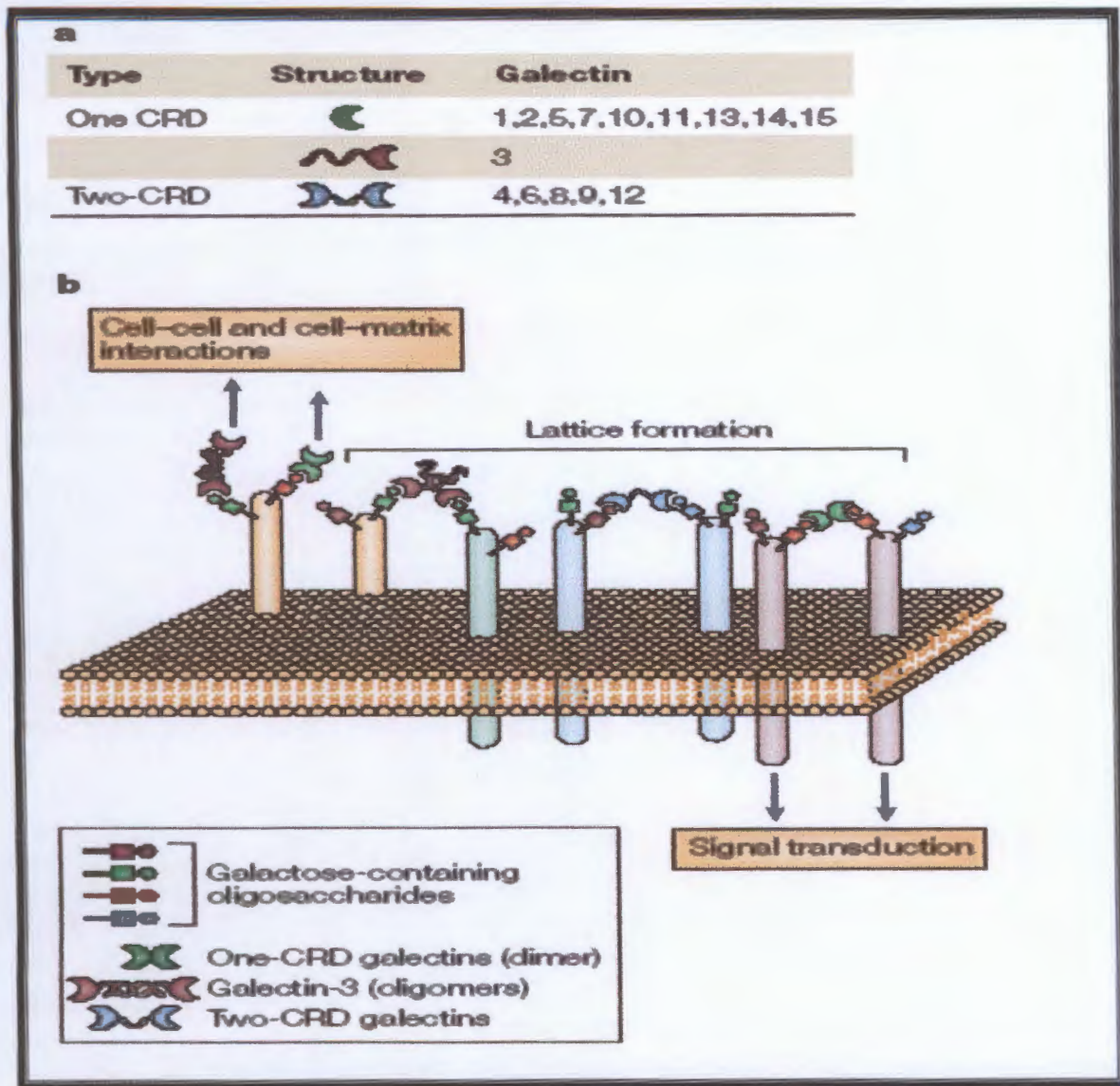


Figure 2. Phénomène d'association des galectines de la surface cellulaire et l'induction des signaux intra et extracellulaire [Liu et Rabinovich, 2005].

Tableau 1. Propriétés biochimiques et fonctionnelles des différents membres des galectines
[Rabinovich et coll., 2002].

Structure des galectines	Localisation	Propriétés biochimiques et fonctionnelles
Galectine-1	Abondant dans plusieurs organes: muscles, cœur, prostate, les ganglions lymphatiques, le foie, thymus, placenta, la rate, la rétine, les macrophages, les cellules B et T, les tumeurs, testicule.	-Homodimères non covalent. -Induit l'apoptose des cellules T activées et les thymocytes immatures. -Induit une réponse immunitaire TH2 polarisée. -Module les interactions cellule-cellule cellule-matrice. -Inhibe l'inflammation aigue: bloque la sortie d'acide arachidonique, la dégranulation des mastocytes et extravasation de neutrophiles. -Reprime l'inflammation chronique et auto-immunité.
Galectine-2	Les cellules épithéliales de l'estomac	-Homodimère non covalent. -Exprimée à des niveaux faibles dans les cellules tumorales
Galectine-3	Essentiellement dans les cellules tumorales, les fibroblastes et les macrophages, les cellules épithéliales et les cellules T activées	-Un domaine non lectine lie à un CRD. -Fonction antiapoptotique et pro-inflammatoire; -Module l'adhésion cellulaire et la migration. Induit la chiméotaxie des monocytes. -Augmente la sécrétion des cytokines pro-inflammatoire (IL-1). -Moins régule la transcription du gène de l'IL-5 -Inhibe l'oxyde nitrique – Induit l'apoptose.
Galectine-4	Tractus gastro-intestinal	-Composée de deux différents CRD dans une seule chaîne polypeptidique. -Exprimée dans de la situation de l'adhésion cellulaire tumoral.
Galectine-5	Erythrocytes	-Galectine prototypique, monomère. -Aucune fonction assignée.
Galectine-6	Tractus gastro-intestinal	-Composée de deux différents CRD dans une chaîne. -Liée étroitement à la galectine-8.
Galectine-7	La peau	-Prototypique: monomère. -Utilisée comme un marqueur de l'épithélium stratifié. -Augmente la sensibilité des keratinocytes à induire l'apoptose des UVB.
Galectine-8	Le foie, les reins, prostate, le cerveau, le cœur et les muscles...	-Composée de deux différents CRD dans une seule chaîne peptidique. -Module les interactions des integrines avec la matrice extracellulaire.
Galectine-9	Thymus, cellules T, les reins.	-Composée de deux différents CRD dans une seule chaîne polypeptidique. -Induit la chimeotaxie des éosinophiles. -Induit l'apoptose des thymocytes murines.
Galectine-10	Eosinophiles et basophiles	-Galectine prototypique, monomère. -Essentiellement exprimé par les éosinophiles. -Egalement appelée "charcot-teydon crstat protein"
Galectine-11	Lentille	-Egalement appelée "GRIFIN". -Peut représenter une nouvelle cristalline aux yeux. -Manque l'affinité pour les sucres β -galactoside.
Galectine-12	Les adipocytes	-Compos de deux différents CRD dans une seule chaîne polypeptidique. Induit l'apoptose et l'arrestation de cycle cellulaire.
Galectine-13	Récemment identifié dans la placenta humain.	Similaire au galectine prototypique. Egalement appelée "PP-13".

Le modèle de structure cristallographique obtenu pour les CRD des galectine-1,-2,-3,-7 et 10 montrent la présence de 12 brins β organisés en deux feuillets β dans une configuration de type β -sandwich [Rini et Lobsanov, 1999]. Les galectines prototypiques (1, 2, 5, 7,10 et 11) sont constituée d'un seul CRD avec une courte séquence N-terminale, alors que les galectines en « tandem repeat » (4, 6,8 et 9) sont composées de deux CRD non identiques attachés par une courte séquence peptidique (linker). La galectine-3 est une structure chimérique ayant une langue queue N-terminale, contenant entre 8-13 copies répétées d'une séquence consensus formée de neuf acides aminés et riche en proline, tyrosine et glycine (figure 1).

Les galectines 1 et 2 apparaissent naturellement comme des dimères liés de façon non covalente et formés par des interactions entre les feuillets- β prolongées, à travers les deux sous-unités monomériques (figure 1). Cette interface non polaire est conservée dans une large mesure dans d'autres galectines prototypiques qui existent normalement comme des monomères. Une de ces dernières, la galectine-5 [Gitt et coll., 1995] contient une plus longue queue N-terminale de 13 résidus d'acides aminés qui se replie dans la surface hydrophobique de chaque monomère, empêchant ainsi les interactions des sous-unités. La modélisation et l'étude par RMN de la galectine-3, présente normalement dans la solution sous forme de monomère, soutiennent l'existence d'une configuration semblable de l'élargissement de sa queue N-terminale.

La galectine-3 se lie au ligand glycoprotéique avec une coopérativité positive [Hsu et coll., 1992 ; Massa et coll., 1993], et la cinétique montre que la liaison est biphasique ; une liaison rapide avec une faible affinité suivie d'une phase lente de plus forte affinité [Barboni et coll., 1999]. Des données [Barboni et coll., 2000 ; Birdsell et coll., 2001] soutiennent des propositions précédentes [Mass et coll., 1993] qui suggèrent que la liaison de la galectine-3 à son substrat glycoprotéique implique la concentration, la formation dépendant du temps ainsi que les interactions CRD-CRD et l'auto-association de la queue N-terminale des complexes lectines multivalents qui interagissent avec une grande affinité que les lectines monomériques.

1.1.3. Sécrétion

En ce qui concerne la sécrétion des galectines, certains points critiques doivent être abordés. Du point de vue de la structure, les galectines ont été désignées comme étant des protéines tendantes à jouer un rôle clé à l'intérieur des cellules ; par exemple N-terminale acétylée, l'absence du signal peptidique de sécrétion et de la biosynthèse des ribosomes libres [Kasai et Hirabayashi, 1996 ; Cooper, 1997]. En effet, des nouvelles fonctions intracellulaires ont été signalées pour les galectines au cours des dernières années, tels que l'épissage de pré-ARNm [Dagher et coll., 1995]. Toutefois, la plupart des fonctions attribuées à la β -galactoside binding protéines se limitent à la surface de la cellule ou le milieu extracellulaire [Cooper, 1997]. Une explication évolutive de cette image pourrait être soulevée par la spéculation que les galectines ont acquis des fonctions extracellulaires dans le cadre de développement des organismes métazoaires multicellulaires, mais leur mission était limitée aux environnements extracellulaires dans les organismes primitifs [Leffler, 1997]. Néanmoins, le mécanisme par lequel ces protéines cytosoliques sont ciblées au compartiment subcellulaire et exportées vers l'espace extracellulaire reste encore à élucider. S'agissant de l'externalisation de la galectine-1, deux hypothèses ont été proposées. Une probable explication est l'utilisation de certains transporteurs transmembranaires, tels que ceux utilisés pour l'exportation de toxines bactériennes [Cleves et coll., 1996]. La seconde hypothèse considère la possibilité que la galectine-1 puisse être sécrétée par un nouveau mécanisme apocrine, dans lequel la synthèse de protéines se concentre au niveau de l'invagination de la membrane plasmique avant la sécrétion et d'autres sont externalisées pour former des vésicules extracellulaires enrichies de galectines [Cooper, 1996].

Méhul et Hughes [Méhul et Hughes, 1997] ont démontré que le taux de limitation de l'étape de sécrétion pour la galectine-3 est le transport depuis les sites de biosynthèse jusqu'à la membrane plasmique et que les signaux de sécrétion se situent dans le domaine N-terminal de la lectine. En outre, ils ont fourni la preuve que la galectine-3 est externalisée dans les vésicules et libérée dans le milieu extracellulaire. Une sorte de mécanismes rares de l'externalisation est également utilisée par de nombreuses cytokines et des facteurs de croissance [Rubartelli et coll., 1992]. Les galectines peuvent être

ciblées et secrétées pour exercer leurs fonctions par des interactions avec les gluconjugés intra- et extra-cellulaire. Le ciblage subcellulaire de ces protéines aux différents compartiments intracellulaires était un niveau supplémentaire de la modulation par divers stimuli. La translocation de la galectine-3 dans le noyau a été évidente, quand les fibroblastes quiescentes ont été exposés au facteur de croissance [Hubert et coll., 1995]. De plus, sa sécrétion est induite dans les macrophages actifs mais pas dans les résidents [Sato et Hughes, 1994].

La sécrétion non-classique, qui est un lien possible entre les activités intra et extracellulaires, est une caractéristique des galectines qui n'est pas partagée par la plupart des autres lectines. Le mécanisme reste inconnu, mais des hypothèses ont été examinées pour les galectines [Hughes, 1999] et pour d'autres protéines secrétées de cette façon [Nickel, 2003]. Le fait que certaines protéines traditionnellement considérées comme des facteurs nucléaires peuvent entrer et sortir des cellules par des mécanismes non-classiques est une nouvelle voie de communication intercellulaire qui représente un domaine émergent et passionnant de Biologie moderne [Maizel et coll., 2002].

1.1.4. Régulation de l'expression des galectines et la distribution subcellulaire

Il a été suggéré que les galectines jouent des rôles cruciaux en reconnaissant des structures glucidiques appartenant aux ligands intracellulaires, aux récepteurs de la signalisation cellulaire et à des glycoprotéines extracellulaires, et ceci selon la

compartimentalisation subcellulaire, le développement de l'expression des galectines réglementée et la situation de l'activation cellulaire. L'expression des galectines est plus ou moins régulée au cours de l'embryogénèse, elles constituent un type de marqueurs spécifiques aux stades de développement [Poirier et coll., 1992]. En outre, leur expression, ainsi que leur distribution subcellulaire ont été signalées à être très sensibles à la modulation par divers stimuli tels que les butyrates de sodium [Gillenwatter et coll., 1998], les infections virales [Hsu et coll., 1996], les gènes suppresseurs de tumeur [Gaudin et coll., 1997] ou les agents inflammatoires [Sato et Hughes, 1994].

Quel est le mécanisme moléculaire impliqué dans cette expression régulée ? Bien que cette question mérite un complément d'enquête, une étude a révélée quelques indices. En effet, Gillenwater et ses Collaborateurs ont démontré que les butyrates de sodium, un agent de différenciation cellulaire connu, a été capable de moduler la l'expression de la galectine-1, exprimée dans le carcinome des cellules épidermoïdes humaines de la tête et le cou par une régulation transcriptionnelle et l'inhibition de la desacétylation des histones [Gillenwater et coll., 1998].

1.1.5. Fonctions

Les galectines ont été impliquées dans plusieurs processus physiopathologiques exigeant la reconnaissance des carbohydrates tels que l'adhésion cellulaire [Cooper, 1997], la régulation de la croissance du cellule [Wells et Mallucci, 1991 ; Admas et coll., 1996], l'immunomodulation [Levy et coll.,1983; Ofner et coll.,1990], l'apoptose [Rabinovich et coll., 1998 ; Perillo et coll., 1995 ; Yang et coll., 1996], l'inflammation [Yamaoka et coll.,1995], l'embryogenèse [Poirier et coll.,1992], la reproduction [Iglesias et coll.,1998a; Iglesias et coll.,1998b], l'invasion tumorale [Raz et Lotan, 1987 ; Presalier et coll.,1998] et l'épissage de pré-ARNm [Dagher et coll.,1995; Vyakarman et coll., 1997].

L'adhésion et la migration de cellules à travers les membranes basales et la matrice extracellulaire (ECM), sont un multiprocessus coordonné par des récepteurs de reconnaissance d'une mosaïque de glycoprotéines d'ECM, des chimiokines haptotactiques et des cytokines pro-inflammatoires [Gilat et coll., 1996]. Dans ce contexte, les galectines sont sécrétées dans le milieu extracellulaire, où elles reconnaissent les chaînes de N-acétyl-polylectosamine présent dans les majeurs composants d'ECM [Cooper, 1997]. Invariablement, une variété de ligands extra- et intracellulaires candidats a été signalée pour leur capacité à lier les galectines, tels que la laminine [Zhou et Cunnings, 1993] et la CD45 [Perilloen et coll., 1995]. En vue de cette reconnaissance spécifique, les galectines ont été considérée comme étant des puissants modulateurs des interactions cellule-cellule et cellule-ECM.

La galectine-1 inhibe spécifiquement l'adhésion de cellules T à des glycoprotéines d'ECM. Cet effet est corrélé avec la capacité de cette molécule à empêcher la réorganisation du cytosquelette d'actine des cellules T activées [Rabinovich et coll., 1999]. D'autre part, la galectine-1 a montré les propriétés pro-adhésives sur d'autres types cellulaires comme les cellules de mélanome [Van den Brûle et coll., 1995], les neurones olfactifs [Mahanthappa et coll., 1994], les cellules de rhabdomyosarcomes [Ozeki et coll., 1995]. Pour exercer ses effets stimulateurs, la galectine-1 dimérique agit en réduisant les oligosaccharides entre les glyconjugués spécifiques de la surface cellulaire et les composants d'ECM. De même, les effets de la galectine-3 sur l'adhésion cellulaire ont été en conflit, en fonction d'environnement physiopathologique. Bien que cette protéine chimérique était capable de promouvoir l'adhésion de neutrophiles à la laminine dans le cadre d'une réponse inflammatoire [Kuwabara et Liu, 1996], elle a parallèlement provoqué effet inhibiteur puissant sur l'adhésion de cellules de mélanome à l'ECM, au cours du développement tumoral invasif [Ochieng et coll., 1998].

Dans les organismes multicellulaires, l'homéostasie est maintenue par un équilibre délicat entre la prolifération de cellules et la mort cellulaire [Osborne, 1996]. En plus, de la promotion ou l'inhibition de l'attachement cellulaire dans le cadre d'ECM, les galectines ont été également signalées à exercer des effets contradictoires sur la croissance cellulaire. D'autre part, Wells et Mallucci [Wells et Mallucci, 1991] ont démontré que la galectine-1 est capable d'agir comme un autocrine cytostatique puissant et un facteur négatif de croissance dans les fibroblastes murines embryonnaires par l'arrêt du cycle cellulaire au niveau des points de contrôle G0 et G2. Ainsi, les effets de la galectine-1 semblent être à double tranchant, lorsqu'elles peuvent déclencher soit une prolifération ou bien un arrêt de la croissance cellulaire, en fonction des signaux environnementaux concomitants, la dose, la phase de cycle cellulaire ou l'expression des carbohydrates sur les récepteurs de la surface cellulaire [Adams et coll., 1996].

Les galectines ont attiré l'attention des immunologistes en tant que nouveaux régulateurs de l'homéostasie de cellules immunes et les interactions hôte-pathogènes [Rabinovich et coll., 2002a ; Rabinovich et coll., 2002b], elles jouent des rôles importants dans la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives, par exemple ; la

survie de cellules Th1 et Th2, la différenciation des cellules immunes et l'interaction cellules-ECM. Les galectines sont largement exprimées dans une variété de cellules dans les compartiments immuns centraux et périphériques y compris les cellules épithéliales thymiques [Baum et coll., 1995], les macrophages [Rabinovich et coll., 1998 ; Sato et Nimminen, 2001], les éosinophiles [Yong et Meeusen, 2004] et les cellules B activées [Zuniga et coll., 2001 ; Acosta-Rodriguez et coll., 2004]. L'expression importante de différents membres de la famille de galectines est hautement régulée pendant l'activation de cellules immunitaires [Rabinovich et coll., 1998 ; Zuniga et coll., 2001 ; Fuerts et coll., 2004] ou selon l'infection de ces cellules par différentes bactéries pathogènes, des champignons et des parasites [Zuniga et coll., 2001a ; Zuniga et coll., 2001b]. Cette expression est modulée pendant la différenciation et l'activation de cellules immunitaires et changée sous l'effet de différentes conditions physiologiques et pathologiques.

La galectine-3 se comporte dans la plupart des cas comme une cytokine pro-inflammatoire, toutefois ce type de lectine réprime également l'inflammation allergique médiée de type 2, en bloquant la synthèse de l'interleukine-5 (IL-5) dans les éosinophiles humains [Cartegano et coll., 1998]. D'autres galectines y compris la galectine-2 [Strum et coll., 2004], la galectine-3 [Fukumori et coll., 2003] et la galectine-9 ont été impliqués dans la promotion de l'apoptose des cellules T suggérant que les propriétés immunorégulatrices de la galectine-1 peuvent également être étendues à d'autres membres des galectines. En outre, il a été signalé que la phosphorylation de la galectine-3 est importante pour son activité anti-apoptotique [Yoshii et coll., 2002]. D'autre part, les cellules surexprimant la galectine-7 sont plus susceptibles de se soumettre à l'apoptose induit par une grande variété de stimuli apoptotiques que les cellules normales [Kuwabara et coll., 2002] et que la galectine-12 favorisait l'apoptose, lorsqu'elle est surexprimée dans une lignée cellulaire de fibroblastes [Yang et coll., 2001]. Liu et ses Collaborateurs ont mis en évidence un rôle critique pour la galectine-3 dans la phagocytose par les macrophages [Sano et coll., 2003]. Le même groupe a montré que la galectine-3 favorisait la chimiotaxie de monocytes humains à travers l'interaction avec une protéine G couplée à un récepteur [Sano et coll., 2000]. Les galectines ont été signalées à influencer le développement de l'efficacité de la réponse immunitaire innée [Rabinovich et coll., 2004] par exemple la galectine-8 peut moduler les fonctions de

neutrophiles liées à la mort microbienne [Nishi et coll., 2003] et la galectine-2 peut réguler la sécrétion de lymphotoxine [Ozaki et coll., 2004]. D'autre part, la galectine-9 (également appelée ecalectine) a été identifiée comme un puissant chimoattractant spécifique de éosinophiles [Matsumoto et coll., 2002]. Jusqu'à présent, il n'y a aucune induction pour une redondance fonctionnelle parmi les galectines *in vivo*. Cela est compatible avec leur spécificité dans la distribution cellulaire, leur localisation cellulaire ainsi que leurs différentes propriétés biochimiques (Figure 3).

1.2. Galectine et oncogenèse

1.2.1. Introduction

Les galectines sont souvent exprimées dans les cellules cancéreuses et le cancer associé aux cellules stromales, spécialement ces types cellulaires qui ne font pas normalement exprimer des galectines spécifiques. Cependant, dans certains cas les cellules normales expriment des niveaux élevés de certains galectines, ces dernières sont moins régulées lorsque ces cellules deviennent cancéreuses. Dans de nombreuses situations, ce changement de l'expression de galectine est proportionnel avec l'agressivité de la tumeur et l'acquisition du phénotype métastatique, ce qui indique que les galectines pourraient moduler la progression tumorale et influencer les résultats de la maladie. Il est important de noter que la modification dans la localisation subcellulaire de galectines (par exemple ; du noyau vers le cytoplasme) se produit pendant la transition des cellules normales en cellules cancéreuses. Ce changement pourrait être lié au phénotype cancéreux [Van den Brule et coll., 2004]. Il est de plus en plus évident que les galectines ont des fonctions importantes à plusieurs aspects de la Biologie du cancer. Des études récentes ont pour objectif de mettre l'accent sur un certain nombre de rôles de galectines dans la régulation de développement et la croissance tumorale y compris la transformation tumorale, l'apoptose et la progression du cycle cellulaire ainsi que leurs fonctions dans l'adhésion cellulaire de cellules tumorales, la migration, l'organogénèse et la réponse inflammatoire induite par les tumeurs.

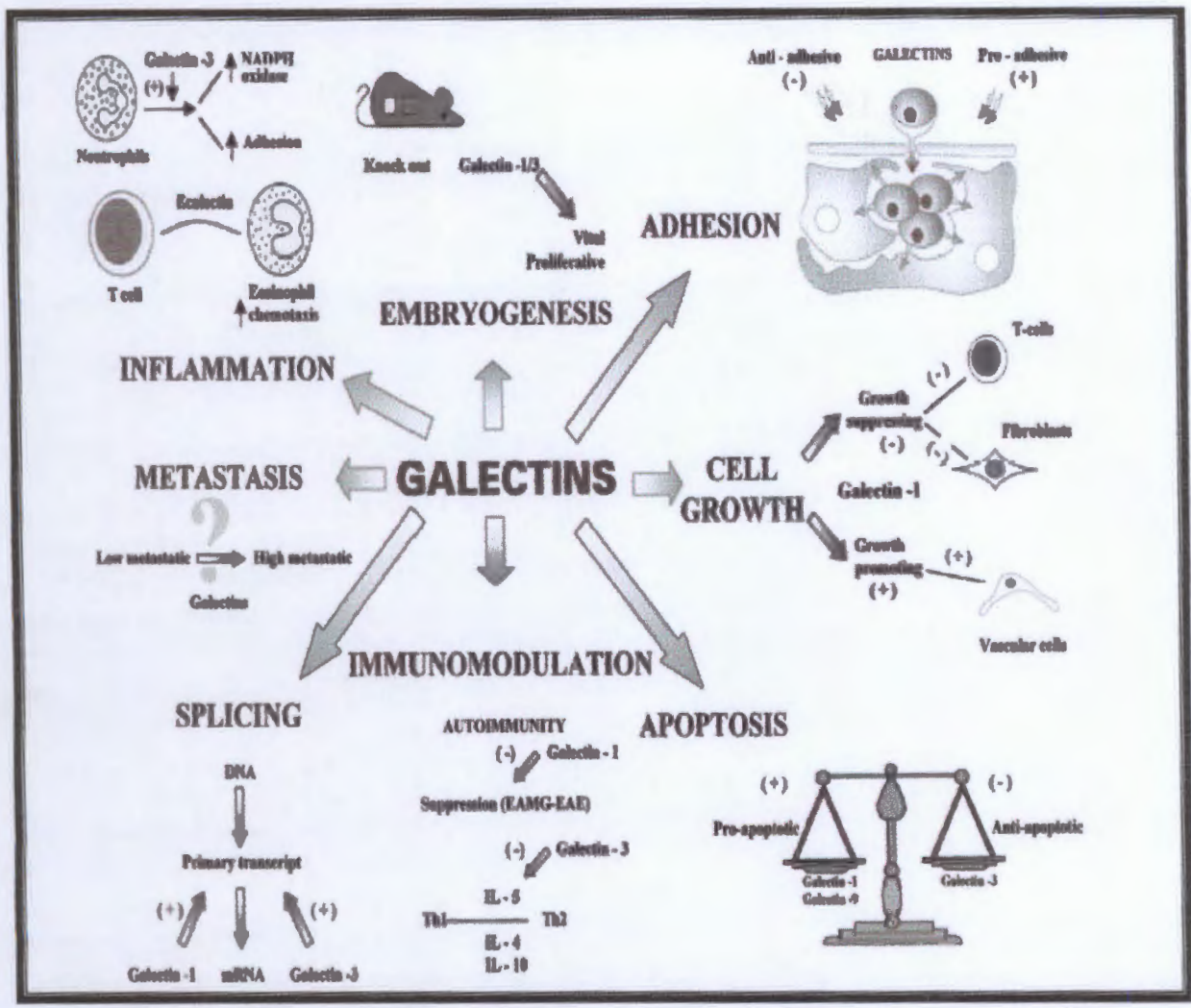


Figure 3. Représentation schématique des différentes fonctions des galectines animales [Rabinovich, 1999].

1.2.2. Rôle des galectines dans la survie et la transformation tumorale

1.2.2.1. Participation à la transformation tumorale

Il y a une preuve directe que l'expression de la galectine-1 et 3 est nécessaire dans l'initiation de phénotype transformé de la tumeur. L'inhibition de l'expression du galectine-1 supprime le phénotype transformé des cellules de gliome humain [Yamaok et coll., 2000]. En outre, suite à l'inhibition de l'expression de la galectine-3, les cellules cancéreuses du sein et du carcinome papillaire thyroïdien perdent leur phénotype transformé caractéristique dans la culture cellulaire [Honjo et coll., 2001 ; Yashii et coll., 2001].

L'introduction de l'ADNc de la galectine-3 dans une lignée de cellules folliculaires thyroïdiennes normales induit un phénotype transformé [Takenaka et coll., 2003]. Les mécanismes par lesquels les galectines sont impliquées dans la transformation cellulaire ne sont pas encore entièrement compris, mais les deux galectine-1 et 3 peuvent interagir avec l'oncogène Ras [Paz et coll., 2001 ; Elad-Sfadia, 2004] (figure 4). Les protéines oncogéniques Ras contribuent à divers aspects du phénotype malin et leur activité exige qu'elles soient ancrées à la membrane cytoplasmique. Kloog et ses collaborateurs ont démontré que cet ancrage membranaire exige la présence de la galectine-1 pour fonctionner comme un partenaire d'interaction de l'oncogène H-Ras [Paz et coll., 2001] ainsi que la galectine-3 se lie également aux protéines oncogénique Ras, mais préférentiellement au KRas. En conséquence, la galectine-3 favorise l'activation de RAF-1 et la phosphatidyl inositol-3-kinase (PI3K) [Ela-Sfadia, 2004], et contribue à l'activation sélective des cascades de signalisation et la régulation de l'expression de gène au niveau transcriptionnel.

1.2.2.2. Régulation de l'apoptose

La plus large étude fonctionnelle de galectines qui est la pertinente à la progression tumorale est la régulation de l'apoptose ce qui a été démontré par l'utilisation

de deux différentes approches (figure 4). Dans la première approche, les protéines recombinantes de galectines qui ont été ajoutées aux cellules (par voie exogène) - y compris les cellules tumorales - ont été présentées à induire l'apoptose, probablement par le biais de la liaison de galectines aux glycoconjugués de la surface cellulaire. La deuxième approche a été l'étude de cellules tumorales transfectées avec un ADNc codant pour une galectine individuelle. Cette approche a été plus réussite pour la galectine-3, leur activité anti-apoptotique a été clairement démontrée dans une série de type cellulaire tumoral exposée à divers stimuli apoptotiques [Liu et coll., 2002]. L'activité anti-poptotique de la galectine-3 a été également confirmée par la démonstration que les cellules galectine-3 positives transfectées avec un gène codant pour la séquence tronqué de la galectine-3 correspondant à la partie N- terminale a augmenté la sensibilité aux stimuli apoptotiques [Hoyer et coll., 2004]. En outre, l'activité anti-apoptotique de la galectine-3 peut également réguler la sensibilité des cellules tumorales à l'apoptose induit par les agents chimio-thérapeutiques [Takenak et coll., 2004 ; Choi et coll., 2004]. Les galectines peuvent également réguler l'apoptose mais très peu est connu sur les mécanismes possibles par lesquels elles la font [Yang et Liu, 2003]. Des groupes de recherches ont démontré que les cellules tumorales transfectées qui surexprimaient la galectine-7 sont plus susceptibles que les cellules normales à subir l'apoptose induit par un certain nombre de différents stimuli apoptotiques qui déclenchent différentes voies de signalisation [Bernerd et coll., 1999 ; Kuwabara et coll., 2002]. La galectine-12 favorise l'apoptose lorsqu'elle est surexprimée dans une lignée de cellules fibroblastiques [Hotta et coll., 2001]. Les deux galectines sont supposés capables de réguler l'apoptose par le fonctionnement intracellulaire, mais la preuve définitive pour cela fait défaut. En plus, certaines galectines sont pro-apoptotiques alors que d'autres sont anti-apoptotiques, certaines induisent l'apoptose en se fixant sur les glycoprotéines de la surface cellulaire et les autres le régulent à travers l'interaction avec les protéines intracellulaires. Il reste beaucoup pour être compris parmi les diverses galectines qu'elles sont qui induisent l'apoptose et qu'elles sont qui le inhibent.

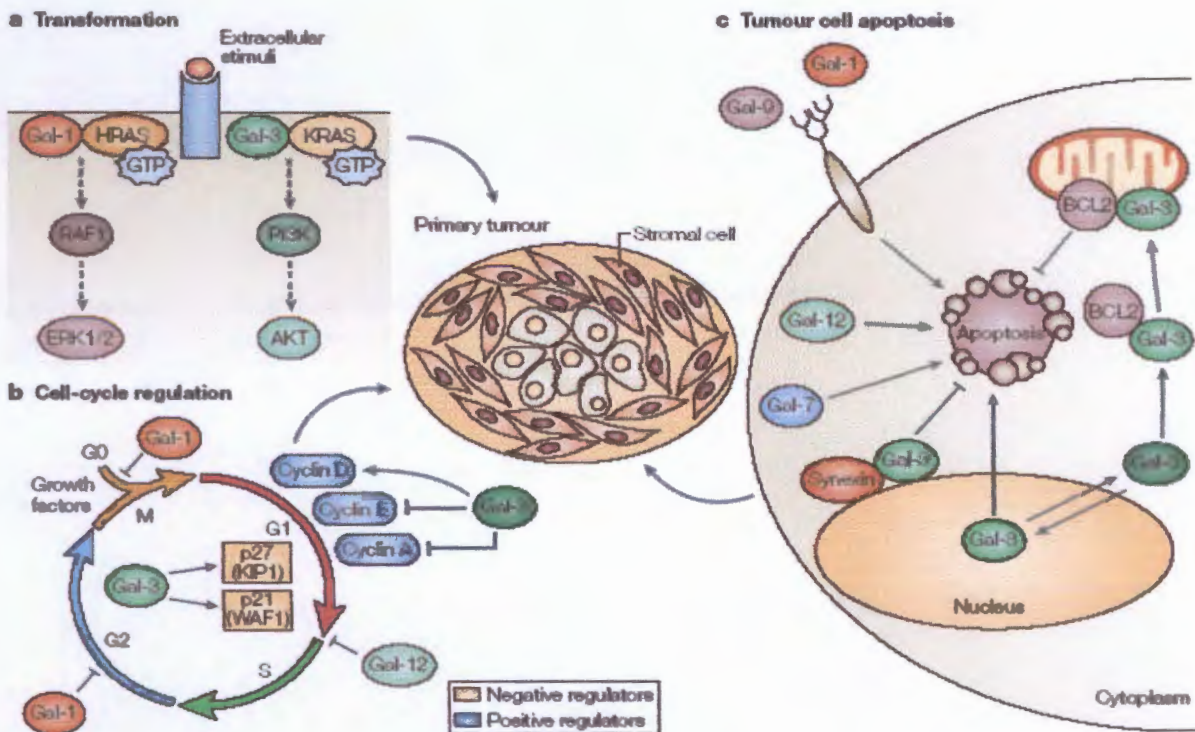


Figure 4. Rôle des galectines dans tumorigénèse. **a.** La galectine-1 et la galectine-3 peuvent médier la transformation néoplasique en interagissant avec les oncogènes tel que Ras oncogénique et favorise la transduction du signal médie par la protéine Ras ; **b.** les galectines peuvent également contrôler la progression tumorale en modulant la progression du cycle cellulaire. On particulier la galectine-3 régule les niveaux des régulateurs connus des cycles cellulaires comme les inhibiteurs P2 et P27 du cycle cellulaire résultant dans l'arrestation de ce cycle. La galectine-1 et 12 induisent l'arrestation de différents étapes des cycles cellulaires cependant les mécanismes moléculaires de ça n'ont pas été élucidés ; **c :** les galectines régulent l'apoptose. La galectine-1 et 9 peuvent induire l'apoptose des cellules tumorales lorsque ajoutées par voie exogène à la cellule. On outre la galectine-7 et 12 favorisent l'apoptose par des mécanismes intracellulaire. La galectine-3 a des fonctions anti-apoptotiques [Liu et Rabinovich , 2005].

Finalement, les cellules tumorales peuvent subir des morts non-apoptotiques, telles que la nécrose et la sénescence [Okada et Mak, 2004], une question cruciale pour l'avenir est si les galectines peuvent réguler ces processus.

I.2.2.3. Régulation de l'invasion tumorale

Les galectines ont été signalées à affecter la mobilité de cellules tumorales et influencer leur invasion dans les tests de l'invasion tumorale *in vitro* (figure 5). Cela a été démontré par l'addition de galectines (par voie exogène) aux cellules et par leur surexpression dans les cellules tumorales. L'ajout de la galectine-3 aux cellules du cancer du sein renforce nettement la migration des cellules à travers une barrière matrigel [Le Marer et Hughes, 1996], probablement en raison de la liaison de la galectine-3 aux récepteurs de la surface cellulaire impliqués dans la migration cellulaire. Par contre, une autre étude a montré que l'ajout de la galectine-3 (par voie exogène) a réduit la migration de lignées cellulaires du cancer de colon humain [Hittelet et coll., 2003]. Les raisons de ces résultats opposés ne sont pas claires, elles pourraient être dues à la différence dans les récepteurs de la surface cellulaire qui sont reconnus par la galectine-3, et les effets de ces récepteurs de la surface cellulaire sur la migration. Une lignée des cellules cancéreuses du pommone surexprimé la galectine-3 a amélioré l'invasion et la mobilité des cellules *in vitro* [Driscoll, 2002], indiquant que la galectine-3 endogène peut réguler la migration cellulaire.

Les rôles des autres galectines dans la mobilité et l'invasion tumorale ont été également documentés. Le niveau de l'expression de la galectine-1 est corrélé positivement avec le phénotype migratoire et l'agressivité biologique de la tumeur de l'astrocyte humain [Cambay et coll., 2002]. En plus, l'ajout de la galectine-1 (par voie exogène) provoque l'augmentation de la mobilité de cellules mastocytes tumorales *in vitro* [Magy et coll., 2002]. Ces résultats indiquent que la galectine-1 pourrait réguler positivement la migration et l'invasion de tumeurs. Par contre, l'addition de la galectine-8 réduit la migration de certaines lignées cellulaires de cancer du colon *in vitro*, indiquant que la galectine-8 est un régulateur négatif de la migration des cellules tumorales.

Enfin, l'information existante indique que les galectines peuvent contribuer à la mobilité d'invasion par de nombreux mécanismes. Extracellulairement, elles peuvent engager les intégrines aux autres protéines de la surface cellulaire impliquées dans la migration. Intracellulairement, elles pourraient influencer la mobilité intrinsèque de cellules par des mécanismes entièrement indéfinis [Folkman, 2002].

I.2.2.4. Régulation de l'angiogénèse tumorale

L'angiogénèse est nécessaire pour la croissance tumorale invasive et la métastase constitue un processus important dans la progression du cancer [Folkman, 2002]. La galectine-3 a une activité angiogénique *in vitro* et cela pourrait être lié à sa capacité à induire la migration cellulaire endothéliale [Nangia-Makker et coll., 2000]. Lorsqu'elles sont transplantées dans des cellules de souris immunodépressives, les cellules de cancer du sein humain qui surexpriment la galectine-3 montrent une augmentation dans la densité capillaire qui entoure la tumeur par rapport aux cellules normales [Califices et coll., 2004]. Cela appuie l'hypothèse que la galectine sécrétée par les cellules tumorales induit l'angiogénèse (figure 5) et des résultats similaires ont été documentés dans les cellules LNCap qui expriment la galectine-3 transgénique [Califices et coll., 2004]. Cependant, autres galectines ont un rôle dans l'angiogénèse resté à être déterminé.

Finalement, les galectines extracellulaires pourraient avoir une influence sur la progression tumorale par la modulation de l'endocytose de principaux récepteurs impliquant dans différentes étapes de la progression tumorale par exemple ; la galectine-3 induit l'endocytose des intégrines $\beta 1$ dans les cellules cancéreuses du sein [Fuitak et coll., 2001], mais fait obstacle à l'endocytose de facteur de croissance épidermique [Partridge et coll., 2004]. En outre, les effets de galectines décrits ci-dessus pourraient être affectés par d'autres facteurs. Par exemple, il est évident que la galectine-3 est clivée par la métalloprotéine de la matrice, donc son activité biologique dans les différentes étapes dans le processus métastatique pourrait être contrôlée par des enzymes qui sont présentées dans le microenvironnement tumoral [Ochieng et coll., 1998].

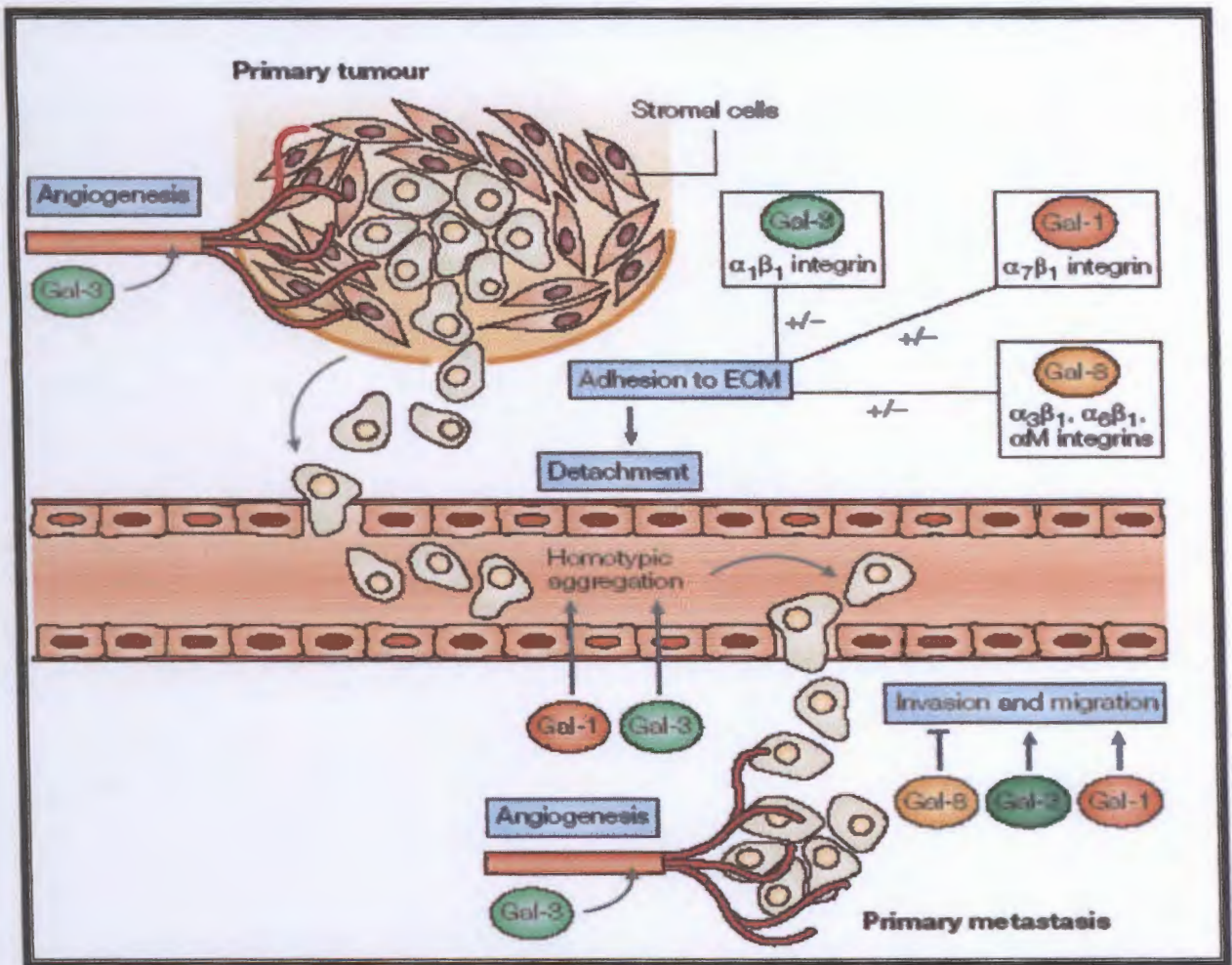


Figure 5. Galectines et métastases tumorales. La progression de tumeur vers les tumeurs métastatiques est un processus multigénique et multistade qui implique l'adhésion cellule-cellule et cellule-ECM, l'invasion cellulaire et /ou la migration et l'angiogénèse. La galectine-1, -3 et 8 peuvent influencer la migration et l'invasion des cellules tumorales par engagement des intégrines ou d'autres protéines de la surface cellulaire impliquée dans la migration cellulaire. La galectine-3 peut également affecter la motilité intrinsèque des cellules par la démodulation des éléments de cytosquelette associée avec l'invasion cellulaire – microfilament – à travers des mécanismes [Liu et Rabinovich, 2005].

I.2.2.5. Rôle des galectines dans la réponse immunitaire tumorale

Les cellules tumorales sécrètent également diverses chimiokines, qui peuvent influencer les réponses immunitaires et inflammatoires entourant la tumeur. Cependant, certaines cytokines inflammatoires et chimiokines créent un cadre approprié pour supprimer la croissance tumorale et tuer les cellules cancéreuses, d'autres ont un impact positif sur la survie et la progression tumorale [Luo et coll., 2004 ; Pollard, 2004]. En outre, les cellules tumorales peuvent libérer des médiateurs estimés à contribuer à l'invasion des cellules tumorales dans la réponse immunitaire [Gabrilotch et Pisarev, 2003 ; Dunn et coll., 2004]. Les galectines sont exprimées par différentes cellules immunitaires et inflammatoires et régulent la fonction de ces cellules [Rabinovich et coll., 2004]. Par conséquent il est concevable qu'elles puissent influencer les réponses immunitaires et inflammatoires développées par l'hôte contre la tumeur. En plus, les galectines sont sécrétées par la tumeur, comme les cytokines et les chimiokines qui peuvent moduler une variété de réponses inflammatoires, tandis que d'autres activent les signaux homéostatiques pour bloquer les fonctions immunes effectrices [Rabinovich et coll., 2002].

Les données récentes indiquent que certaines galectines sont sécrétées par la tumeur pourrait aider la tumeur de se soustraire à la surveillance immunitaire. La corrélation entre l'expression de la galectine-1 et l'agressivité de différents types de tumeur [Danguy et coll., 2002 ; Van den Brule et coll., 2004], en conjonction avec leurs effets immunorégulateurs indique que les cellules tumorales pourraient altérer les fonctions effectrices de cellules T en sécrétant la galectine. Cependant, la galectine-3 peut induire l'apoptose de la cellule T [Fuhumori et coll., 2003] et restaurer le signal initial de la transduction du récepteur de la cellule T (TCR) en formant des complexes multivalents avec les glucannes présents sur le TCR [Demetriou et coll., 2001]. En plus, la galectine-3 pourrait réduire également la réponse immunitaire sous certaines circonstances par la production hautement régulée de l'IL5. La galectine-2 peut induire l'apoptose de la cellule T [Strum et coll., 2004] et contrôler la sécrétion de lymphotoxine α par les macrophages [Ozaki et coll., 2004] et la galectine-4 active les cellules TCD4+ [Hokama et coll., 2004]. Finalement, la galectine-9 peut également induire l'apoptose de la cellule

Chapitre II
Galectine-8, structure et
propriétés

II.1. Introduction

La glycobiologie est devenue une extension importante de la Biologie Moléculaire moderne, étant donné la capacité multifonctionnelle des galectines plus particulièrement, les systèmes d'évolution en prenant en compte les spécificités des formes d'expression des galectines qui sont en relation directe avec leur fonction biologique. Depuis la découverte de la galectine-8, certains progrès ont été réalisés dans les essais pour déterminer sa structure, sa localisation et certaines de ses fonctions physiologiques. Comme d'autres galectines, la galectine-8 est supposée à être un ligand sécrété qui joue un rôle central dans les processus cellulaires, la croissance cellulaire et l'apoptose.

La galectine-8 [Hadari et coll., 1995] est une protéine de 34 KDa appartenant à la sous-famille des galectines de type tandem-repeat. Elle se compose de plusieurs isoformes, chacune composée de deux domaines d'environ 140 acides aminés, les deux ayant un domaine de reconnaissance de carbohydrates (CRD). Ces domaines sont reliés par un lien peptidique. Dans la famille de galectines, la galectine-8 est unique par son existence en différentes formes encodées par le même gène.

Six isoformes de la protéine mature contenant soit un ou deux CRD semblent être encodés par un seul gène comme résultat de l'épissage alternatif. En plus, les signaux de polyadénylation multiples combinés avec l'épissage alternatif permettent de générer un groupe complexe d'ARNm matures variables [Gapalkrishnan et coll., 2002 ; Bidon et coll., 2001]. Des études ont montré que la galectine-8 est un modulateur matricellaire de l'adhésion cellulaire et qu'il exige la présence de deux CRD pour être activée [Hadari et coll., 2000 ; Levy et coll., 2001]. Cette galectine est largement exprimée dans les tissus normaux et tumoraux et à différents niveaux, la galectine-8 faisant un outil intéressant pour comprendre la transformation néoplasique [Bidon et coll., 2001 ; Danguy et coll., 2001 ; Camby et coll., 2001].

II.2. Structure de la protéine de la galectine-8

La galectine-8 a été initialement clonée à partir d'une banque d'ADNc de foie de rat par le groupe Zick [Hadari et coll., 1995]. Le clone isolé contient un cadre de lecture ouvert qui code pour les 316 acides aminés qui constituent une protéine d'environ 35 KDa (Figure 6) [Hirabayashi et coll., 1992]. La structure secondaire prédite de la galectine-8 montre que ses domaines N et C-terminal sont structurellement homologues comme prévu à partir de leur structure primaire. Tous les deux domaines sont prédis pour former plusieurs feuillet- β , une caractéristique structurale d'autres galectines [Rini et Lobsanov, 1999 ; Leffler, 2001]. Sur la base de la structure cristalline connue du galectine-1 homodimère [Liao et coll., 1992], un modèle de structure de la galectine-8 a été construit.

La galectine-8 probablement se compose de 2, 10 et 12 brins antiparallèles continus de feuillets- β qui s'étendent dans un double mode symétrique à travers l'interface de ses domaines N et C-terminal. Les sites de fixation de carbohydrates sont situés aux extrémités distales de chaque domaine et aucun pont disulfure n'est prévu (Figure 7). Bien que la galectine-8 contienne deux CRD, des différences potentielles dans la liaison de sucre entre les domaines sont prévues à partir d'une différence cruciale dans leur séquence (WGEXEI ou WGEXER) aux extrémités N et C-terminales de la galectine-8 respectivement (Figure 6). Le résidu Arg. a été impliqué en jouant un rôle important dans les interactions entre les galectines et la fraction glucose de lactose [Lobsanov et coll., 1993]. En outre les études métagéniques de site direct ont montré que la substitution de cet Arg. converti par His abolit la liaison de sucre. La présence de l'Ile-90 (au lieu d'un Arg.) à l'extrémité N-terminale du CRD de la galectine-8 suggère que ce CRD pourrait fixer les acides aminés non-basiques à ce site, qui pourrait se traduire par l'altération de sa spécificité de liaison sucre. Par conséquent, la galectine-8 pourrait fonctionner comme un agent de réticulation hétérobifonctionnel et une gamme élargie de capacité interactive. Le clonage de plusieurs homologues de la galectine-8 humaine [Su et coll., 1996 ; Bidon et coll., 2001], dans lesquels le motif WG-E-I est conservé, apporte un soutien supplémentaire à cette notion, et suggère que cette

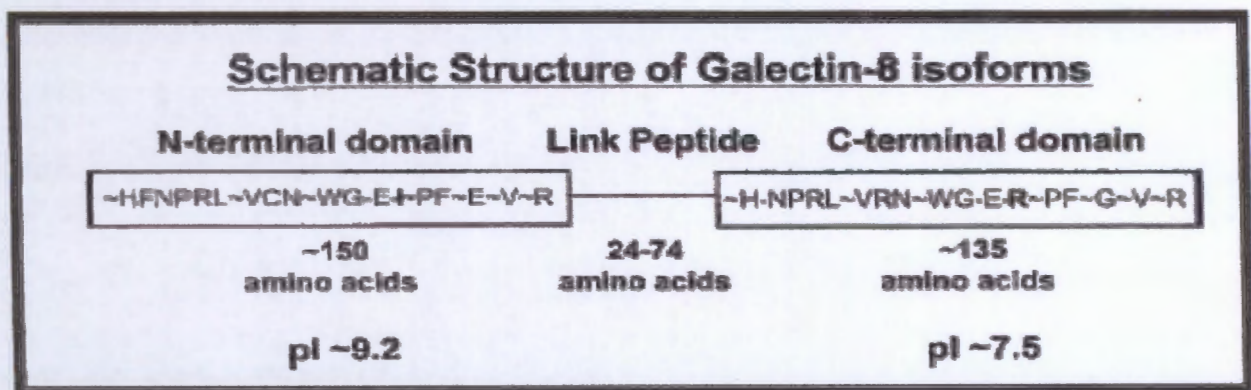


Figure 6. Structure schématique des isoformes de la galectine-8. La galectine-8 encode pour une galectine avec deux régions de fixation carbohydrate-binding homologue. Une structure schématique de la galectine-8 est présentée. Chaque case présente un long peptide 24-74 acide aminé [Zick et coll., 2004].

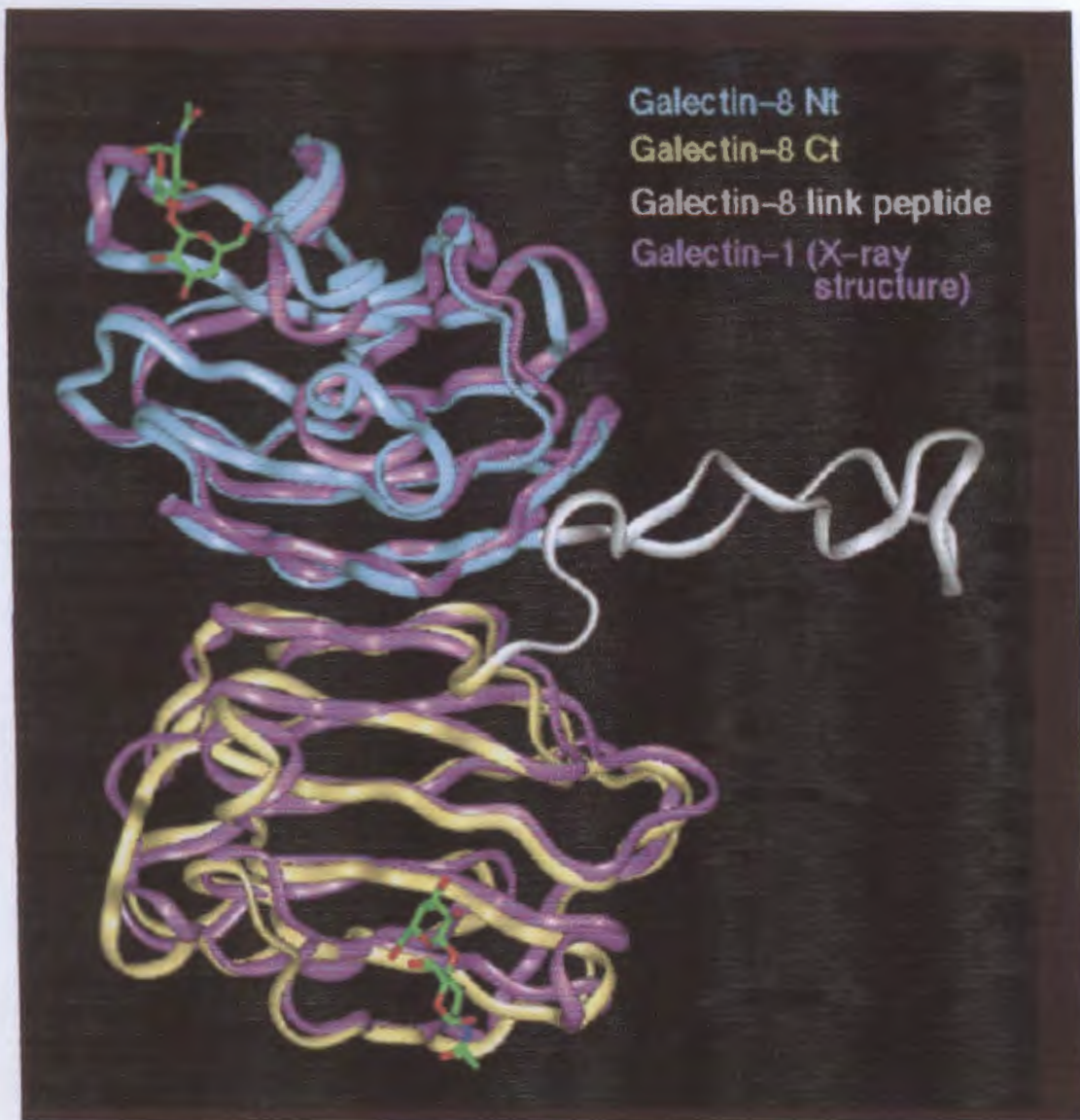


Figure 7. Structure tridimensionnelle prédite de la galectine 8. Une structure modèle de la galectine-8, basée sur la structure connue de la galectine-1 [Liao et coll 1994] et les galectine-2 [Lobsanov et coll., 1993] homodimères (~34% d'identité), a été construit en utilisant le programme d'homologie. Les modèles ont été essentiellement basés sur la structure de la galectine-1 sauf pour deux boucles (une dans chaque domaine) qui ont plus similaires aux boucles correspondantes dans la galectine-2. Le ruban représente l'orientation prédite de l'épine dorsale du polypeptide de N-CRD de la galectine-8 (bleu) ; C-CRD de la galectine-8(marron) et la structure rayant x connu de la galectine-1 homodimère (violet) [Liao et coll., 1994].

architecture unique est probablement une caractéristique de toutes les isoformes de la galectine-8.

II.3. Structure du gène de la galectine-8

Le gène de la galectine-8 humaine couvre 33K pb de l'ADN génomique, il est localisé sur le chromosome 1 (1q42 .1) et contient 15 exons. Parmi les 15 exons putatifs, 11 sont constitutifs de n'importe quelle isoforme, tandis que les exons 2, 10, 11 et 12 sont alternativement présents ou absents (figure 8). Les exons 5, 6 et une partie de l'exon 7 codent pour le CRDI, alors que 13, 14 et le début de l'exon 15 codant pour le CRD II, une partie de l'exon 7 et les exons 8, 9, 10, 11 et 12 codent pour un peptide charnier. Chaque séquence insersionale correspond à un exon spécifique : 10, 11 et 12 pour (IS1, IE et IS2 respectivement) [Bidon et coll., 2001]. (figure 8). Un seul codon ATG est localisé dans le quatrième exon, cependant trois codons stops différents sont présent dans les exons 11 (séquence IE), 12 (séquence IS2) et 15 (isoforme sans séquence soit IE ou bien IS2) (figure 8). L'épissage alternatif implique la 5'UTR de l'ARNm. Sauf pour les 36 bases en amont d'ATG dans l'exon 4, cette région UTR vient de l'exon 1 et 3 dans la galectine-8 Po66CBP pulmonaire [Bidon et coll., 2001], et les exons 1, 2 et 3 dans la galectine-8 PCTA de la prostate [Gopalkrishnan et coll., 2000]. L'exon 2 n'a été jamais observé dans les transcrits pulmonaires. Un autre épissage alternatif comporte les exons 10 (séquence IS1), 11 (séquence IE) et l'exon 12 (séquence IS2) [Gopalkrishnan et coll., 2000 ; Bidon et coll., 2001].

Toutes les combinaisons putatives semblent être possibles dans les tissus cancéreux du poumon, donnant naissance à différentes isoformes de la galectine-8 Po66-CBP-IS1, (PO66-CBP -IS1, -IS2, IS1-I et IS1-IE-IS2) [Bidon et coll., 2001a; Bidon et coll., 2001b]. Cela n'a pas été observé dans les tissus de la prostate. [Gopalkrishnan et coll., 2000]. Une série complexe de transcrits a été également observée dans les cellules cancéreuses du colon [Nagy et coll., 2002] et les cellules cancéreuse astrocytiques [Gamby et coll., 2001]. Toutes les deux sont observées par RT-PCR. Cette voie d'épissage alternatif n'a pas été clairement décrite.

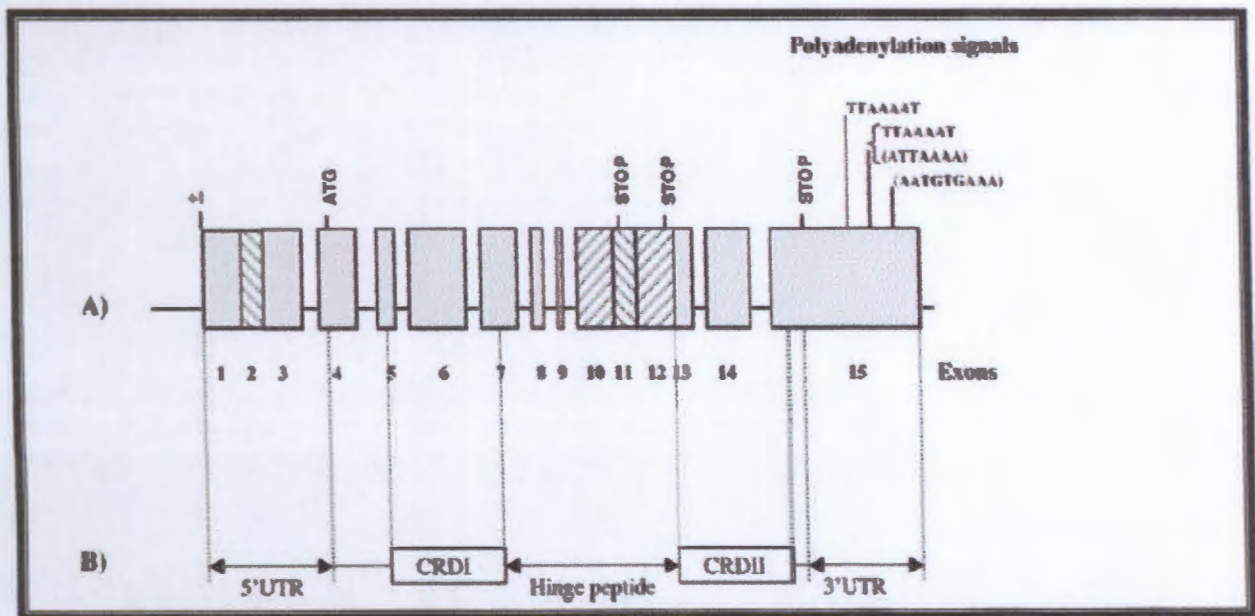


Figure 8. Organisation génomique de LGALS8 de la galectine-8. A : Structure du gène LGALS8. [Les exons constatifs sont en gris. Les exons alternatifs ont stries. IS1, IE et IS2 se referant à alterner les exons ont modifiant le peptide long. Le codon d'initiation (ATG) et les codons stop sont indiqués. Les signaux de polyadénylation entre les parenthèses. **B :** Structure du domaine protéique de la galectine-8 et la relation avec les exons [Bidon et coll., 2001].

[

II.4. Isoformes de la galectine-8

L'épissage alternatif de l'ARNm de la galectine-8 génère différents transcrits encodant, au moins six isoformes protéiques de la galectine-8 qui sont spécifiques aux tissus [Bidon et coll., 2004]. La galectine-8 semble être unique dans la famille de galectines avec les isoformes appartenant aux deux groupes prototype et tandem repeat. Les six isoformes contiennent une région N-terminal du galectine-8 avec son motif signal unique WGEXXI. Deux de ces six isoformes sont, en effet des galectines prototypiques parce qu'elles sont dépourvues de domaine C-terminal de la galectine-8, et ne contiennent que le domaine N-terminal, fusionné aux régions charnières portant différentes longues insertions. Cependant, ces isoformes ont été jamais isolées, mais ont été seulement déduites à partir des transcrits isolés. Les quatre isoformes qui sont de type tandem repeat, également différent dans la taille de leurs régions charnières qui varient en longueur de 24 à 74 acides aminés. Une des isoformes de type tandem repeat sauvage, est désignée gal-8M (galectine-8 medium), possède un linker peptidique de moyenne dimension sans un site thrombine de clivage, tandis qu'une autre isoforme bi-CRD nommée gal-8L (galectine-8 long), contient le plus long linker peptidique qui comprend un domaine thrombine de reconnaissance [Nishi et coll., 2005a ; Nishi et coll., 2006b]. La présence d'au moins six isoformes de la galectine-8 indique que cette lectine devrait être comme une sous famille parmi les galectines.

II.5. Galectine-8, une protéine sécrétée

La galectine-8, comme les autres galectines, est une protéine sécrétée [Hadari et coll., 2000]. En conséquent, la galectine-8 est trouvée sur la surface de plusieurs lignes cellulaires, et elle peut être libérée de la surface cellulaire par la trypsinisation. En résulte, la galectine-8 comme les autres galectines, est prévue pour fonctionner, au moins en partie extracellulairement. Grâce à l'absence d'un peptide signal, le mode de sécrétion de galectines est largement inconnu [Hadari et coll., 2000].

Cependant, il a été précédemment démontré que les galectines sont concentrées dans les invaginations de la membrane cytoplasmique, qui pincent au loin pour former les vésicules extracellulaires riches en lectines labiles qui peuvent interagir avec les protéines extracellulaires [Leffler, 2001 ; Cooper et coll., 1999 ; Cleves et coll., 1996]. A cet égard, il est intéressant de noter que la galectine-8 recombinante reste soluble, et maintient la capacité de fixer les sucres même lorsqu'elle est excrétée et purifiée en absence des agents réducteurs [Hadari et coll., 1997]. Ces résultats sont compatibles avec la notion [Casai et coll., 1996] que l'environnement réduit ne doit pas nécessairement maintenir la fixation des sucres par les galectines. Cette conclusion a des implications quelque peu large et soutient les idées que au moins la galectine-8 ainsi d'autres galectines, probablement peuvent fonctionner à l'extérieur des cellules pendant de longue période de temps dans un environnement non-réduit sans être inactivée.

II.6. Distribution tissulaire et la localisation subcellulaire

L'expression de la galectine-8 dans les différents tissus a été examinée par Northern et Western blot analyses [Hadari et coll. 1995 ; Gopalkrishnan et coll., 2000 ; Hadari et coll., 2000]. Contrairement, aux autres galectines avec une distribution tissulaire limitée (par exemple ; galectine-4) [Oda et coll., 1993], la galectine-8 est exprimée dans plusieurs tissus y compris les poumons, le foie, la rate et le muscle cardiaque. Les niveaux faibles de l'expression ont été détectés dans les intestins, le colon et le thymus. Des études ultérieures ont démontrées que cette galectine a été plus largement distribuée dans les tissus des mammifères comme les muscles, le cerveau, les reins...etc.) que d'autres galectines de type tandem-repeat, tels que la galectine-4,6 [Gitt et coll., 1998], galectine-9 et 12 [Hotta et coll., 2001]. Ces résultats démontrent que, la galectine-8 est une protéine assez abondante, elle n'est pas exprimée ubiquitairement.

L'expression de la galectine-8 semble être développementalement régulée .Les niveaux très faibles de l'expression ont été notés dans l'embryon entier [Hadari et coll., 1995], alors que, les niveaux élevés de l'expression ont été notés dans les tissus de l'adulte. A cet égard, la galectine-8 pourrait ressembler d'autres galectines qui ont été

impliquées en tant que régulateurs de la croissance cellulaire [Sanford et coll., 1990 ; Wells et coll., 1991] et de l'embryogenèse [Poirier et coll., 1992].

II.7. Fonctions de la galectine-8

II.7.1. Galectine-8 dans l'adhésion et la migration cellulaire

Les études très élégantes de l'adhésion cellulaire ont révélé que la galectine-8 peut réguler positivement ou négativement l'adhésion cellulaire, en fonction de microenvironnement extracellulaire. Lorsque immobilisée sur une matrice, la galectine-8 peut être classée comme une nouvelle protéine extracellulaire avec une puissance similaire à la fibronectine dans la promotion de l'invasion et l'adhésion cellulaire, grâce à la légalion de fractions sucres présentes dans les récepteurs de l'intégrines de la surface cellulaire. En réalité, les cellules ont adhéré et propagé sur les plaques enduites par galectine-8 avec une cinétique similaire à celle trouvée lorsque les cellules sont attachées à la FN [Levey et coll., 2001]. En effet le mécanisme de l'interaction de la galectine-8 avec les intégrines implique la liaison de lectines à des fractions sucres (interactions protéine-glycanes), alors que le site de fixation de ligand sur le domaine extracellulaire de molécules d'intégrines interagit avec la FN (interactions protéine-protéines). En outre, la galectine-8 a induit probablement l'agrégation de sous unités $\beta 1$ des intégrines, qui sont des principaux activateurs en amont de la FAK [Levey et coll., 2001]. Dans ce sens, la galectine-8 ressemble les protéines d'ECM classiques qui provoquent l'agrégation pour initier les cascades de signalisation à médiation d'intégrines [Zick et coll., 2004] (figure 9).

Les effets inhibiteurs de la galectine-8 surexprimée pourraient tenir compte d'un effet autocrine de la lectine sécrétée qui interagit avec les intégrines de la surface cellulaire disponibles semblable à l'effet inhibiteur de la galectine-8 ajoutée par voie exogène aux cellules [Hadari et coll., 2000]. En plus, comme il est indiqué pour la galectine-3, la galectine-8 soluble pourrait alternativement induire l'internalisation des intégrines de la surface cellulaire de manière à diminuer l'adhésion cellulaire [Furtek et coll., 2001]. Au total, les effets antiadhésifs de la galectine-8 pourrait être un médiateur

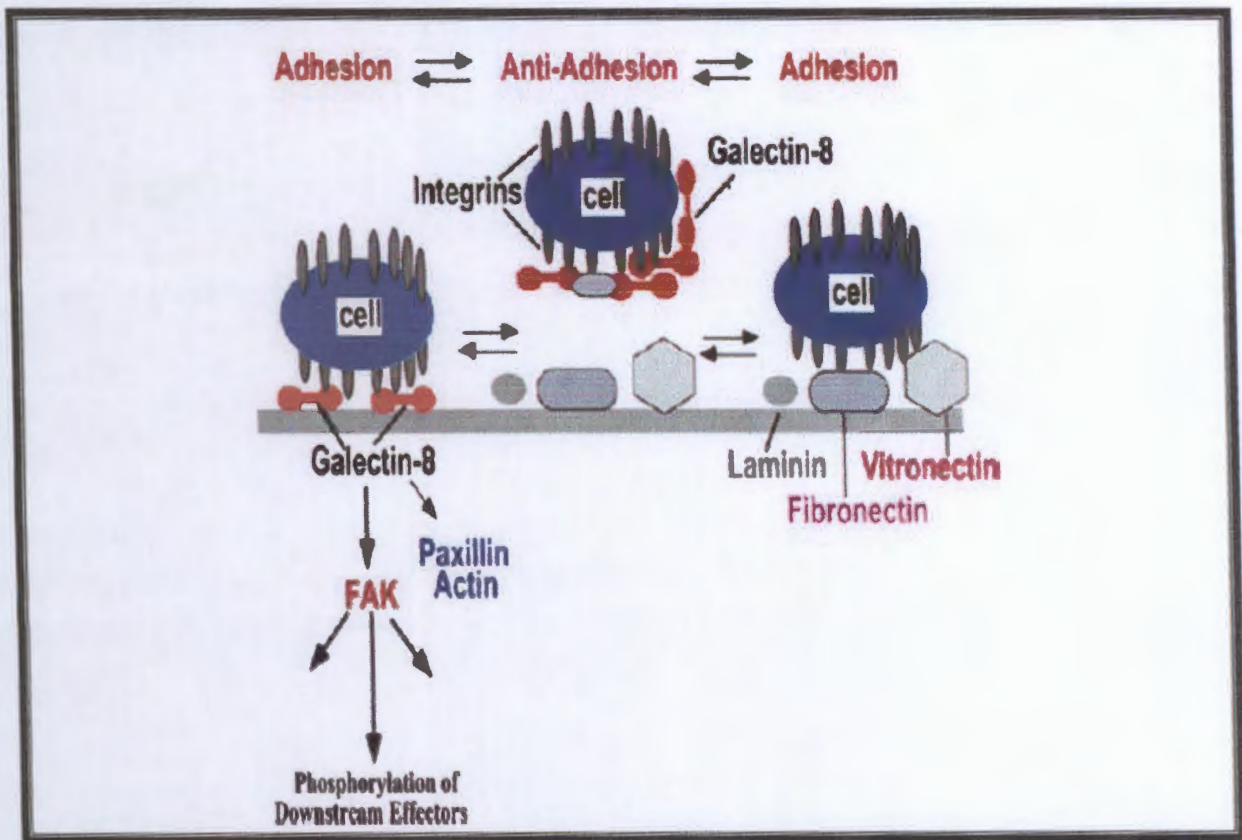


Figure 9. Les fonctions de galectine-8 comme une protéine matricellaire [Levy et coll., 2001].

soit de la fixation directe de l'excès cellulaire soluble, ou la liaison de protéines extracellulaires tel que la FN qui lorsque solubles pourraient exercer un effet antiadhésif.

En raison de leurs fonctions antiadhésives, la galectine-8 telle que la galectine-1 et 3 peut être considéré comme un nouveau membre de pro-modulateur de l'adhésion collectivement appelée protéines matricellulaires, qui comportent la thrombospondine, la tenascine, l'hevine et de l'integrine [Bornstein et Sage, 2002]. Zick et ses Collaborateurs ont proposé que la galectine-8 puisse fonctionner en trois modes différents, en fonction du contexte cellulaire et le milieu extracellulaire. Lorsqu'elle présente à des faibles concentrations en tant qu'un ligand mobilisé (même en présence de sérum de facteurs de croissance sélectionnés), cette lectine interagit seulement avec les récepteurs d'haute affinité de la famille d'integrines ce qui favorise l'adhésion, l'invasion et la migration cellulaire. En revanche, lorsque la galectine-8 est présente à des concentrations assez élevées comme un ligand soluble ou quand elle est surexprimée et sécrétée, elle peut interagir avec les récepteurs de faible affinité (autres membres de la famille d'integrines ou différents récepteurs de la surface cellulaire).

La galectine-8 immobilisée a été démontré a être équipotente de la FN dans le soutien de la migration cellulaire lorsqu'elle est ajouté a un milieu de culture en présence de sérum. En effet, les cellules CHO-P semées dans les doplets d'agarose sont facilement germées et migrées sur les plaques couchées avec la FN et la galectine-8 ci-après 6-8 jours de la croissance [Levey et coll., 2001]. En conclusion, lorsqu'est immobilisée, la galectine-8 peut stimuler la migration cellulaire. En revanche, la galectine-8 soluble peut également réduire la migration cellulaire *in vitro*, un effet attendu pour une protéine matricellulaire. Ainsi la galectne-8 représente une nouvelle protéine matri cellulaire, mais le mécanisme détaillé de son action reste à élucider.

Les effets inhibiteurs de la galectine-8 soluble sur l'adhésion cellulaire correspondent à ses effets sur la croissance cellulaire. Ces effets de la galectine-8 surexprimée pourraient être représentés par un effet autocrine de la lectine sécrétée qui interagit avec les intégrines disponibles de la surface cellulaire, ce qui empêche totalement l'adhésion cellulaire, à l'instar de ses rôles anti-inhibiteurs lorsqu'elle est

ajoutée entant que ligand soluble. Alternativement, la galectine-8 pourrait agir intracellulairement et inhiber la croissance cellulaire par un mécanisme encore infini. L'inhibition des interactions -integrines a été impliquée dans l'induction de l'apoptose dans les cellules refusées d'ancrage [Ruoslahti et coll., 1994 ; Frish et coll., 1994].

II.7.2. Galectine-8 et l'apoptose

La galectine-8 est un inducteur effectif d'un processus apoptotique dans plusieurs types cellulaires. L'apoptose, comme la liason à l'integrine, est empêché l'inclusion de thio-digalactoside suggérant que ces deux événements sont au moins partiellement médiés par les interactions de la galectine-8 avec les glycoconjugués de la surface cellulaire. Cependant, l'apoptose induit par la galectine-8 n'est pas secondaire par rapport à ses signaux adhésifs, parce qu'il prend place lorsque la galectine-8 est s'adressée à adhérer les cellules qui ne détachent pas pendant le déroulement de l'expérience. Ces résultats suggèrent que la galectine-8 soluble pourrait induire ses effets apoptotiques et anti-adhésif par deux mécanismes indépendants. En outre les constituants de sérum pourraient agir comme des facteurs de survie à protéger les cellules contre les signaux apoptotiques transmis par la galectine-8. On note que l'apoptose induit par cette galectine diffère de celui induit par la galectine-1 [Perillo et coll., 1995] qui est sérum indépendant, aussi suggérant que ces deux lectines pourraient agir à travers différents mécanismes.

II.7.3. Organisation du cytosquelette et signalisation cellulaire

L'interaction des integrines de la surface cellulaire avec la galectine-8 immobilisée favorise l'attachement cellulaire suivit par l'invasion cellulaire. La capacité de la galectine-8 immobilisée à promouvoir les deux processus est évidente à partir des études de l'immunofluorescence qui démontrent l'invasion élaborée de cellules qui prend place sur la galectine-8 immobilisée. En effet, les cellules adhèrent et se déplacent sur les plaques enduites de la galectine-8 avec une efficacité et une cinétique similaires à celles

trouvées lorsque les cellules adhèrent à la FN. Malgré sa similitude fonctionnelle avec d'autres protéines d'ECM, la galectine-8 manifeste plusieurs caractéristiques distinctes. Les plus frappantes sont les différences dans l'organisation cytosquelittique et la formation de contacts focaux induites par la galectine-8 par rapport à celles induites par la FN. Bien que les cellules adhérentes à la FN développent un réseau élaboré de paquets d'actine associés avec des contacts focaux bien développés, les cellules attachées à la galectine-8 manifestent un réseau mal organisé de microfilaments d'actine, avec des petits contacts focaux distribués essentiellement à la périphérie des cellules. Plus important encore, beaucoup de ces sites d'adhésion contiennent des montants minimaux de vinculin ou de paxilin, ce qui traduit par une phosphorylation réduite de la tyrosine de paxilin [Levy et coll., 2001], suggérant que d'autres protéines probablement agissent en conjonction avec les intégrines pour propager les signaux intracellulaires évoqués lors de l'adhésion cellulaire à la galectine-8. Cette idée n'est pas surprenant en vue de l'effet que les complexes d'adhésion montrent une diversité structurelle et moléculaire extraordinaire, et les sites de l'adhésion cellulaire à l'ECM peuvent être médiés par une variété de molécules d'ECM et de protéines d'intégrine [Zamir et coll., 1995]. Un aspect apparenté est la phosphorylation du FAK, qui se déroule lors de l'adhésion cellulaire à la galectine-8 [Levy et coll., 2001]. Cette observation est cohérente avec le fait que la galectine-8 en vertu de ses deux CRDs lie et probablement regroupe les sous unités B1 d'intégrines, le principal activateur en amont de FAK [Yamada et coll., 1995].

Les différences dans l'organisation cytosquelittique entre les cellules adhérentes à la FN ou à la galectine-8 pourraient être attribuées à leurs différents modes d'interaction avec les intégrines. Ainsi la phosphorylation de FAK qui a lieu au cours des premières étapes des interactions cellule-matrice est un signal commun émis sur l'adhésion cellulaire à la FN ou à la galectine-8. Par la suite, la bifurcation de signaux médiés par la FN ou la galectine-8 probablement a lieu. La FN recrute les éléments cytosquelittique supplémentaire tels que la vinculin et la paxilin et induit leur phosphorylation de tyrosine, tandis que la galectine-8 ne parvient pas à le faire et probablement émit une série différente de signaux [Levy et coll., 2001]. La pertinence de cet argument est le fait que la galectine-8 stimule efficacement, mieux que la FN, les activités de la protéine kinase

B, P70S kinase, tel que MAPK qui est indétectable dans les adhésions focales [Yamada et Miyamoto, 1995]. Les interactions de la galectine-8 avec les intégrines impliquent sa liaison aux fractions sucres, plutôt que le site de liaison du ligand sur le domaine extracellulaire de molécule d'intégrine. Par conséquent, la formation de complexes protéine-protéines, sur les intégrines liant à la fibronectine ou la formation des complexes protéine-sucres entre la galectine-8 et les intégrines offre un aspect moléculaire pour les différences dans l'organisation cytosquelettique et l'induction du signal par ces deux matrices.

Enfin, le motif le moins développé de filaments d'actine et de contacts focaux observé dans les cellules ensemencées sur la galectine-8 ressemble l'apparition de cellules dont les intégrines ont été regroupées en absence de ligand [Miyamoto et coll., 1995], suggérant que la galectine-8 probablement échoue à occuper le site de liaison protéine-ligand d'intégrines, alors qu'elle induit effectivement l'agrégation de ces récepteurs. La possibilité que la galectine-8 induise l'agrégation d'intégrine est cohérente avec le fait qu'une forme tronquée de la galectine-8, qui ne contient que sa moitié N-terminal avec un seul CRD, est beaucoup moins efficace (environ 5 fois) dans le fonctionnement comme une protéine ECM qui favorise l'adhésion cellulaire. Ces résultats suggèrent que la ligature d'intégrines de la surface cellulaire est nécessaire mais insuffisante pour déclencher les fonctions biologiques de la galectine-8. A cet égard, la galectine-8 ressemble les protéines ECM classiques qui induisent l'agrégation d'intégrine pour déclencher l'adhésion cellulaire et initier la cascade de signalisation générée de celle-ci.

Chapitre III

Galectine-8 et cancer

III.1. Introduction

Une étude indique que les galectines ont des rôles importants dans le cancer ; elles contribuent à la transformation néoplasique, la survie des cellules tumorales, l'angiogénèse et la métastase tumorale. Elles peuvent moduler les réponses immunes et inflammatoires et pourraient avoir un rôle clé en aidant les tumeurs à s'échapper de la surveillance immune. Dans ce contexte, l'expression de la galectine-8 dans les cellules et les tissus tumoraux est probablement la plus complexe parmi la famille de galectines. Le niveau de cette expression peut être corrélé avec la malignité du cancer du colon humain et le degré de différenciation de carcinome des cellules squameuses pulmonaires et les tumeurs neuro-endocrines. Récemment les différences dans les niveaux d'expression de la galectine-8 entre les tissus normaux et tumoraux ont été utilisées comme un guide à la sélection des stratégies pour la prévention et le traitement de carcinome des cellules squameuses pulmonaires.

III .2. Rôle fonctionnel de la galectine-8 dans le cancer

Une investigation extensive a eu lieu afin de mettre en évidence le rôle complexe des galectines dans plusieurs aspects du processus néoplasique humaine [Grelik et coll., 2001 ; Deininger et coll., 2002]. Etant la seule examinée dans ce contexte, la galectine-8 a été signalée à avoir différentes propriétés tumorales modulatrices dans diverses néoplasies humaines, dans les expériences *in vivo* et *in vitro* à la fois (en utilisant les xénogreffes tumorales humaine). La sécrétion de la galectine-8 est considérablement stimulée, et leur expression à la surface est hautement augmentée dans le carcinome de la prostate humaine invasive, le cancer précoce de la prostate et le néoplasie intra épithéliale prostatique, mais non sur les tissus prostatiques normaux ou les tissus hypertrophiques prostatiques bénignes [Su et coll., 1996]. Pour cette raison elle a été autre fois nommée PCTA-1 [Su et coll., 1996]. Les niveaux élevés de l'expression de la galectine-8 sont également observés dans les cellules de carcinome pulmonaire humain. L'ensemble des autres tumeurs dans lesquelles les

niveaux élevés de la galectine-8 ont été détectés sont l'astrocytome et le glioblastome du système nerveux central, le lymphome des cellules T cutanées et le cholesteatome de l'oreille moyenne [Camby et coll., 2002 ; Simon et coll., 2001]. L'ARNm de la galectine-8 est le message le plus abondamment exprimé des galectines, dont la présence a été marquée dans 61 lignées de cellules tumorales humaines d'origines différentes (le sein, le colon, les poumons, le cerveau, les reins, le système urogénitale et le système hématopoïétique). L'expression de la galectine-8 a été trouvée dans toutes les cellules testées [Lahm et coll., 2001]. En outre la galectine-8 localise à la partie invasive de certains glioblastomes, expliqué dans le cerveau d'une souris nue [Camby et coll., 2001]. Par conséquent la surexpression de la galectine-8 peut représenter une attribution clé associée avec la progression de certains types de tumeurs. D'autre part, dans le carcinome du colon, le niveau d'expression de la galectine-8 a été créé à diminuer considérablement pendant la tumorigénèse [Nagy et coll., 2002]. Complètement, il semble raisonnable à postuler que les niveaux d'expression de la galectine-8 ne sont pas ubiquitaires dans tous les néoplasies humains, mais sont étroitement en corrélation avec le néoplasie spécifique, fournissant aux néoplasies humains quelques avantages relatifs de la métastase. Couramment, il ya au moins deux approches sous l'investigation concernant le rôle potentiel de la galectine-8 dans la recherche et le traitement du cancer de la prostate. La première est la possibilité qu'elle peut augmenter la sensibilité et la spécificité ou même remplacer le sérum prostatique traditionnel d'antigène (PSA) [Su et coll., 1996]. La deuxième approche poursuit l'idée que la galectine-8, grâce à leurs effets modulateurs sur l'adhésion cellulaire, peut aussi servir à modifier la biologie tumorale et l'histoire naturelle de la croissance tumorale.

Concernant les fonctions biologiques, la galectine-8 a été signalée à inhiber l'adhésion des cellules de carcinome humain aux plaques couvertes d'intégrine résultant de l'induction de l'apoptose des cellules [Harari et coll., 2000]. La galectine-8 a été également signalée à influencer le carcinome du colon [Nagy et coll., 2002]. Et induire l'apoptose dans les cellules 1299 de carcinome humain [Hadari et coll., 2000], lorsque ajoutée à des cellules cultivées dans des plaques enduites avec des ligands

d'intégrine. Cela peut être en corrélation avec la capacité de cette lectine à inhiber l'adhésion cellulaire sous les conditions expérimentales. Des études supplémentaires ont montré que la majeure protéine interagissant avec la galectine-8 sur la surface de cellules 1299, comme les cellules HeLa et les cellules endothéliales humaines est la $\alpha 3 \beta 1$ intégrine. En outre, la transfection de l'ADNc de la galectine-8 dans les cellules 1299 réduisait significativement la formation des colonies sous des conditions de culture similaires, comparativement avec le nombre des colonies formées par les cellules transfectées avec un vecteur vide. La galectine-8 immobilisée est également stimulée significativement la migration des cellules glioblastomes *in vitro*. Cette observation a été dérivée à partir des expériences dans lesquelles les cellules tumorales astrocytiques ont été germées sur les supports plastiques régulés dans la présence ou l'absence de la galectine-1, -3 ou 8. Sous ces conditions expérimentales, la galectine-8 a augmenté les niveaux de migration des cellules T98G et U373. Remarquablement, l'évaluation histopathologique de l'expression de la galectine-8 dans les tumeurs astrocytiques humaines ont révélé que la plus immunopositive s'attachant dans les parois des vaisseaux sanguins comparée avec le reste des tumeurs de parenchymes et de stroma, tandis que la caractéristique qui a été observée pour la galectine-1 [Hadari et coll., 2000], suggérant que la galectine-8 dérivée à partir d'ECM intra tumorale pourrait être impliquée dans la migration des cellules tumorales et la métastase. En contraste, lorsque les cellules cancéreuses du colon humain ont été plaquées dans un matrigel ; la galectine-8 est diminuée considérablement les taux de migration dans les cellules HCT-15 et CoLo201 ; en effet, partiellement bloquées par les anticorps anti galectine-8. Cependant, ni galectine-8 ni anticorps anti galectine-8 ont été capables d'altérer la migration des cellules LoVo ou DLD-1 sur un matrigel [Nagy et coll., 2002]. En résumé, l'interaction de la galectine-8 sécrétée avec les intégrines de la surface cellulaire inhibe l'adhésion cellulaire tandis que la galectine-8 immobilisée a eu un potentiel de favoriser l'attachement, l'invasion et la migration cellulaire, par conséquent la galectine-8 peut moduler les interactions cellule-matrice dans une variété de processus physiologiques et pathologiques.

III.3. Expression de la galectine-8 dans le cancer

Un certain nombre d'approches expérimentales ont été employées pour déterminer la présence ou l'absence de l'ARNm de la galectine-8 ou de sa protéine dans les tissus normaux, embryonnaires ou tumoraux : RT-PCR, immunohistochimie et l'analyse de la bibliothèque du projet « anatomie du génome du cancer » ou CGAP. Le but de ce projet mené par l'institut national du cancer « NCI » est de déterminer les profils d'expression génique des cellules normales, pré-cancéreuses et cancéreuses, permettant éventuellement, de détecter, de diagnostiquer et de traiter la maladie. Dans ce cadre la collaboration étroite entre des scientifiques internationaux a permis une meilleure expertise scientifique et la mise en place de banques des données au bénéfice des spécialistes du cancer du monde entier. Cependant, comme le montre le tableau 2, l'analyse de CGAP a donné des résultats conflictuels en comparaison à d'autres méthodes. Ceux-ci ont pu avoir été dus à la sensibilité de la technique utilisée. La méthode de collecte des échantillons pourrait être un autre problème majeur, par exemple, une biopsie de tissu normal est habituellement conduite près de la tumeur et les biopsies réalisées plus tard peuvent contaminer le secteur.

Les analyses dans le cadre du projet « CGAP », ont démontré que la galectine 8 est exprimée de façon ubiquitaire, elle est largement détectée dans les tissus normaux tels que dans le cerveau, les seins, le côlon, la rétine, le rein, le pancréas, le placenta, la rate, les testicules, l'utérus, le tissu vasculaire, l'œsophage et le cœur aussi bien que dans les tissus tumoraux tels que le cerveau, les seins, le colon, les cellules germinales, la tête et le cou, les reins, les muscles, l'ovaire, le pancréas, la thyroïde, le placenta, la prostate, l'utérus, les poumons, l'estomac et l'œsophage [Bidon et coll., 2001a; Hadari et coll., 2000 ; Danguy et coll., 2001; Hadari et coll., 1995; Bassen et coll., 1999; CauletMaugendre et coll., 2002]. D'autre part, la galectine-8 ne semble pas être fortement exprimée dans les tissus embryonnaires et a été seulement détectée dans le cerveau, les reins, l'utérus, le foie et les poumons

Tableau 2. Résumé des résultats d'analyse de l'expression de la galectine-8 au niveau de l'ARNm et de la protéine dans les divers tissus normaux, tumoraux et embryonnaires.
 C : CGAP, RT : RT-PCR, I : Immunohistochimie et N : Northern blot. (+) présence de galectine-8, (-) absence de galectine-8, (nd) non déterminé [Bidon et coll., 2001].

	Tissus normaux				Tissus embryonnaires				Tissus tumoraux			
	C	RT	I	N	C	RT	I	N	C	RT	I	N
cerveau	+	-	nd	+	+	nd	nd	nd	+	+	+	nd
sein	+	nd	+	nd	-	nd	nd	nd	+	nd	+	nd
colon	+	+	+	+	-	nd	nd	nd	-	+	+	nd
rétine	+	nd	nd	nd	-	nd	nd	nd	+	nd	nd	nd
Cellule germinale	-	nd	nd	nd	-	nd	nd	nd	+	nd	nd	nd
Tête et cou	-	nd	nd	nd	-	nd	nd	nd	+	nd	nd	nd
rein	+	nd	+	+	+	nd	nd	nd	+	nd	+	nd
muscle	-	nd	nd	nd	-	nd	nd	nd	+	nd	nd	nd
ovaire	-	nd	nd	+	-	nd	nd	nd	+	nd	nd	nd
pancréas	+	nd	+	+	-	nd	nd	nd	+	nd	+	nd
thyroïde	-	-	nd	+	-	nd	nd	nd	+	+	+	nd
placenta	+	nd	nd	+	-	nd	nd	nd	+	nd	nd	nd
La rate	+	-	nd	+	-	nd	nd	nd	-	+	+	nd
testicule	+	+	nd	+	-	nd	nd	nd	-	+	+	nd
utérus	+	nd	nd	nd	+	nd	nd	nd	+	nd	nd	nd
vasculaire	+	nd	nd	nd	-	nd	nd	nd	-	nd	nd	nd
foie	-	+	+	+	+	nd	nd	nd	-	+	+	nd
poumon	-	-	+	+	+	nd	nd	nd	+	+	+	nd
estomac	nd	-	+	+	nd	nd	nd	nd	nd	+	+	nd
oesophage	nd	+	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	+	+	nd
coeur	nd	+	nd	+	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
prostate	+	-	+	+	-	nd	nd	nd	+	+	+	+

comme le montre le tableau 2 [Bidon et coll., 2001a].

En raison de l'expression large dans des tissus tumoraux, différentes études ont tenté de démontrer un rapport entre l'expression de la galectine-8 et la transformation néoplasique, qui serait utile dans la compréhension de ce phénomène et dans la détermination de la malignité tumorale. Ce genre d'études a conduit à l'utilisation de divers groupes de tumeurs, en particulier le cerveau [Camby et coll., 2001], le colon [Nagy et coll., 2002] et les poumons [Renno et coll., 2002; Caulet-Maugendre et coll., 2002].

Les niveaux d'expression de la galectine-8 ont été mesurés par immunohistochimie dans les tumeurs astrocytiques humains de stades I à IV, en utilisant un logiciel informatique approprié et les résultats obtenus ont été confirmés par la technique RT-PCR. Ainsi, il a été démontré que le niveau d'expression de galectine-8 est demeuré inchangé pendant la progression de la malignité dans les tumeurs d'astrocytes humains. Cependant, les expériences ont montré également que l'expression de la galectine-8 stimulait la migration des cellules de glioblastomes *in vitro*, suggérant que la galectine-8 pourrait être impliquée *in vivo* dans l'invasion des astrocytes tumoraux du parenchyme de cerveau. Il convient de noter, cependant, que cet effet a été moins prononcé avec la galectine-8 qu'avec la galectine-1 ou la galectine-3 [Camby et coll., 2001].

Une étude semblable a été effectuée dans le cancer du colon, une diminution notable du niveau d'expression de la galectine-8 analysée par immunohistochimie s'est produite au cours du développement de la malignité dans le tissu colique humain, l'agressivité des tumeurs augmentait avec la baisse de la concentration de la protéine galectine-8. De plus, il y avait moins de galectine-8 dans les tumeurs que dans les tissus coliques normaux ou cancéreux bénignes. Les auteurs ont également démontré que l'expression de la galectine-8 a été inversement liée au taux de croissance de la tumeur et que la galectine-8 *in vitro* permettait la réduction du taux de migration, uniquement de ces modèles expérimentaux humains qui ont montré *in vivo* le plus bas taux de croissance [Nagy et coll., 2002].

Une étude immunohistochimique a été également réalisée sur les tumeurs malignes primaires et secondaires des poumons de divers types histologiques [Henno et coll., 2002; Caulet-Maugendre et coll., 2002]. Les auteurs ont constaté que la galectine 8 était fortement exprimée dans les cellules squameuses du carcinome et très faiblement dans l'adénocarcinome, alors qu'elle était indétectable dans les petites cellules du carcinome. Dans les tissus positifs, tous les types histologiques exprimaient la galectine-8, montrant ainsi que l'origine des cellules n'a aucune influence sur l'expression de la protéine [Henno et coll., 2002]. Les auteurs ont observé une corrélation entre l'expression de la galectine-8 et le degré de différenciation des cellules squameuses du carcinome et les tumeurs neuro-endocrines [Henno et coll., 2002; Caulet-Maugendre et coll., 2002]. Toutes ces études ont démontré que l'expression de la galectine-8 au cours de la transformation néoplasique semble être corrélée avec le type de la tumeur. Cette régulation de l'expression de galectine-8 qui dépend du type d'organes a été également démontrée en comparant l'expression de galectine-8 dans les tissus normaux et leurs correspondants tumoraux par immunohistochimie. La quantité de la galectine-8 diminuait dans le tissu tumoral en comparaison avec les tissus normaux du colon, du pancréas, du foie, de la peau et du larynx. Par contre, la galectine-8 augmentait dans le sein et restait inchangée dans le poumon, la vessie, le rein, la prostate et l'estomac [Danguy et coll., 2001].

L'expression cellulaire de la galectine-8 a été également étudiée dans les cellules HeLa, elle a été observée exclusivement, mais pas uniformément, dans le cytoplasme. L'organisation sous forme de micro-cluster caractérisé par la présence de protéines liées aux mitochondries, à l'appareil de Golgi ou à la membrane de trans-golgi [Gopalkrishnan et coll., 2000]. Cependant, la galectine-8 a été également détectée en dehors de la cellule, et ainsi, elle est sécrétée par les cellules dérivées du carcinome de poumons appelées PNSCLC « Primary Non Small Cell lung Carcinoma Cells » [Bidon et coll., 2001b; Hadari et coll., 2000]. Dans d'autres cellules tumorales, la localisation cellulaire de galectine-8 semble être une fonction du type cellulaire et du temps de la culture. Une étude faite, en utilisant une lignée de cellules dérivée de cellules squameuses du carcinome de poumons humains a montrée que la galectine-8

était accumulée dans la membrane plasmique au bout de 48 heures de culture; mais, elle a été observée aussi bien dans le cytoplasme que dans la membrane plasmique 24 heures plus tard. Après une culture cellulaire de 96h, la galectine-8 a été également présente dans le noyau, mais elle disparaît 24h plus tard [Bidon et coll., 2001b].

111.3. Utilisation de galectine 8 dans le diagnostic, prévention et traitement des cancers humains

Les études décrites précédemment ont montré que la malignité du cancer de colon et celle du cancer du poumon chez l'homme pourrait être diagnostiquée en mesurant le niveau d'expression de la galectine-8 [Danguy et coll., 2001; Nagy et coll., 2002; Renno et coll., 2002; Caulet-Maugendre et coll., 2002]. Cependant, cette approche n'était pas utile pour la détection des tumeurs astrocytiques humaines [Camby et coll., 2001]. La présence de la galectine-8 dans les cellules tumorales des poumons et son absence ou sa présence à un niveau très bas dans les tissus de poumons normaux permet l'utilisation des anticorps monoclonaux pour la prévention et le traitement du cancer des poumons. L'anticorps monoclonal Po66 qui a été employé pour isoler la galectine-8 Po66-CBP dans les poumons, a été développé il y a plusieurs années pour trouver des marqueurs de tumeur dans les cellules de carcinomes squameuses de poumons [Dazord et coll., 1987]. Po66 est un IgG 1 obtenu par l'immunisation de souris de balb/c contre les cellules humaines de carcinomes de poumons obtenues à partir d'une biopsie humaine fraîche. Avant de savoir que ce Mab pouvait se lier spécifiquement à la galectine-8, il a été employé pour détecter les cellules de carcinome squameuse de poumon humain par l'immunosciintigraphie [Bourguet et coll., 1990]: trente trois patients avec un profil de type PNSCLC ou 'primary non-small cell lung carcinoma', histologiquement confirmé ont été examinés. Vingt sept d'eux ont été explorés à une étape préopératoire, alors que le reste fut examiné six mois après l'opération chirurgicale. L'anticorps Po66 Mab radiomarqué au ^{131}I a été injecté et détecté par immunosciintigraphie. 78% des tumeurs primaires et 100% des récurrences ont été détectées. Dans quatre patients la

réurrence a été détectée par immunoscintigraphie, en dépit d'être indétectable par les rayons X.

Cette recherche clinique a démontré que l'anticorps Po66 Mab pouvait fixer spécifiquement et faiblement, la tumeur de poumons et ceci était capable de détecter les récurrences du carcinome cellulaire squameux de poumons à travers l'immunoscintigraphie [Caulet-Maugendre et coll., 2002]. Cette spécificité de Po66 Mab pour ces cellules a été employée pour traiter ce type de cancer par radioimmunothérapie. Des travaux ont été effectués sur des souris nude greffés avec les cellules squameuses de carcinome humain [Desrues et coll., 1989; Desrues et coll., 1995a; Desrues et coll., 1995b; Desrues et coll., 1996]. La biodistribution expérimentale après injection intraveineuse a montré que la fixation de Po66 Mab dans la tumeur était d'une durée maximale de 14 jours [Desrues et coll., 1989; Desrues et coll., 1995a], mais pour obtenir une meilleure fixation tumorale de l'anticorps, la chimiothérapie par doxorubicine devait être co-administrée avec le radioimmunothérapie [Desrues et coll., 1995b; Desrues et coll., 1996]. Ces études préliminaires ont démontré que l'injection de ^{131}I -Po66 Mab et la doxorubicine produisait une régression de la taille de la tumeur.

L'inconvénient principal de l'utilisation de Po66 Mab était la très grande lenteur de son élimination du corps (8 jours), générant ainsi une toxicité pour les cellules souches hématopoïétiques, liée à la présence d'une radioactivité élevée [Desrues et coll., 1996]. Afin de diminuer l'irradiation non spécifique liée à la quantité d'anticorps en circulation, l'anticorps Po66Mab a été modifié pour réaliser une radioimmunothérapie à deux étapes, en utilisant un anticorps monoclonal bispécifique : Po66 x anti-di -DTPA-In [Bidon et coll., 2000]. Les premiers résultats ont démontré que l'anticorps bispécifique a amélioré le rapport de tumeur/blood comparé au Po66 Mab entier [Bidon et coll., 2000 ; Le Doussal et coll., 1989].

Chapitre IV

Discussion et conclusion

Considérant, les données disponibles, le système des galectines offre des grandes potentialités en termes d'outils de diagnostic et pronostique. Cependant, leur concrétisation requiert des progrès supplémentaires dans la standardisation de l'immunohistochimie et des systèmes d'évaluation à la fois. Plus particulièrement, les systèmes d'évaluation doivent tenir compte des spécificités des motifs d'expression des galectines qui sont en relation directe avec leurs fonctions biologiques. Une caractérisation faible des motifs de l'expression de galectines dans le cancer individuel peut également jouer un rôle essentiel dans le développement des traitements anticancéreux, et plus particulièrement les thérapies ciblées. Les premiers résultats sur la conception contestée des inhibiteurs spécifiques de galectines suggèrent que des molécules pareilles avec des différences subtiles dans les structures de carbohydrates peuvent être potentiellement utilisées pour bloquer spécifiquement les différentes étapes de la croissance tumorale, l'angiogenèse et la métastase. Cela promet un scénario future dans lequel les membres de la famille de galectines et/ou leurs ligands seront utilisés comme des modalités thérapeutiques pour les désordres néoplasiques ainsi qu'inflammatoires. Cependant, les progressions supplémentaires sont indispensables pour concrétiser efficacement le potentiel thérapeutique de ces molécules multifonctionnelles grâce à la complexité et les variétés des rôles joués par les galectines dans diverses maladies.

L'élucidation de différents effets de galectines sur les molécules d'adhésion cellulaire et la caractérisation des mécanismes impliqués, sont des objectifs controversés pour les études futures. Un résultat potentiellement important et attendu de telles études peut être l'identification des galectines comme des cibles intéressantes pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans un large spectre de maladies. Le grand défi dans le future serait d'isoler des microorganismes pathogènes qui synthétisent des molécules semblables aux galectines, et de démontrer la régulation des galectines par l'hôte pour son propre bénéfice. Dans ce contexte le scénario possible comprend l'immunosuppression à travers la régulation de l'expression de gène du

galectines médiée par le pathogène ou la subversion des voies de transduction du signal médiées par les galectines, afin de prolonger la survie intracellulaire et empêcher la mort par les cellules immunes effectrices. Ainsi, la compréhension des rôles des interactions galectine-sucres durant les maladies infectieuses pourrait contribuer à la détermination des nouvelles cibles pour les vaccins candidats et pour l'intervention immune.

Les galectines peuvent contribuer à la progression tumorale à travers de nombreux mécanismes différents. Plusieurs études sont basées sur certains membres de la famille de galectines, particulièrement la galectine-1 et -3. Cependant, information existe indique que d'autres galectines, spécialement ceux dont l'expression est altérées dans le cancer, probablement contribuent à différentes étapes de la progression tumorale, et leurs fonctions justifient l'investigation supplémentaire *in vivo* et *in vitro*. Même si la disruption ciblée des gènes de galectines dans la souris ne résulte pas dans les anomalies phénotypiques apparentes, cette souris fait exposer subtile mais les altérations complexes pendant le développement, en plus, l'examinations détaillée de cette souris a réveillé des anomalies cellulaires significatives dans des conditions expérimentales spécifiques. Par conséquent, les évidences expérimentales ne supportent pas les redondances fonctionnelles parmi les galectines, et les différent galectines n'ont pas révélé encore les rôles dans la régulation de la progression tumorale. La meilleure compréhension de rôle des galectines dans le cancer pourrait conduire à des nouvelles applications cliniques pour le diagnostic, la prédiction du pronostic et le développement d'un nouveau traitement. En effet, certains progrès ont été actuellement réalisés dans cette direction. Les galectines sont largement surexprimées dans diverses tumeurs solides humaines et malignités sanguines avec considération aux tissus normaux et certaines galectines fonctionnent comme des marqueurs de diagnostic du cancer spécifique. En plus, l'expression altérée de galectines est en corrélation avec la progression de certaines tumeurs, et les niveaux de l'expression de quelques galectines semblent à avoir une valeur pronostic. Les galectines ont également émergées comme des cibles moléculaires promis pour la thérapie cancéreuse et les inhibiteurs des galectines ont le potentiel à être utilisés comme des agents anti tumoraux et anti métastatique. En effet, la fragmentation du domaine C-terminale de la

galectine-3 réprime significativement la croissance tumorale et inhibe la métastase dans une souris modèle de cancer du sein humain.

De plus, les peptides spécifiques aux CRD de la galectine-3 inhibent significativement l'adhésion de la lignée cellulaire de carcinomes du sein humains aux cellules endothéliales *in vitro*. Donc les défis de demain seront d'employer des petits inhibiteurs des galectines sélectifs et puissants, et en effet, des molécules avec telles propriétés ont été actuellement développés. Cependant, pour certains tumeurs, spécialement ceux qui ont une expression faiblement régulier (par exemple; galectine-7), les galectines présentées par la thérapie génique ou par une induction spécifique de gène pourraient prouver à être une thérapie effectives. Dans ce contexte l'expression des galectines peut être modulé par différents agents chimiothérapeutique et anti-métastatique comme il est montré pour la galectine-1. La compréhension augmentée des rôles des galectines dans le cancer fournirait beaucoup d'évidences en comment la régulation de l'expression des galectines ou l'activité peut être exploitées pour des buts thérapeutiques.

La galectine-8, à l'instar des autres galectines est une protéine sécrétée. Lors de la sécrétion elle agit comme un modulateur physiologique de l'adhésion cellulaire. Lorsque immobilisée, elle fonctionne comme une protéine matricellaire équipotente de la FN dans la promotion de l'adhésion cellulaire par la ligature et le regroupement d'une sous unité sélective de récepteurs d'integrines de la surface cellulaire. La formation du complexe entre la galectine-8 et les integrines implique des interactions protéine-sucre et déclenche les cascades de signalisations médiées par l'integrine tel que la phosphorylation de la tyrosine de FAK et de paxilline. En revanche, lorsqu'elle est présente en excès comme un soluble ligand, la galectine-8 (comme la FN) forme un complexe avec les integrines ce qui régule négativement l'adhésion cellulaire. Ce mécanisme permet aux signaux locaux émis par la galectine-8 sécrétée de préciser les territoires disponibles pour l'adhésion cellulaire et la migration. Grâce à ses doubles effets sur les propriétés adhésives de cellules et son association avec la FN, la galectine-8 pourrait être considérée comme un nouvel type de protéines matricellulaires. Les niveaux de l'expression de la galectine-8

sont positivement corrélés avec certaines tumeurs humaines, le cancer de la prostate étant le meilleur exemple étudié à ce jour. La lectine surexprimée pourrait donner à ces tumeurs une certaine croissance et aux métastases des avantages relatifs grâce à sa capacité de moduler l'adhésion et la croissance cellulaire. Par conséquent, la galectine-8 peut moduler les interactions cellule-matrice et réguler les fonctions cellulaires dans une variété de conditions physiologiques et pathologiques. La galectine-8 est un indicateur effectif d'un processus apoptotique cependant l'apoptose induit par celle-ci n'est pas secondaire par rapport à ses signaux anti-adhésifs.

En conclusion, l'élucidation des mécanismes moléculaires impliqués dans les fonctions des galectines, notamment de celle de la galectine-8 ouvrira de nouveaux horizons, non seulement dans le niveau basique de la recherche biomédicale mais plus essentiellement dans le diagnostic des maladies, la pronostique et la thérapie chimique. L'objectif des recherches futures serait de viser l'identification des nouvelles stratégies pour traiter les maladies auto-immunes, le processus inflammatoire, les réactions allergiques et l'invasion tumorale par l'utilisation de galectines recombinantes, les peptides synthétiques, les anticorps neutralisants et les oligonucléotides anti-sens pour bloquer la transcription normale.

Références Bibliographiques

- Acosta-Rodríguez EV, Montes CL, Motrán CC, Zuniga EI, Liu FT, Rabinovich GA and Gruppi A. Galectin-3 mediates interleukin-4-induced survival and differentiation of B cells. Functional cross-talk and implications during *Trypanosoma cruzi* infection. (2004) *J Immunol*; **172**: 493-502.
- Adams L, Kenneth Scott G and Weinberg C. Biphasic modulation of cell growth by recombinant human galectin-1. (1996) *Biochem Biophys Acta*; **1312**: 137-144.
- Ahmad N, Gabius H J, André S, Kaltner H, Sabesan S, Roy R, Liu B, Macaluso F and Brewer CF. Galectin-3 precipitates as a pentamer with synthetic multivalent carbohydrates and forms heterogeneous cross-linked complexes. (2004) *J. Biol. Chem*; **279**: 10841-10847.
- Barboni EA, Bawumia S, Henrick K and Hughes RC. Molecular modeling and mutagenesis studies of the N-terminal domains of galectin-3. Evidence for participation with the C-Terminal carbohydrate recognition domain in oligosaccharide binding. (2000) *Glycobiology* **10**: 1208-1210.
- Barboni EA, Bawumia S and Hughes RC. Kinetic measurements of binding of galectin-3 to a laminin substratum. (1999) *Glycoconjugate J*; **16**: 365-372.
- Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, Gitt MA, Hirabayashi J, Hughes C, Kasain K, Leffler H, Liu F, Lotan R, Mercurio AM, Monsigny M, Pillai S, Poirier F, Raz A, Rigby P, Rini JM and Wang JL. Galectins: a family of animal β -galactoside-binding-lectins. (1994) *Cell* **76**: 597-598.
- Bassen R, Brichory F, Caulet-Maugendre S, Bidon N, Delaval P, Desrues B and Dazord L. Expression of Po66-CBP, a type-8 galectin, in different healthy, tumoral and peritumoral tissues. (1999) *Anticancer Res* **19**: 5429-5433.
- Baum LG, Pang M, Perillo NL, Wu T, Delegeane A, Uittenbogaart CH, 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 Med*; **181**: 877-887.
- Bernerd F, Sarasin A and Magnaldo T. Galectin-7 overexpression is associated with the apoptotic process in UVB-induced sunburn keratinocytes. (1999) *Proc. Natl Acad. Sci USA* **96**: 11329-11334.
- Bidon N, Brichory F, Bourguet P, Le Pennec JP and Dazord L. Galectin-8: a complex sub-family of galectins (Review). (2001) *Int J Mol Med*; **8**: 245-250.
- Bidon N, Brichory F, Hanash S, Bourguet P, Dazord L and Le Pennec J P. Two messenger ARNs and five isoforms for Po66-CBP, a galectin-8 homolog in a human lung squamous cell line. (2001a) *Gene* **22(274)**: 253-262.
- Bidon N, Desrues B, Bourguet P and Dazord L. Biodistribution of a monoclonal bispecific antibody directed against the human galectin-8 in lung squamous cell tumor xenografts in Nude mice: Therapeutic aspects. (2000) *Immunobiology* **203**:1-3.
- Bidon-Wagner, N and Le Pennec J P. Human galectin-8 isoforms and cancer. (2004) *J. Glycoconj.* **19**: 557-563. (2001) *Biochemistry* **40**: 4859-4866.

- Birdsell B, Feeney J, Burdett I D J, Bawumia S, Barboni EAM and Hughes RC. NMR studies of hamster galectin-3 and electron microscopic visualization of surface-adsorbed complexes: evidence for interactions between the N- and C-terminal domains. (2002) *Curr. Opin Cell Biol* 14: 608-616.
- Bourguet P, Dazord L, Desrues B, Collet B, Ramee MP, Delaval P, Martin A, Logeais Y, Pelletier A, Toujas L, Bourel D, Kernec J, Saccavini JC, Kremer M and Herry JY. Immunoscintigraphy of human lung squamous cell carcinoma using an iodine-131 labelled monoclonal antibody (Po66). (1990) *Br J Cancer* 61: 230-234.
- Bresalier RS, Mazurek N, Sternberg LR, Byrd JC, Yunker CK, Makker PN and Raz A. Metastasis of human colon cancer is altered by modifying expression of the b-galactoside binding protein galectin-3. (1998) *Gastroenterology* 115: 287-296.
- Califice S, Castronovo V, Bracke M and van Den Brule F. Dual activities of galectin-3 in human prostate cancer: tumor suppression of nuclear galectin-3 vs tumor promotion of cytoplasmic galectin-3. (2004) *Oncogene* 23: 7527-7536.
- Camby I, Belot N, Rorive S, Lefranc F, Maurage CA, Lahm H, Kaltner H, Hadari Y, Ruchoux MM, Brotchi J, Zick Y, Salmon I, Gabius HJ 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, de 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. Neuro.* 61: 585-596.
- Caulet-Maugendre S, Birolleau S, Corbineau H, Bassen R, Desrues B, Bidon N, Delaval P, Ramee MP, Brichory F and Dazord L. Immunohistochemical expression of the intracellular component of galectin-8 in squamous cell metaplasia of the bronchial epithelium *Galectin-8: An overview* 563 in neoplastic and benign progresses. (2002) *Pathol Res Pract* 197: 797-801.
- Chiariotti L, Salvatore P, Frunzio R and Bruni CB. Galectin genes: regulation of expression. (2002) *Glycoconj. J* 19: 441-449.
- Choi JH, Chun K H, Raz and Lotan R. Inhibition of N- (4-hydroxyphenyl) retinamide-induced apoptosis in breast cancer cells by galectin-3. (2004) *Cancer Biol. Ther* 3: 447-452.
- Cleves AE, Cooper DN, Barondes SH and Kelly RB. A new pathway for protein export in *Saccharomyces cerevisiae*. (1996) *J. Cell Biol.* 133: 1017-1026.
- Cooper DN, Massa SM and Barondes SH. Endogenous muscle lectin inhibits myoblast adhesion to laminin. (1991) *J Cell Biol* 115: 1437-1448.
- Cooper DNW. Galectinomics: Finding themes in complexity. (2002) *Biochim Biophys Acta*; 1572: 209-231.
- Cooper DNW. Galectin-1: secretion and modulation of cell interactions with laminin. *Trends Glycosci.* (1997) *Glycotechnol* 9: 57-67.
- Kasai K and Hirabayashi J. Galectins: a family of animal lectins that decipher glycocodes. (1996) *J. Biochem.* 119: 1-8.

- Cooper DN. Galectinomics: finding themes in complexity. (2002) *Biochim. Biophys. Acta.* **1572**: 209-231.
- Cooper DNW and Barondes S H. Evidence for export of a muscle lectin from cytosol to extracellular matrix and for a novel secretory mechanism. (1990) *J. Cell Biol.* **110**: 1681-1691.
- Cortegano I, del Pozo V, Cárđaba B, de Andrés B, Gallardo S, del Amo A, Arrieta I, Jurado A, Palomino P, Liu FT and Lahoz C. Galectin-3 downregulates IL-5 gene expression on different cell types. (1998) *J Immunol*; **161**: 385-389.
- Dagher SF, Wang JL and Patterson RJ. Identification of galectin-3 as a factor in pre-mRNA splicing. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**: 1213-1217.
- Danguy A, Camby I and Kiss R. Galectins and cancer. (2002) *Biochim. Biophys. Acta.* **1572**: 285-293.
- Dazord L, Bourel D, Martin A, Lecorre R, Bourguet P, Bohy J, Saccavini JC, Delaval P, Louvet M and Toujas L. A monoclonal antibody (Po66) directed against human lung squamous cell carcinoma immunolocalization of tumour xenografts in nude mice. (1987) *Cancer Immunol Immunother* **24**: 263-268.
- Deiningner MH, Trautmann K, Meyermann R and Schluesener HJ. Galectin-3 labeling correlates positively in tumor cells and negatively in endothelial cells with malignancy and poor prognosis in oligodendroglioma patients. (2002) *Anticancer Res* **22**: 1585-1592.
- 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**: 733-779
- Desrues B, Brichory F, L'ena H, Bourguet P, Delaval P, Toujas L and Dazord L. Treatment of human lung carcinoma xenografts with a combination of 131I-labelled monoclonal antibody Po66 and doxorubicin. *Cancer Immunol Immunother* **43**: 269-274.
- Desrues B, L'ena H, Brichory F, Ramee MP, Toujas L, Delaval P and Dazord L. Monoclonal antibody Po66 uptake by human lung tumours implanted in nude mice: Effect of co-administration with doxorubicin. (1995) *Br J Cancer* **72**: 1076-1082.
- Desrues B, Quinquenel ML, Toujas L, Delaval B and Dazord L. Biodistribution of monoclonal antibody Po66 in human lung tumour-bearing mouse model: Effect of blood exchange on tumour antibody uptake. (1995) *Nucl Med Biol* **22**: 569-572.
- Dunn G P, Old LJ and Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. (2004) *Immunity* **21**:137-148.
- Elad-Sfadia G, Haklai R, Ballan E and Kloog Y. Galectin-3 augments K-Ras activation and triggers a Ras signal that attenuates ERK but not phosphoinositide 3-kinase activity. (2004) *J. Biol. Chem.* **279**: 34922-34930.
- Feizi, T. Progress in deciphering the information content of the 'glycome' — a crescendo in the closing years of the millennium. (2000) *Glycoconj. J.* **17**: 553-565.
- Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. (2002) *Semin. Oncol.* **29**:15-18.

- Frisch SM and Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. (1994) *J Cell Biol* **124**: 619-626.
- Fuertes MB, Molinero LL, Toscano MA, Ilarregui JM, Rubinstein N, Fainboim L, Zwirner NW and Rabinovich GA. Regulated expression of galectin-1 during T cell activation involves Lck and Fyn kinases and signaling through MEK1/ERK, p38 MAP kinase and p70S6 kinase. (2004) *Mol Cell Biochem*; **267**: 177-185.
- Fukumori T, Takenaka Y, Yoshii T, Kim HR, Hogan V, Inohara H, Kagawa S and Raz A. CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis. (2003) *Cancer Res*; **63**: 8302-8311.
- Furtak V, Hatcher F and Ochieng J. Galectin-3 mediates the endocytosis of beta integrins by breast carcinoma cells. (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **289**: 845-850.
- Gabius HJ. Animal lectins. (1997) *Eur. J. Biochem.* **243**: 543-576.
- Gabrilovich D and Pisarcov V. Tumor escape from immune response: mechanisms and targets of activity. (2003) *Curr. Drug Targets* **4**: 525-536.
- Gaudin JC, Arar C, Monsigny M and Legrand A. Modulation of the expression of the rabbit galectin-3 gene by p53 and c-Ha-ras proteins and PMA. (1997) *Glycobiology* **7**: 1089-1098.
- Gilat D, Cahalon L, HersHKoviz R and Lider O. Interplay of T cells and cytokines in the context of enzymatically modified extracellular matrix. (1996) *Immunol. Today* **17**: 16-20.
- Gillenwater A, Xu XC, Estrov Y, Sacks PG, Lotan D and Lotan R. Modulation of galectin-1 content in human head and neck squamous carcinoma cells by sodium butyrate. Int. (1998) *J. Cancer* **75**: 217-224.
- Gitt MA, Colnot C, Poirier F, Nani KJ, 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**: 2954-2960.
- Gitt MA, Wiser MF, Leffler H, Hermann J, Xia YR, Massa SM, Cooper DNW, Lusic AJ and Barondes SH. Sequence and mapping of galectin-5, a β -galactoside-binding lectin, found in rat erythrocytes. (1995) *J. Biol. Chem.* **270**: 5032-5038.
- Gopalkrishnan RV, Roberts T, Tuli S, Kang D, Christiansen KA and Fisher PB. Molecular characterization of prostate carcinoma tumor antigen-1, PCTA-1, a human galectin-8 related gene. (2000) *Oncogene* **19**: 4405-4416.
- Gorelik E, Galili U and Raz A. On the role of cell surface carbohydrates and their binding proteins (lectins) in tumor metastasis. (2001) *Cancer Metastasis Rev* **20**: 245-277.
- Hadari YR, Arbel-Goren R, Levy Y, Amsterdam A, Alon R, Zakut R and Zick Y. Galectin-8 binding to integrins inhibits cell adhesion and induces apoptosis. (2000) *J Cell Sci* **113**(Pt 13): 2385-2397.
- Hadari YR, Eisenstein M, Zakut R and Zick Y. Galectin-8: on the road from structure to function. (1997) *TIGG* **9**: 103-112

- Hadari YR, Paz K, Dekel R, Mestrovic T, Accili D and Zick Y. Galectin-8: a new rat lectin, related to galectin-4. (1995) *J Biol Chem* **270**: 3447-3453.
- Hadari YR, Goren R, Levy Y, Amsterdam A, Alon R, Zakut R and Zick Y. Galectin-8 binding to integrins inhibits cell adhesion and induces apoptosis. (2000) *J. Cell Sci.* **113**: 2385-2397.
- Hadj SY, Seve AP, Doyennette MM, Saffar L, Felin M, Aubery M, Gattegno L and Hubert J. Nuclear and cytoplasmic expressions of the carbohydrate-binding protein CBP70 in tumoral or healthy cells of the macrophagic lineage. (1996) *J Cell Biochem* **62**: 529-542.
- Henno S, Brichory F, Langanay T, Desrues B, Bidon N, Delaval P, Ramee MP, Dazord L and Caulet-Maugendre S. Expression of Po66- CBP, a galectin-8, in different types of primary and secondary bronchopulmonary tumors (2002) *Oncol Report* **9**: 177-180.
- Hirabayashi J, Satoh M and Kasai K. Evidence that *Caenorhabditis elegans* 32-kDa beta-galactoside-binding protein is homologous to vertebrate beta-galactoside-binding lectins. cDNA cloning and deduced amino acid sequence. (1992) *J Biol Chem* **267**: 15485-15490.
- Hirabayashi J, Hashidate T, Arata Y, Nishi N, Nakamura T, Hirashima M, Urashima T, Oka T, Futai M, Muller WE, Yagi F and Kasai K. Oligosaccharide specificity of galectins: a search by frontal affinity chromatography. (2002) *Biochim. Biophys. Acta.* **1572**: 232-254.
- Hittelet A, Legendre H, Nagy N, Bronckart Y, Pector JC, Salmon I, Yeaton P, Gabius HJ, 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.
- Hittelet A, Legendre H, Nagy N, Bronckart Y, Pector JC, Salmon I, Yeaton P, Gabius HJ, Kiss R and Camby I. Induced reactivity of intestinal CD4+ T cells with an epithelial cell lectin, galectin-4, contributes to exacerbation of intestinal inflammation. (2004) *Immunity* **20**: 681-693.
- Honjo Y, Nangia-Makker P, Inohara H and Raz A. Downregulation of galectin-3 suppresses tumorigenicity of human breast carcinoma cells. (2001) *Clin. Cancer Res.* **7**: 661-668.
- Hotta K, Funahashi T, Funahashi, Matsukawa Y, Takahashi M, Nishizawa H, Kishida K, Matsuda M, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Bodkin N L, Hansen BC and Matsuzawa Y. Galectin-12, an adipose-expressed galectin-like molecule possessing apoptosis-inducing activity (2001) *J. Biol. Chem.* **276**: 34089-34097.
- Houzelstein, D. et al. Phylogenetic analysis of the vertebrate galectin family. (2004) *Mol. Biol. Evol.* **21**: 1177-1187.
- Hoyer KK, Pang M, Gui D, Shintaku IP, Kuwabara I, Liu FT, Said JW, Baum LG and Teitell MA. An anti-apoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas. (2004) *Am. J. Pathol.* **164**: 893-902.
- Hsu DK, Zuberi RI and Liu FT. Biochemical and biophysical characterization of human recombinant IgE-binding protein, an S-type animal lectin. (1992) *J. Biol. Chem.* **267**: 14167-14174.
- Hsu DK, Hammes SR, Kuwabara I, Greene WC and Liu FT. Human T lymphotropic virus-1 infection of human T lymphocytes induces expression of the beta-galactoside binding lectin, galectin-3. (1996) *J. Biol. Chem.* **148**: 1661-1670.

- Hubert M, Wang SY, Wang JL, Seve AP and Hubert J. Intranuclear distribution of galectin-3 in mouse 3T3 fibroblasts: comparative analyses by immunofluorescence and immunoelectron microscopy. (1995) *Exp. Cell Res.* **220**: 397-406.
- Hughes R.C. Secretion of the galectin family of mammalian Carbohydrate-binding proteins. (1999) *Biochim. Biophys. Acta* **1473**: 172-185.
- Iglesias MM, Rabinovich GA, Ambrosio AL, Castagna LF, Sotomayor CE and Wolfenstein-Todel CW. Purification of galectin-3 from ovine placenta: developmentally regulated expression and immunological relevance. (1998) *Glycobiology* **8**: 59-65.
- Iglesias MM, Rabinovich GA, Ivanovic V, Sotomayor CE and Wolfenstein-Todel C. Galectin-1 from ovine placenta: amino-acid sequence, physicochemical properties and implications in T-cell death. (1998) *Eur. J. Biochem.* **252**: 400-407.
- Kasai K-I and Hirabayashi J. Galectins: a family of animal lectins that decipher glycocodes (1996) *J Biochem* **119**: 1-8.
- Kashio Y, Nakamura K, Abedin MJ, Seki M, Nishi N, Yoshida N, Nakamura T and Hirashima M. Galectin-9 induces apoptosis through the calcium-calpain-caspase-1 pathway. (2003) *J. Immunol.* **170**: 3631-3636.
- Kuwabara I and Liu F-T. Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. (1996) *J. Immunol.* **156**: 3939-3944.
- Kuwabara I, Kuwabara Y, Yang RY, Schuler M, Green DR, Zuraw BL, Hsu DK and Liu FT. Galectin-7 (PIG1) exhibits pro-apoptotic function through JNK activation and mitochondrial cytochrome c release. (2002) *J Biol Chem*; **277**: 3487-3497.
- Lahm H, Andre S, Hoefflich A, Fischer JR, Sordat B, Kaltner H, Wolf E and Gabius HJ. 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 Doussal JM, Martin M, Gautherot E, Delaage M and Barbet J. *In vitro* and *in vivo* targeting of radiolabeled monovalent and divalent haptens with dual specificity monoclonal antibody conjugates: enhanced divalent hapten affinity for cell-bound antibody conjugate. (1989) *J Nucl Med* **30**: 1358-1366.
- Le Marer N and Hughes, R C. Effects of the carbohydratebinding protein galectin-3 on the invasiveness of human breast carcinoma cells. (1996) *J. Cell Physiol.* **168**: 51-58.
- Leffler H. Introduction to galectins. Trends Glycosci. (1997) *Glycotechnol* **45**: 9-19.
- Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, Qian Y and Poirier F. Introduction to galectins. (2004) *Glycoconj J*; **19**: 433-440.
- Leffler H. Galectins structure and function—a synopsis. (2001) *Results Probl Cell Differ* **33**: 57-83.
- Leffler H, Masiarz FR and Baronides SH. Soluble lactose-binding vertebrate lectins: A growing family. (1989) *Biochemistry* **28**: 9222-9229.

Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, Qian Y and Poirier F. Introduction to galectins. (2004) *Glycoconj. J.* **19**: 433-440.

Levy Y, Arbel-Goren R, Hadari YR, Eshhar S, Ronen D, Elhanany E, Geiger B and Zick Y. Galectin-8 functions as a matricellular modulator of cell adhesion. (2001) *J Biol Chem* **17**: 31285-31295.

Levy G, Tarrab-Hazdai R and Teichberg VI. Prevention and therapy with electrolectin of experimental autoimmune myasthenia gravis in rabbits. (1983) *Eur. J. Immunol.* **13**: 500 - 507

Liao F, Shin HS and Rhee SG. Tyrosine phosphorylation of phospholipase C-gamma 1 induced by cross-linking of the high-affinity or low-affinity Fc receptor for IgG in U937 cells. (1992) *Proc Natl Acad Sci USA* **89**: 3659-3663.

Liu F T, Patterson, RJ and Wang JL. Intracellular functions of galectins. (2002) *Biochim. Biophys. Acta.* **1572** : 263-273.

Liu F T and Rabinovitch G A. Galectins as modulators of tumour progression. (2005) *Rev. Cancer*, **5**: 29-41.

Lobsanov YD, Gitt MA, Leffler H, Barondes SH and Rini JM. X-ray crystal structure of the human dimeric S-Lac lectin, L-14- II, in complex with lactose at 2.9-A resolution . (1993) *J Biol Chem* **268**: 27034-27038.

Luo JL, Maeda S, Hsu LC, Yagita H and Karin M. Inhibition of NF- κ B in cancer cells converts inflammation-induced tumor growth mediated by TNF to TRAIL mediated tumor regression. (2004) *Cancer Cell* **6**: 297-305.

Mahanthappa NK, Cooper DNW, Barondes SH and Schwarting GA. Rat olfactory neurons can utilize the endogenous lectin L-14, in a novel adhesion mechanism. (1994) *Development* **120**: 1373-1384.

Maizel A, Tassetto M, Filhol O, Cochet C, Prochiantz A and Joliot A. Engrailed homeoprotein secretion is a regulated process. (2002) *Development* **129**: 3545-3553.

Maldonado CA, Castagna LF, Rabinovich GA and Landa CA. Immunocytochemical study of the distribution of a 16-kDa galectin in the chicken retina. (1999) *Invest Ophthalmol Vis Sci* **40**: 2971-3017.

Massa S, Cooper DNW, Leffler H and Barondes SH. L-29 an endogenous lectin, binds to glycoconjugate ligands with positive cooperativity (1993) *Biochemistry* **32**: 260-267.

Matsumoto R, Hirashima M, Kita H and Gleich GJ. Biological activities of ealectin: a novel eosinophil-activating factor. (2002) *J Immunol*; **168**: 1961-1967.

Mehul B and Hughes RC. Plasma membrane targeting, vesicular budding and release of galectin-3 from the cytoplasm of mammalian cells during secretion. (1997) *J. Cell Sci.* **110**: 1169-1178.

Nagy N, Bronckart Y, Camby I, Legendre H, Lahm H, Kaltner H, Hadari Y, Van HP, Yeaton P, Pector JC, Zick Y, Salmon I, Danguy A, Kiss R and Gabius HJ. Galectin-8 expression decreases in cancer compared with normal and dysplastic human colon tissue and acts significantly on human colon cancer cell migration as a suppressor. (2002) *Gut* **50**: 392-401.

- Nangia-Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ and Raz A. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. (2000) *Am. J. Pathol.* **156**: 899-909.
- Nickel W. The mystery of nonclassical protein secretion. A current view on cargo proteins and potential export routes. (2003) *Eur J Biochem* **270**: 2109-2119.
- Nishi N, Shoji H, Seki M, Itoh A, Miyanaka H, Yuube K, Hirashima M and Nakamura T. Galectin-8 modulates neutrophil function via interaction with integrin alphaM. (2003) *Glycobiology*; **13**: 755-763.
- Nishi N, Itoh A, Fujiyama A, Yoshida N, Araya S, Hirashima M, Shoji H and Nakamura T. Development of highly stable galectins: truncation of the linker peptide confers protease-resistance on tandem-repeat type galectins. (2005) *FEBS Lett.* **579**: 2058 - 2064.
- Nishi N, Itoh A, Shoji H, Miyanaka H and Nakamura T. Galectin-8 and galectin-9 are novel substrates for thrombin. (2006) *Glycobiology* **16**: 15C-20C.
- Nowak T P, Haywood P L and Barondes S H. Developmentally regulated lectin in embryonic chick muscle and a myogenic cell line. (1976) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **68**,650-657.
- O'Driscoll, L. *et al.* Galectin-3 expression alters adhesion, motility and invasion in a lung cell line (DLKP), *in vitro*. (2002) *Anticancer Res.* **22**: 3117-3125
- Ochieng J, Leite-Browning ML and Warfield P. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **246**: 788-791.
- Ochieng J, Furtak V and Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3. (2004) *Glycoconj. J.*, **19** : 527-535.
- Ochieng J, Green B, Evans S, James O and Warfield P. Modulation of the biological functions of galectin-3 by matrix metalloproteinases. (1998) *Biochim. Biophys. Acta.* **1379** : 97-106.
- Oda Y, Herrmann J, Gitt MA, Turck CW, Burlingame AL, Barondes SH and Lefler H. Soluble lactose-binding lectin from rat intestine with two different carbohydrate-binding domains in the same peptide chain. (1993) *J Biol Chem* **268**: 5929-5939.
- Offner H, Celnik B, Bringman T, Casentini-Borocz D, Nedwin GE and Vandebark A. Recombinant human b-galactoside-binding lectin suppresses clinical and histological signs of experimental autoimmune encephalomyelitis. (1990) *J. Neuroimmunol.* **28**: 177-184.
- Oka N, Takenaka Y and Raz A. Galectins and urological cancer. (2004) *J. Cell. Biochem.* **91**: 118-124.
- Okada H and Mak T W. Pathways of apoptotic and nonapoptotic death in tumour cells. *Nature Rev. Cancer* **4**, Osborne B Apoptosis and the maintenance of homeostasis in the immune system. *Curr. Op. (1996) Immunol.* **8**: 245 -254.
- Ozaki K, Inoue K, Sato H, Iida A, Ohnishi Y, Sekine A, Sato H, Odashiro K, Nobuyoshi M, Hori M, Nakamura Y and Tanaka T. Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin-alpha secretion *in vitro*. (2004) *Nature*; **429**: 72-75.

- Ozeki Y, Matsui T, Yamamoto Y, Funahashi M, Hamako J and Titani K. Tissue fibronectin is an endogenous ligand for galectin-1. (1995) *Glycobiology* **5**: 255 - 261.
- Partridge EA, Le Roy C, Di Guglielmo GM, Pawling J, Cheung P, Granovsky M, Nabi IR, Wrana JL and Dennis JW. Regulation of cytokine receptors by Golgi N-glycan processing and endocytosis. (2004) *Science* **306**: 120-124.
- Paz A, Haklai R, Elad-Sfadia G, BallanE and Kloog Y. Galectin-1 binds oncogenic H-Ras to mediate Ras membrane anchorage and cell transformation. (2001) *Oncogene* **20**: 7486-7493.
- Perillo NL, Pace KE, Seilhamer JJ and Baum LG. Apoptosis of T-cells mediated by galectin-1. (1995) *Nature* **378**: 736-739.
- Poirier F, Timmons PM, Chan CT, Guenet JL and Rigby PW. Expression of the L14 lectin during mouse embryogenesis suggests multiple roles during pre- and post-implantation development. (1992) *development* **115**: 143-155.
- Pollard J W. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. (2004) *Nature Rev. Cancer* **4**: 71-78.
- Rabinovich GA, Ariel A, Hershkoviz R, Hirabayashi J, Kasai K 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 GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT and Iacobelli S. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response. (2002) *Trends Immunol*; **23**: 313-320.
- Rabinovich GA, Iglesias MM, Modesti NM, Castagna LF, Wolfenstein-Todel C, Riera CM and Sotomayor CE. Activated rat macrophages produce a galectin-1-like protein that induces apoptosis of T cells: biochemical and functional characterization. (1998) *J. Immunol.* **160**: 4831-4840.
- Rabinovich GA, Rubinstein N and Toscano M. Role of galectins in inflammatory and immunomodulatory processes. (2002) *Biochim Biophys Acta*; **1572**: 274-284.
- Rabinovich G A, Toscano M A, Ilarregui J M and Rubinstein N. Shedding light on the immunomodulatory properties of galectins: novel regulators of innate and adaptive immune responses. (2004) *Glycoconj. J.* **19**: 565-573.
- Raz A and Lotan R. Endogenous galactoside-binding lectins: a new class of functional tumor cell surface molecules related to metastasis. (1987) *Cancer Metast. Rev.* **6**: 433-452.
- Rini JM and Lobsanov YD. New animal lectin structures. (1999) *Biol.* **9**: 578-584.
- Rubartelli A, Bajetto A, Allavena G, Wollman E and Sitia R. Secretion of thioredoxin by normal and neoplastic cells through leaderless secretory pathway. (1992) *J. Biol. Chem.* **267**: 24161-24164.
- Ruoslahti E and Reed CJ. Anchorage dependence, integrins, and apoptosis. (1994) *Cell* **77**: 477-478.
- Sanford GL and Harris HS. Stimulation of vascular cell proliferation by beta-galactoside specific lectins. (1990) *FASEB J* **4**: 2912-2918.

References

- Sano H, Hsu DK, Apgar JR, Yu L, Sharma BB, Kuwabara I, Izui S and Liu FT. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. (2003) *J Clin Invest*; **112**: 389-397.
- Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, Hirashima M and Liu FT. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. (2000) *J Immunol*; **165**: 2156-2164.
- Sato S and Nieminen J. Seeing strangers or announcing 'danger': Galectin-3 in two models of innate immunity. (2004) *Glycoconj J*; **19**: 583-591.
- Sato S and Hughes RC. Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, agalactoside-binding protein of macrophages. (1994) *J. Biol. Chem.* **269**: 4424-443096.
- Simon P, Decaestecker C, Choufani G, Delbrouck C, Danguy A, Salmon I, Zick Y, Kaltner H, Hassid S, Gabius HJ, Kiss R and Darro F. The levels of retinoid RARbeta receptors correlate with galectin-1, -3 and -8 expression in human cholesteatomas. (2001) *Hear Res* **156**:1-9.
- Sturm A, Lensch M, André S, Kaltner H, Wiedenmann B, Rosewicz S, Dignass AU and Gabius HJ. Human galectin-2: novel inducer of T cell apoptosis with distinct profile of caspase activation. (2004) *J Immunol*; **173**: 3825-3837.
- Su Z-L, Lin J, Shen R, Fisher PE, Goldstein NI and Fisher PB. Surface-epitope masking and expression cloning identifies the human prostate carcinoma tumor antigen PCTA-1 a member of the galectin gene family. (1996) *Proc Natl Acad Sci USA* **93**:7252-7257.
- Takenaka Y, Inohara H, Yoshii T, Oshima K, Nakahara S, Akahani S, Honjo Y, Yamamoto Y, Raz A and Kubo T. Malignant transformation of thyroid follicular cells by galectin-3. (2003) *Cancer Lett.* **195**: 111-119.
- Takenaka Y, Fukumori T, Yoshii T, Oka N, Inohara H, Kim HR, Bresalier RS and Raz A. Nuclear export of phosphorylated galectin-3 regulates its antiapoptotic activity in response to chemotherapeutic drugs. (2004) *Mol. Cell Biol.* **24**: 4395-4406.
- Teichberg V I, Silman I, Beitsch D D and Resheff G. A beta-D-galactoside binding protein from electric organ tissue of *Electrophorus electricus*. (1975) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72** : 1383-1387.
- Van den BruË le FA, Buicu C, Baldet M, Sobel ME, Cooper DNW, Marschal P and Castronovo V. Galectin-1 modulates human melanoma cell adhesion to laminin. (1995) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **209**: 760-767.
- Vyakarnam A, Dagher SF, Wang JL and Patterson RJE. Evidence for a role for galectin-1 in pre-mRNA splicing. (1997) *Mol. Cell Biol.* **17**: 4730-4737.
- Wada J, Ota K, Kumar A, Wallner E I. and Kanwar Y S. Developmental regulation, expression, and apoptotic potential of galectin-9, a β -galactoside binding lectin. (1997) *J. Clin. Invest.* **99**: 2452-2461.
- Wells V and Mallucci L. Identification of an autocrine negative growth factor: mouse β -galactoside-binding protein is a cytostatic factor and cell growth regulator. (1991) *Cell* **64**: 91-97.

Yamaoka, K. *et al.* 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.

Yamaoka A, Kuwabara I, Frigeri L and GandLiu FT. A human lectin, galectin-3 stimulates superoxide production by neutrophils. (1995) *J. Immunol.* **154**: 3479-3482.

Yang RY, Hsu DK and Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T cell growth and apoptosis. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**: 6737-6742.

Yang RY, Hsu DK, Yu L, Ni J and Liu FT. Cell cycle regulation by galectin-12, a new member of the galectin superfamily. (2001) *J Biol Chem*; **276**: 20252-20260.

Yang RY and Liu F.-T. Galectins in cell growth and apoptosis. (2003) *Cell. Mol. Life Sci.* **60**: 267-276.

Yoshii T, Fukumori T, Honjo Y, Inohara H, Kim HR and Raz A. Galectin-3 phosphorylation is required for its anti-apoptotic function and cell cycle arrest. (2002) *J Biol Chem*; **277**: 6852- 6857.

Yoshii T, Inohara H, Takenaka Y, Honjo Y, Akahani S, Nomura T, Raz A and Kubo T. Galectin-3 maintains the transformed phenotype of thyroid papillary carcinoma cells. (2001) *Int. J. Oncol.* **18**: 787-792.

Young AR and Meeusen EN. Galectins in parasite infection and allergic inflammation. (2004) *Glycoconj J*; **19**: 601-606.

Zhou Q and Cummings RD. L-14 lectin recognition of laminin and its promotion of in vitro cell adhesion. (1993) *Arch. Biochem. Biophys.* **300**: 6-17.

Zick Y, Eisenstein M, Goren R A, Hadari Y R, Levy Y and Ronen D. Role of galectin-8 as a modulator of cell adhesion and cell growth. (2004) *Glycoconj. J.* **19**: 517-526.

Zuñiga EI, Gruppi A, Hirabayashi J, Kasai KI and Rabinovich GA. Regulated expression and effect of galectin-1 on *Trypanosoma cruzi*-infected macrophages: Modulation of microbicidal activity and survival. (2001) *Infect Immun*; **69**: 6804-6812.

Zuñiga EI, Rabinovich GA, Iglesias MM and Gruppi A. Regulated expression of galectin-1 during B cell activation and implications for T-cell apoptosis. (2001) *J Leukoc Biol*; **70**: 73-79.

Presenté par Bouabdallah Massika Khenafar Samira Zetili Farida	Titre : La galectine-8 : Structure, fonctions et rôle dans les cancers humains	Le 15/06/2009
--	---	---------------

Summary

Galectin -8, a member of the galectin family, was discovered in prostate cancer cells and has been studied extensively in the last years. The galectin-8 gene (LGALS8) encodes numerous mRNAs by alternative splicing and the presence of three unusual polyadenylation signals. These mRNAs encode six different isoforms of galectin-8. Like others galectins, galectin-8 is expected to be a secreted ligand that plays a central role in fundamental cellular processes such as cell adhesion, cell growth and apoptosis. Various studies showed that galectin-8 is widely expressed in tumor tissues as well as in normal tissues. The levels of galectin-8 expression positively correlate with certain human neoplasms, prostate cancer being the best example studied thus far.

Résumé

La galectine-8, un membre de la famille des galectines, a été découverte dans les cellules cancéreuses de la prostate et a été étudiée extensivement au cours de ces dernières années. Le gène de la galectine-8 (LGALS8) code pour de nombreux ARNm obtenus, grâce à un épissage alternatif et la présence de trois signaux de polyadénylation inhabituels. Ces ARNm codent pour six isoformes différentes de la galectine-8. Comme les autres galectines, la galectine-8 est présumé être un ligand sécrété qui joue un rôle central dans les processus cellulaires fondamentaux tels que l'adhésion cellulaire, la croissance cellulaire et l'apoptose. Plusieurs études ont montré que la galectine-8 est largement exprimée dans les tissus tumoraux comme dans les tissus normaux. Les niveaux d'expression de la galectine-8 sont positivement corrélés avec un certain nombre de néoplasmes humains, cependant, le cancer de la prostate reste le meilleur exemple étudié à ce jour.

الملخص

الجالكتين 8 عضو من عائلة الجالكتينات، اكتشف في الخلايا السرطانية للبروستات و درس على نطاق واسع في السنوات الأخيرة. الجين الخاص بالجالكتين 8 يشفر للعديد من الأحماض النووية الريبية الرسولة عن طريق القطع المتناوب ووجود ثلاث إشارات غير عادية لإضافة متعدد الأدينيل. هذه الأحماض النووية الرسولة تشفر لستة أشكال مختلفة من الجالكتين 8. مثل الجالكتينات الأخرى، الجالكتين 8 من المتوقع أن يكون مخلب مفرز الذي يلعب دور مهم في العمليات الخلوية الأساسية مثل الالتصاق الخلوي، النمو الخلوي والموت المبرمج. دراسات عديدة نلت على أن الجالكتين 8 يتواجد بشكل كبير في الأنسجة الورمية كما في الأنسجة العادية. مستويات تواجد الجالكتين 8 تتناسب إيجابيا مع بعض الأورام الجديدة عند الإتمان، سرطان البروستات خير مثال على دراسته إلى يومنا هذا.

Mots clés :

Galectine-8, cellules cancéreuses de la prostate, l'adhésion cellulaire, croissance cellulaire, l'apoptose, néoplasmes humains.

Encadré par : Dr RECHRECHE Hocine