

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

جامعة سطيف بن يحيى
كلية علوم الطبيعة والحياة
المكتبة
رقم التجرّد : 1178



BC. 25/08

Faculté des Sciences
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire

De fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme d'Études
Supérieures (D.E.S) en biologie

Option : Biochimie

Thème



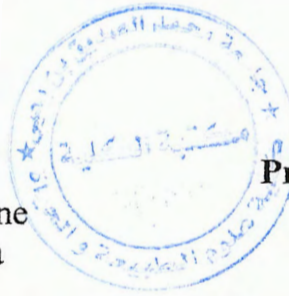
Les Galectines, une famille protéique atypique et très prometteuse en cancérologie

Devant le jury :

Encadreur : Dr RECHRECHE Hocine
Examineur : Mr AICHOUR Ridha

Présenté par :

SI ALI CHERIF Meriem
NOURI Zineb
ZERMANI Assia



Promotion- Juin 2008

Remerciements

Nous commençons par remercier **Dieu** pour nous avoir donné
le courage et la volonté pour mener à bien ce travail.

Aussi, nous adressons nos remerciements à :

Dr RECHRECHE Hocine, notre encadreur, nous tenons à lui exprimer
notre profonde gratitude, pour l'assistance pleine et entière
qu'il n'a cessé de nous apporter tout au long de
L'élaboration de ce projet de fin d'études.

Nous portons ici le témoignage de notre reconnaissance envers,
sa modestie, sa compétence, son dévouement et son
souci de travail bien fait. Nous tenons aussi à
le remercier pour sa disponibilité et
ses conseils précieux.

Nous tenons à remercier **Mr. AICHOUR Ridha** qui nous fait
l'honneur d'examiner ce travail.

Nous remercions vivement l'ensemble des enseignants qui nous
ont suivi durant notre formation

Enfin, nous remercions tous ceux et celles qui ont aidé de près ou de loins
à la réalisation de ce travail.

Assia, Meriem et Zineb,

Sommaire

Sommaire

Introduction générale.....	01
Chapitre I. Généralités sur les lectines et les galectines	
I.1. Lectines.....	02
I.1.1. Définition.....	02
I.1.2. Classification.....	02
I.1.3. Propriétés.....	02
I.1.3.1. Spécificité.....	02
I.1.3.2. Sites de liaison	03
I.1.3.3. Multivalence.....	03
I.1.4. Fonctions.....	03
I.1.5. Lectines et oncogenèse.....	04
I.2. Galectines.....	05
I.2.1. Définition.....	05
I.2.2. Structure.....	05
I.2.3. Secrétions atypique	06
I.2.4. Ligands	07
I.2.5. Fonctions.....	08
Chapitre II. Galectines et cancer	
II.1. Introduction.....	10
II.2. Implication des galectines dans les processus tumoraux.....	10
II.2.1. Transformation cellulaire.....	10
II.2.2. Apoptose.....	10
II.2.3. Cycle cellulaire.....	11
II.2.4. Adhésion cellulaire.....	11
II.2.5. Invasion tumorale.....	12
II.2.6. Angiogenèse tumorale.....	13
II.2.7. Réponse immunitaire tumorale.....	13
II.3. Rôles de quelques galectines dans le cancer.....	14
II.3.1. Expression de la galectine 3 dans le cancer.....	14
II.3.2. Galectine 1 et le mélanome.....	15
II.3.3. Galectine 7 et pouvoir métastatique.....	17

II.3.4. Expression de la galectine 8 dans le cancer.....	18
II.3.5. Galectine 9 et immunité anti-tumorale.....	20
Chapitre III. Les galectines en thérapeutique et diagnostic	
III.1. Introduction	23
III.2. Applications thérapeutiques pour une molécule anti galectine 1.....	23
III.3. Rôle de la galectine 8 dans le diagnostic, prévention et traitement du cancer humain.....	24
III.4. Intérêt de la galectine 3 dans le diagnostic des cancers thyroïdiens.....	25
Chapitre IV. Discussion et Conclusion.....	26
Références bibliographiques.....	28

Abréviations

ACE: Antigène Carcinoembryonnaire

ADN: Acide désoxyribonucléique

ADNc: ADN complémentaire

AIF: Apoptosis Inducing Factor

Apaf 1: Apoptotic protease activating factor 1

ARN: Acide ribonucléique,

ARNm: ARN messenger

ATL: Adult T-cell Leukaemia

Bcl-2: protéine 2 des cellules de lymphome B

BCR: B-Cell Receptor

CDK: Cyclin-dependent kinase

CRD: Carbohydrate Recognition Domain

ERK: extracellular signal-regulated protein kinase

H-Ras : Harvey-Ras

HLA: Human leucocyte antigen

Hsp70: *heat shock protein 70*

HTLV1 : human T-lymphotropic virus-I

K-Ras : kirsten-Ras

LAMPs: Polylactosamines associées à la membrane des lysosomes

LMP 1: Latent Membrane Protein 1

MBPs : Mannose-Binding Proteins

Mgat 5: β 1-6N-acetylglucosaminyltransferase V

MMP: Matrix Métalloprotéinases

NFAT: Nuclear Factor of Activated T cells pre-existing component

PI3K: phosphatidyl-inositol-tri-phosphate kinase

Ras : Rat sarcoma virus oncogene

RhoA: Ras homology protein A

RT-PCR: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SCID: severe combined immunodeficient

SDS-PAGE: Sodium Dodécyl Sulfate Polyacrylamide gel Electrophorèse

si RNA: small interfering RNA

SLC: Surrogate Light Chain

TCR: T-Cell Receptor

TRAF3: TNF Receptor Associated Factor

Introduction

Suite à la découverte d'agglutinines des plantes et des lectines dans *dictyostelium discoideum* au début des années 1970, de nombreux chercheurs ont tenté d'identifier de nouvelles lectines dans les tissus animaux. La première lectine trouvée dans les cellules animales est le récepteur hépatique 'asialoglycoprotéine', une lectine de type C, alors que la suivante est une lectine de type S qui a été trouvée chez les mammifères et maintenant appelée galectine 1. Cette dernière a été isolée en 1976 à partir d'extraits du cœur et des poumons de veau, et par la suite elle a été également identifiée dans l'extrait du muscle de poulet.

Au début des années 1980, une glycoprotéine de 35KD, est trouvée dans les fibroblastes et les poumons de la souris, maintenant connu sous le nom de galectine 3. Les études sur les galectines connues et la découverte de nouvelles molécules, ont été grandement facilitées par le développement des techniques de la Biologie Moléculaire tels que le clonage moléculaire et le séquençage de l'ADN. Le clonage de l'ADNc qui code pour la galectine 1 de la peau du poulet a abouti à l'isolement inattendu d'un nouvel ADNc qui codait pour une autre galectine, maintenant appelée la galectine 2. Plus tard, de travaux ont permis l'identification d'une autre galectine dans l'extrait de l'intestin de rat, par l'utilisation de la chromatographie d'affinité, c'est la galectine 4. La nomenclature des galectines a été systématisée en 1994, les autres membres de cette famille ont ensuite été numérotés consécutivement par ordre de découverte.

Au cours de ces dernières années, la biologie des lectines animales a connu un développement très rapide, cette famille de protéines est très conservée à travers l'évolution, elle pourrait donc posséder des fonctions biologiques importantes, comme le développement embryonnaire, la réponse immunitaire ou l'apoptose, elles jouent également un rôle similaire à celui des molécules d'adhésion au niveau des interactions intercellulaires ou avec la matrice extracellulaire. Ces protéines participent à toutes les étapes de la progression tumorale, l'approfondissement des connaissances de leur mode d'action est susceptible de permettre une meilleure compréhension de leur rôle dans les processus tumoraux. En effet, leur participation aux processus de carcinogenèse a été évoquée par différents travaux de recherche fondamentale.

Par conséquent, il est tout à fait légitime de penser que les travaux actuels menés dans différents laboratoires dans le monde sur ces molécules peuvent déboucher sur l'utilisation de certaines de ces lectines, soit comme marqueurs de diagnostic et/ou pronostiques, soit comme médicaments pour traiter certains cancers.

Chapitre I

Généralités sur les lectines et
les galectines

I.1. Lectines animales

I.1.1. Définition

Les lectines (du latin *légère*, choisir) sont des glycoprotéines d'origine non immune (c'est-à-dire que ce ne sont pas des anticorps) qui peuvent se fixer sur des chaînes glucidiques possédant des hydroxyles hémiacétaliques libres; elles ne possèdent aucune activité enzymatique sur les sucres sur lesquels elles se fixent. Certaines lectines possèdent deux ou plusieurs sites de fixation. Elles sont parfois des protéines membranaires complètement incluses dans la membrane; l'utilisation de détergents puissants est donc nécessaire pour leur dissolution. Par contre, d'autres lectines sont d'emblée des protéines solubles. Elles sont ubiquitaires, on les trouve chez les animaux, les végétaux et les micro-organismes. Elles possèdent la propriété d'agglutiner des cellules en se fixant sur les polysaccharides membranaires ou les glycoprotéines présentes dans les matrices extracellulaires ou dans les fluides biologiques comme le sérum. La reconnaissance lectines-polysaccharides est très spécifique, c'est pourquoi, leur utilisation dans le secteur médical est envisagée [Barondes., 1988].

I.1.2. Classification

Chez les vertébrés, les lectines sont divisées en deux groupes [Drickamer., 1988] : les lectines de type C, parmi lesquelles les sélectines qui nécessitent la présence du calcium dans le milieu pour se fixer sur leurs ligands et présentent fréquemment une forme insoluble le plus souvent associée aux membranes cytoplasmiques ; à l'inverse, les lectines de type S ou galectines, plus petites, sont solubles et ne requièrent pas la présence de calcium pour leur activité de liaison. Elles sont appelées « galectines » en raison de leur affinité particulière pour les β -D-galactosides [Barondes et coll., 1994a ; Barondes et coll., 1994b ; Hugues., 1997]. Chez les mammifères, les lectines forment, en fait, une famille très hétérogène de protéines et ont été classées sur la base d'homologies de séquences d'acides aminés. On distingue ainsi les lectines de type C dont la fonction dépend du calcium, les lectines de type S ou galectines, les lectines de type P fixant le mannose-6-phosphate et les lectines de type I ou immunoglobulinomimétiques (voir fig. 1 et tableau 1) [Varki et coll., 1999].

I.1.3. Propriétés

I.1.3.1. Spécificité

Les lectines reconnaissent de manière spécifique des oligosaccharides. La plupart peuvent également se lier à des monosaccharides. L'affinité des lectines pour les monosaccharides est généralement assez faible (Kd de l'ordre de 1 mM) en comparaison avec leur affinité pour les oligosaccharides (Kd de l'ordre du μ M) [Dam et Brewer., 2002]. Les lectines ont été divisées en cinq classes en fonction de leur maximum d'affinité pour le mannose (Man), le galactose (Gal) ou N-acétylgalactosamine (GalNAc), la N-acétylglucosamine (GlcNAc), le fucose (Fuc) ou l'acide sialique (NeuAc, acide N-acétylneuraminique). Ces monosaccharides et leurs dérivés sont les unités typiques des structures d'oligosaccharides sur les surfaces cellulaires, les autres ne s'y retrouvent que rarement. La similitude topologique entre certains monosaccharides est déterminante pour la spécificité : par exemple, la plupart des lectines, qui reconnaissent le

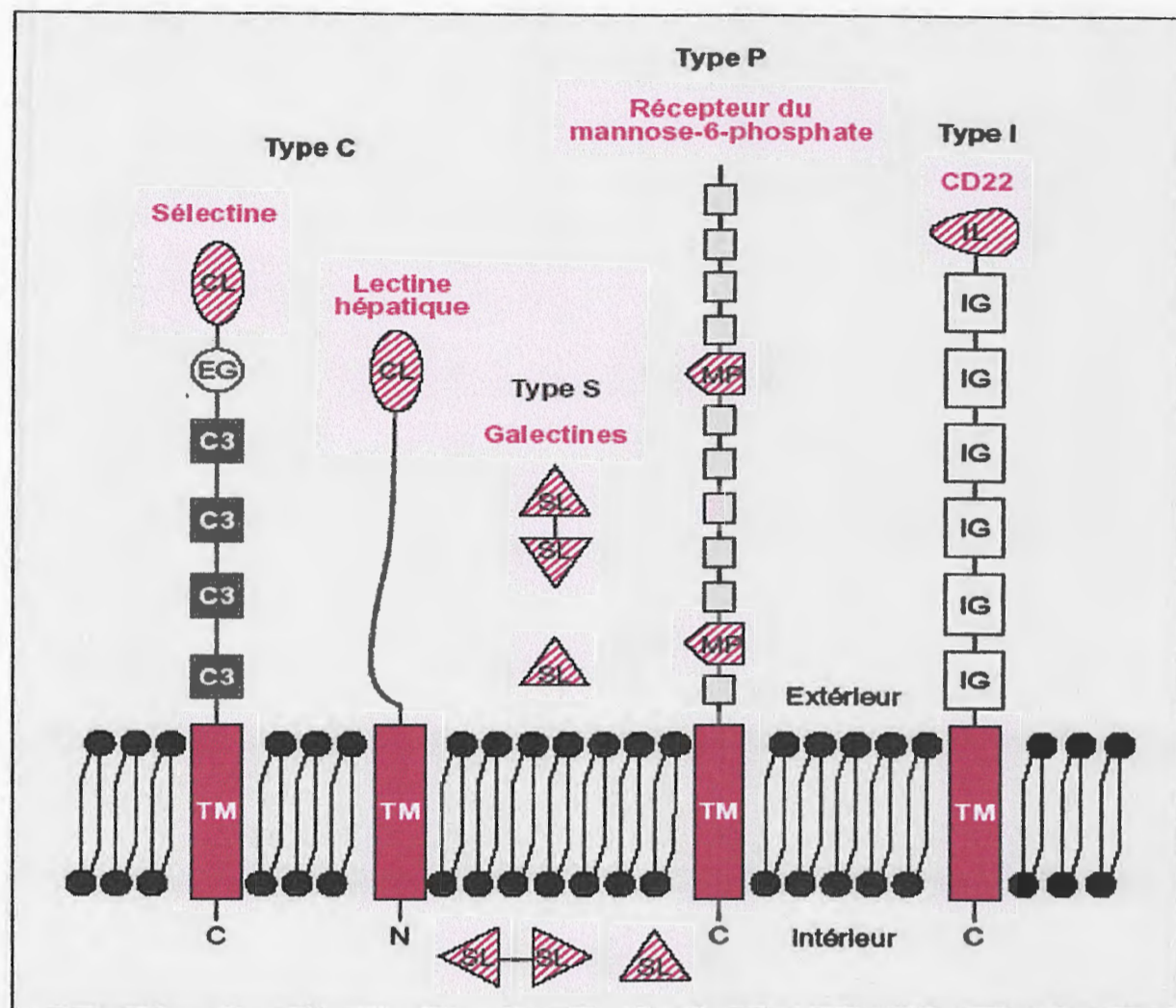


Figure 1. Représentation Schématique de la structure des principaux types des lectines animales. Les lectines de type C, S, P et I possèdent chacune au moins un domaine de fixation des sucres : CL SL, MP et IL. EG : domaines de type facteur de croissance de l'épiderme ; IG: domaines de type immunoglobuline; C3: répétition régulatrice du complément ; TM: domaine transmembranaire.

La famille des lectines	Types de ligands saccharidiques	La localisation sub cellulaire	Exemples des fonctions
Calnexine	Glc1Man9	RE	Protéines sortant dans le RE
Lectines de type-M	Man8	RE	La dégradation de glycoprotéines associées au RE
Lectines de type-L	varie	RE, REGIC, Golgi	Protéines sortant dans le RE
Lectines de type-p	Man6-phosphate, autres	Voie de sécrétion	-Protéines sortant dans le post Golgi -glycoprotéines trafficking -la dégradation de glycoprotéines associées au RE -les enzymes targeting.
Lectines de type-c	Varie	-Membrane cellulaire -extracellulaire	-L'adhésion cellulaire (sélectines) -glycoprotéines clearance - immunité innée (collectines)
Galectines	β -Galactosides	-cytoplasme -extracellulaire	Glycans crosslinking dans la matrice extracellulaire
Lectines de type-I	Acide sialique	Membrane cellulaire	L'adhésion cellulaire
Lectines de type-R	varie	-Golgi -membrane cellulaire	-les enzymes targeting -glycoprotein hormone turnover.
Lectines F-box	GlcNac2	cytoplasme	La dégradation misfolded des glycoprotéines
Ficolines	GlcNac, GalNac	-membrane cellulaire -extracellulaire	Immunité innée
chitinase	Chito-oligosaccharides	extracellulaire	Métabolisme de collagène (YKL-40)
Lectines de type-F	Fuc-terminating oligosaccharides	extracellulaire	Immunité innée
intelectines	-Gal -galactofuranose -pentose	-extracellulaire -membrane cellulaire	- immunité innée -fertilisation et embryogenèse

Tableau 1. Les différents types des lectines animales.

Gal, lient aussi le GalNAc. Certaines lectines présentent une affinité pour des monosaccharides qui ne semblent pas être structurellement proches, par exemple Fuc, Man et Fru (fructose) [Loris et coll., 2003].

I. 1. 3. 2. Sites de liaison

Le site de liaison d'une lectine est généralement constitué par un creux sur la surface de la protéine, dont la forme ne varie pas beaucoup après la liaison du ligand. La lectine interagit avec le ligand par un réseau de liaisons hydrogène et d'interactions hydrophobes, comme montre l'exemple des galectines (Figure 2) [Leonidas et coll., 1998]. Seules les liaisons hydrogènes sont impliquées dans l'interaction du sucre avec la protéine. Ainsi, l'oxygène en position 4 établit trois liaisons hydrogène avec les acides aminés His 49, Asn 51 et Arg 53 et l'oxygène O6 deux liaisons hydrogène avec Asn 62 et Glu 72. La coordination d'ions métalliques peut aussi contribuer à la liaison, comme il est observé chez les lectines de type C, telles que les mannose-binding proteins (MBPs) (Figure 3) [Ng et coll., 2002]. Ici, on retrouve des liaisons hydrogène entre un oxygène et deux acides aminés (Asn192 et Glu190), mais également des liaisons de coordination entre l'atome de calcium et les groupements hydroxyles des atomes de carbones 3 et 4 du sucre. Les forces de van der Waals sont fortement impliquées dans l'interaction protéine-ligand. Bien que les glucides lient des molécules assez polaires, la disposition spatiale des fonctions hydroxyles créent parfois des régions hydrophobes sur les surfaces saccharidiques, qui peuvent former les contacts avec les régions hydrophobes sur les molécules de protéines [Elgavish et Shaanan., 1998]. Les interactions de type salin ne sont généralement pas impliquées dans les interactions lectine-sucre sauf pour des glucides chargés comme l'acide sialique [Grootenhuis et van Boeckel., 1991]. Le contact entre le ligand et la protéine est parfois facilité par les molécules d'eau, interposées entre la lectine et le glucide [Bourne et coll., 1990; Loris et coll., 1994].

I.1. 3. 3. Multivalence

Les lectines sont des protéines multivalentes, ce qui se traduit par la liaison de plusieurs molécules de glucides à une molécule (ou à un assemblage de molécules) de lectines. Dans certains cas, un monomère de lectine peut porter un ou plusieurs sites de liaison pour le glucide. Dans d'autres cas, des monomères de lectines avec un seul site s'associent souvent sous la forme de dimères, trimères, tétramères etc., qui créent aussi une multivalence pour les glucides. Les interactions multiples entre la protéine et le glucide sont probablement impliquées dans le processus de reconnaissance [Lee et Lee., 1995].

I.1. 4. Fonctions

Les lectines jouent un rôle important dans un grand nombre de processus biologiques via la fixation des glycoconjugués. Il est en particulier bien établi que le système de reconnaissance d'une structure oligosaccharidique représente l'une des composantes essentielles des cascades biochimiques intervenant dans les interactions entre les cellules, et dans certains processus intracellulaires tels que le repliement des protéines et le trafic intracellulaire. Au cours de ces dernières années, de nombreuses études ont permis de suggérer que des récepteurs de type lectine ont aussi la capacité de transférer l'information de l'extérieur vers l'intérieur des cellules en modulant l'activité

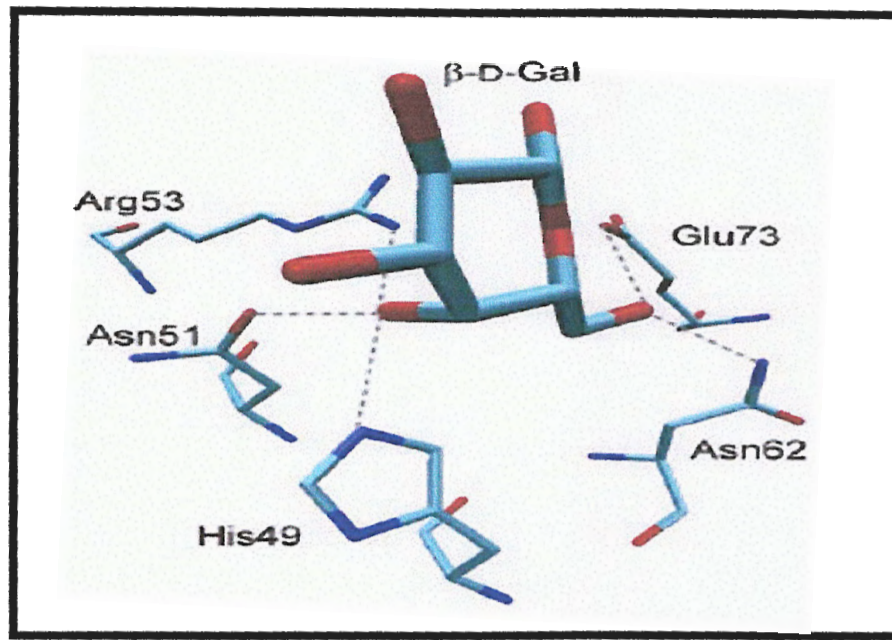


Figure 2. Site de reconnaissance de la galectine 7 humaine (*Homo sapiens*) en complexe avec le β -D-galactose (code PDB 2GAL2). Le sucre est représenté par des bâtons épais, les acides aminés par des bâtons fins, les liaisons hydrogène par des pointillés.

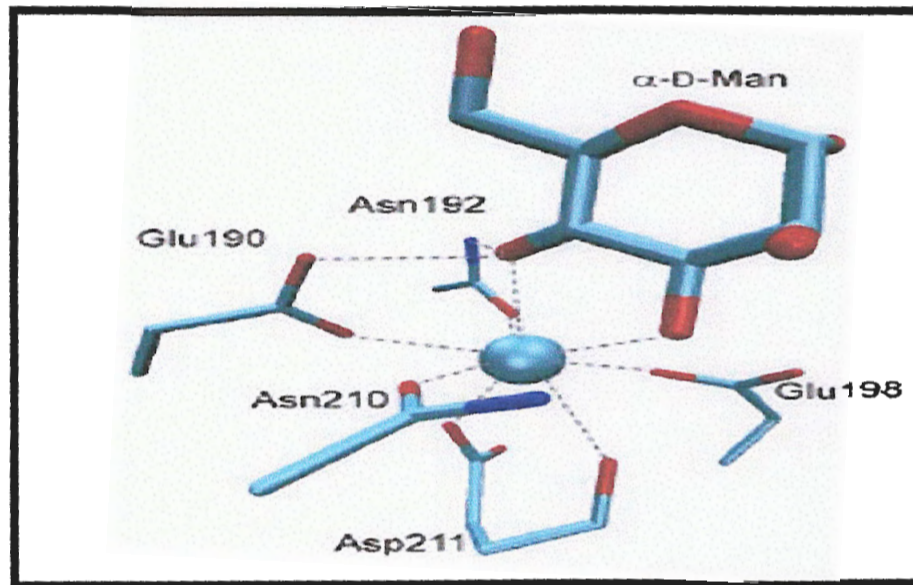


Figure 3. Interaction entre la Mannose binding protein et le calcium chez rat. Les acides aminés de l' α -D-mannose (code PDB 1RDL), une molécule de mannose et un atome de calcium (sphère) sont montrés.

de certaines enzymes intracellulaires et la concentration de divers seconds messagers [Hébert., 2000].

I.1. 5. Lectines et oncogénèse

Comme certains récepteurs de facteurs de croissance, des récepteurs de type lectine ont été associés à certaines pathologies liées à des altérations génétiques. Ainsi le gène du récepteur de l'acide hyaluronique *rhamm* est considéré comme un oncogène dont l'amplification constitue un paramètre significatif de la progression des tumeurs mammaires [Wang et coll.,1998]. Par ailleurs, bien qu'il a été montré que le gène du récepteur du mannose-6-phosphate n'est pas modifié dans le cancer du sein [Hébert et coll., 1994], celui-ci est souvent muté dans d'autres types de cancers et est considéré dans un certain nombre de cas comme un gène suppresseur de tumeur [Oates et coll., 1998]. Un certain nombre d'autres lectines dont la localisation n'est pas uniquement membranaire est aussi associée au processus de tumorigénèse. Ainsi, l'expression de la galectine 3 est souvent associée au développement du processus de transformation cellulaire dans différentes espèces [Hébert et coll., 1996].

I.2. Galectines

I.2.1. Définition

Les galectines appartiennent à la famille des lectines [Sharon et Lis., 1972], ce sont des glycoprotéines solubles intra et/ou extracellulaires reconnaissant les résidus β -galactosidiques ; elles peuvent ainsi faire le lien entre ces résidus présents à la surface de la cellule et ceux de la matrice extracellulaire. Ce sont donc des modulateurs de l'adhésion cellulaire [Lodish et coll., 2000]. Elles sont dépourvues d'activité enzymatique, de poids moléculaire variable [Sharon et Lis., 1972]. Pour revue, voir [Barondes et coll., 1994a ; Barondes et coll., 1994b] .

La localisation cellulaire des galectines est le plus souvent intracytoplasmique, mais peut être aussi nucléaire ou membranaire malgré l'absence de séquence spécifique d'ancrage membranaire au niveau de leur structure primaire [Meromsky et coll., 1986]. Elles sont aussi parfois isolées dans le milieu extracellulaire, le mécanisme de leur excrétion étant actuellement mal connu [Barondes et coll., 1994a ; Cooper et coll., 1990]. Leurs fonctions extracellulaires sont dépendantes de leur interaction protéine-sucres, de type lectine, avec des résidus β -galactosidiques, en particulier les dérivés N acétyllactosamines, leurs fonctions intracellulaires semblent être médiées par des interactions de type protéine-protéine dont elles sont également capables bien qu'aucun site d'interaction de ce type ne soit caractéristique de cette famille de protéines [Leffler et coll., 2004 ; Camby et coll., 2006]. Ces glycoprotéines sont exprimées chez de nombreuses espèces animales. Chez les mammifères 15 galectines ont été identifiées, elles sont subdivisées en galectines à un seul CRD, encore appelées « *prototype* », ou à deux CRD distincts liés par une séquence peptidique, encore appelées en « *tandem repeat* ». La galectine 3 ne comporte qu'un seul CRD, mais est toutefois particulière par sa longue séquence répétitive avant son extrémité N-terminale [Leffler et coll., 2004]. Alors que chez l'homme, dix galectines ont été individualisées à ce jour, dont neuf numérotées de 1 à 9 et une nommée cristal de Charcot-Leyden [Gitt et coll., 1998 ; Hadari et coll., 1995 ; Su et coll., 1996 ; Wada et Kanwar., 1997 ; Türeci et coll., 1997]. Les galectines peuvent se présenter sous forme monomérique, dimérique ou oligomérique en fonction de leur concentration, ce qui module leur activité et leur affinité pour leurs ligands [Camby et coll., 2006]. Elles sont sécrétées par une voie non classique [Leffler et coll., 2004 ; Camby et coll., 2006].

I.2.2. Structure

La structure des galectines est définie par la présence d'une séquence d'acides aminés très conservée au cours de l'évolution qui est impliquée dans la liaison spécifique aux résidus glucidiques. Cette séquence est appelée « domaine de reconnaissance lectine » ou « CRD » pour carbohydrate recognition domain [Caron et coll., 1990 ; Weis et Drickamer., 1996]. Les CRD sont tous formés de feuillets β -plissés symétriques, repliés en sandwich, formant ainsi une « niche » dans laquelle viennent se placer les résidus glucidiques. Certaines galectines possédant un seul domaine lectine ont la propriété de former des dimères symétriques reliés de façon non covalente par leur extrémité N-terminale (galectines 1, 2 et 3) et deviennent ainsi divalentes, voire multivalentes [Brewer., 1997].

Les dix galectines chez l'homme se différencient essentiellement par leur spécificité de liaison aux résidus glucidiques ainsi que par leur structure primaire. Cette dernière définit trois groupes de galectines. Le premier groupe est constitué de protéines formées de deux CRD en tandem situés en C- et N-terminal, reliés par une séquence peptidique de taille variable appelée peptide de liaison ou peptide *linker*. Les galectines 4, 6, 8 et 9 [Gitt et coll., 1998 ; Hadari et coll., 1995; Su et coll., 1996 ; Wada et Kanwar., 1997; Türeci et coll., 1997] appartiennent à cette catégorie. Le deuxième groupe ne possède qu'un seul CRD situé en position C-terminale. Il concerne les galectines 1, 2, 5, 7 [Barondes et coll., 1994b; Gitt et coll., 1995 ; Madsen, et coll., 1995] ainsi que le cristal de Charcot-Leyden [Dyer et coll., 1997], et enfin, le troisième groupe ne contient actuellement que la galectine 3 [Cherayil et coll., 1990; Raz et coll., 1991]. Celle-ci est constituée également d'un seul CRD en position C-terminale, mais se distingue par une extrémité N-terminale plus longue qui peut être phosphorylée figures 4, 5 et (tableau 2).

L'expression de ces protéines, chez l'homme, est variable. Les galectines 1, 3, 8 et 9 sont ubiquitaires [Barondes et coll., 1994a; Suk et coll., 1999] alors que les autres sont plus restreintes. Ainsi, les galectines 2, 4 et 6 sont spécifiques du tractus digestif [Gitt et coll., 1998; Su et coll., 1996]. La galectine 7 est exprimée uniquement par les épithéliums stratifiés [Gitt et coll., 1997] et la galectine 5, ainsi que le cristal de Charcot-Leyden sont retrouvés dans les lignées cellulaires sanguines circulantes [Dyer et coll., 1997; Suk et coll., 1999].

I.2.3. Sécrétion atypique

Bien que certaines galectines soient évidemment sécrétées, aucune galectine ne porte la marque d'un signal peptidique témoin d'une sécrétion typique. Cela impliquerait que les galectines sont retenues dans le cytoplasme. Cependant, les galectines 1 et 3 sont abondantes non seulement dans le cytosol, mais aussi dans le milieu extracellulaire ; et il est évident que ces galectines sont externalisées par des mécanismes sécrétoires atypiques. La sécrétion non classique des protéines cytosoliques qui jouent des rôles extracellulaires a été également démontrée pour l'interleukine 1- β , le facteur de croissance des fibroblastes basaux et d'autres protéines [Sato et Hughes., 1994]. S'agissant de sécrétion la galectine 1, des travaux *in vivo* dans le muscle squelettique ont permis de démontrer qu'elle se déplaçait du milieu intracellulaire au celui extracellulaire. Dans des myoblastes en culture, la galectine 1 reste dans le cytosol jusqu'à son externalisation durant la différenciation, apparemment par évagination membranaire. La lectine peut ensuite réagir avec les oligosaccharides de surface et, peut être, avec d'autres glycoprotéines extracellulaires [Cooper et Barondes., 1990].

La sécrétion de la galectine 3 par les macrophages a été mise en évidence pour la première fois lorsque cette protéine a été identifiée comme le principal antigène de surface des macrophages, appelé Mac-2. Dans les reins et les cellules épithéliales intestinales polarisées, la sécrétion de la galectine 3 par une voie non classique est évidente. Dans ce cas, la sécrétion se faisait spécifiquement dans la surface apicale. La sécrétion augmente d'une façon frappante en réponse au stress tel qu'une inflammation ou un choc thermique [Sato et Hughes., 1994]. Egalement, la sécrétion atypique des autres galectines a été démontrée, par exemple, la galectine du poulet de 14 KDa a été localisée dans les cellules épithéliales intestinales et sécrétée directement dans la lumière intestinale. Une autre galectine de la peau de xenopus est également sécrétée par un

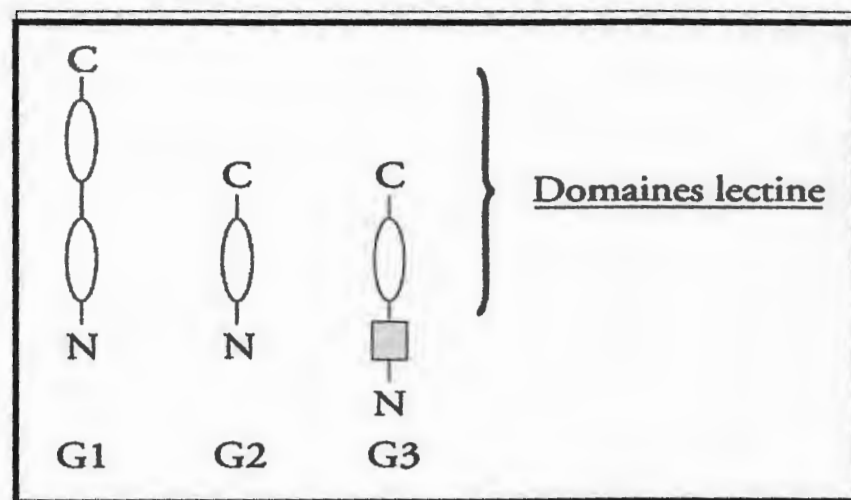


Figure 4. Structure des trois groupes de galectines. Groupe **G1** : galectines 4, 6, 8 et 9 ; groupe **G2** : galectines 1, 2, 5, 7 et 10 ; groupe **G3** : galectine 3.

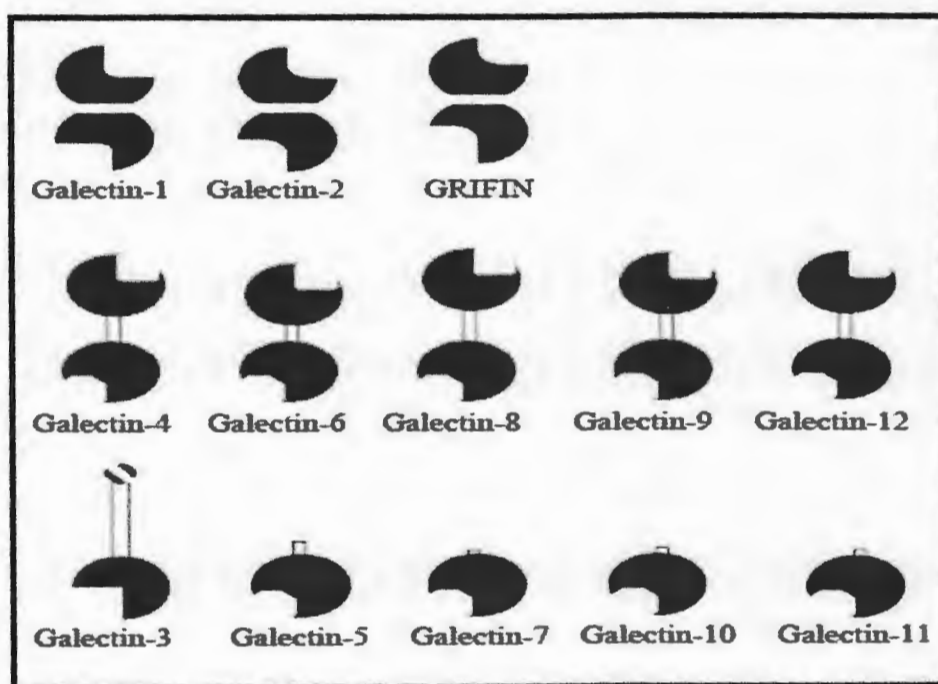


Figure 5. Les galectines humaines. Le domaine de reconnaissance des carbohydrates ou carbohydrate recognition domains (CRDs) et les autres domaines sont respectivement présentés en formes remplies et vides.

Galectines	% d'homologie (l'homme à la souris)	structure	Expression tissulaire et cellulaire
Galectine-1	88 %	1 CRD/ Dimère (14-15 kDa) Proto type	Muscle lisse, moteur / neurones sensoriels, les reins, la placenta, thymus
Galectine -2	65 %	1CRD / Dimère (14 kDa) Proto type	L' hépatome, tractus gastro-intestinal
Galectine -3	80 %	1 CRD/ *N terminal (27-36 kDa) Chimera type	Macrophage activés, les éosinophiles, mastocytes, l'épithélium gastro- intestinal et les voies respiratoires, les reins, les neurones sensoriels
Galectine -4	76 %	2 CRD/ (36 kDa) Tandem-repeat-type	L'épithélium intestinal, épithélium oral
Galectine -5		1 CRD/ monomère (17 kDa) Proto type	Erythrocytes, épithélium oral
Galectine-6		2 CRD/ (33 kDa) Tandem-repeat-type	Epithélium intestinal
Galectine -7	79 %	1 CRD/ monomère (15 kDa) Proto type	Kératinocytes
Galectine -8	80 %	2 CRD/ (34 kDa) Tandem-repeat-type	Poumon, le foie, les reins, le cœur, le cerveau
Galectine -9	69 %	2 CRD/ (36 kDa) Tandem-repeat-type	Thymus, le foie, l'intestin grêle, les reins, la rate, les poumons, les muscles cardiaques, les muscles squelettiques.
Galectine-10		1 CRD/ Dimère (16.5 kDa) Proto type	Eosinophiles, les basophiles
Galectine -11		1 CRD/ (14 kDa) Proto type	Tractus gastro-intestinal
Galectine -12	81 %	2 CRD/ (35.3 kDa) Tandem-repeat-type	Le cœur, le pancréas, la rate, thymus, les leucocytes périphériques du sang

Tableau 2. Homologie, structure et distribution tissulaire et cellulaire des Galectines. Le pourcentage d'homologie est basé sur la comparaison des séquences d'acides aminés chez l'homme et la souris. (*) représente le domaine N-terminal correspondant au motif "GYQP rich repeat" de la Galectine 3.

mécanisme holocrine spécialisé. Dans ce cas, la lectine cytosolique et d'autres constituants cytosoliques sont libérés par rupture des cellules glandulaires de la peau. La raison pour laquelle les galectines sont secrétées par des voies atypiques est inconnue. Cependant, il est possible que les galectines restent séparées de leurs ligands glycosidiques complémentaires (externalisés par une voie non classique) et que leur interaction avec leurs ligands ne pourrait avoir lieu qu'après leur externalisation. Aussi, il est probable que, par opposition à une voie de sécrétion classique unique, il existe plusieurs mécanismes de sécrétion non classiques de telle sorte que les différentes galectines d'une cellule puissent être sélectivement secrétées, suite à des signaux spécifiques, comme il est suggéré pour d'autres protéines. Une telle sécrétion spécifique est connue chez les bactéries où diverses protéines cytosoliques sont exportées par des transporteurs spécifiques [Cherayil et coll., 1989].

I.2.4. Ligands

Étant donné la structure et la biologie des galectines, le modèle classique récepteur-ligand dans lequel un ligand protéique interagit avec un seul récepteur ne peut pas être strictement appliqué. En effet, de nombreux composés glucidiques contiennent des b-galactosides, surtout dans le milieu extracellulaire. Il est donc raisonnable de supposer qu'une même galectine reconnaît plus d'un ligand. Les ligands de la matrice extracellulaire identifiés à ce jour pour les galectines 1 et 3 sont la laminine et la fibronectine, constituants principaux des membranes basales. À l'intérieur de la cellule, les galectines peuvent se fixer aux protéines riches en polylactosamines associées à la membrane des lysosomes (LAMPs) et à l'ADN ou à l'ARN [Barondes et coll., 1994b]. La galectine 3 se fixe à un antigène associé au cancer bronchique nommé Mac2 et à l'ACE [Cherayil et coll., 1989] ainsi qu'aux IgE et à leur récepteur [Liu., 1993 ; Yang et coll., 1996]. Elle peut également agir directement au niveau du gène BCL-2, régulateur de l'apoptose, soit par son domaine lectine, soit par son extrémité N-terminale [Wang et coll., 1995].

La galectine 1 est capable de reconnaître les récepteurs membranaires CD43 et CD45 du lymphocyte T [Pace et Baum., 1996]. C'est une S-lectine qui appartient à la famille des galectines, très conservée au cours de l'évolution. La SLC et la galectine 1 interagissent de façon directe, avec une constante d'affinité de $2.10^6 M^{-1}$. Cette interaction ne fait pas intervenir les sucres et implique un site de liaison sur la galectine 1 différent de la poche se liant aux sucres. La galectine 1 est une molécule soluble, son ancrage à la surface des cellules stromales se fait par l'intermédiaire de contre-récepteurs glycosylés, et la fixation de la SLC aux cellules stromales est dépendante de la présence de galectine 1 ancrée à la membrane cellulaire. Lorsqu'on examine par microscopie confocale la localisation du pré-BCR et de la galectine 1 lors de l'interaction entre les cellules pré-B et des lignées stromales, on trouve une co-localisation des deux molécules au niveau de la zone de contact entre les deux cellules, entraînant la formation d'une synapse (Figure 6D). Comme le montre la Figure 6, la localisation du pré-BCR dans la synapse est toujours incluse dans celle de la galectine 1, suggérant que la galectine 1, outre sa liaison au pré-BCR, peut aussi interagir avec des contre-récepteurs présents à la surface des cellules pré-B. Enfin, la formation de la synapse entre les cellules pré-B et stromales s'accompagne de la mise en route d'une activité intracellulaire de phosphorylation des tyrosines et d'un signal de transduction à partir du pré-BCR. Un

modèle visualisant l'organisation moléculaire de la synapse, qui peut être qualifiée de « développementale », est présenté sur la Figure 6E.

La nature des contre-récepteurs de la galectine 1 qui sont impliqués dans l'établissement de la synapse entre les cellules pré-B et stromales reste à déterminer. Néanmoins, des contre récepteurs de la galectine 1 ont déjà été identifiés dans d'autres systèmes biologiques: il s'agit de protéines de la matrice extracellulaire (laminine et fibronectine) ou de récepteurs de surface comme CD45, CD43, CD7, CD2, CD3 ou GM1. La galectine 1 participe à de nombreuses fonctions biologiques comme l'adhérence, la croissance et la mort cellulaires. La galectine 1 et ses contre récepteurs se comportent comme de puissants régulateurs de l'homéostasie du système immunitaire [Rabinovich et coll ; 2002], et ce sont les signaux délivrés par les différents contre récepteurs qui déterminent la nature des réponses biologiques [Hughes ; 2001]. Il a été rapporté que la galectine 1 pouvait à la fois jouer un rôle d'inhibition de la prolifération sur les cellules T, et promouvoir la prolifération des cellules endothéliales vasculaires.

I.2.5. Fonctions

En raison de leur forte conservation à travers l'évolution des espèces, les galectines semblent intervenir dans des processus biologiques importants. Elles sont le plus souvent multivalentes, cette caractéristique intervient sur leur fonction car elles peuvent alors former des ponts entre des ligands glucidiques contenant des β -D-galactosides. Elles participeraient, par ce mécanisme, aux interactions entre des cellules voisines mais aussi entre les cellules et la matrice extracellulaire. De même, leur liaison aux glycoprotéines membranaires favorise l'agrégation de ces dernières et entraîne la transduction de certains signaux, en particulier l'apoptose. Les galectines étant excrétées, elles peuvent agir de façon autocrine mais aussi paracrine et jouent par là un rôle dans la communication cellulaire [Brewer., 1997].

Grâce aux liaisons à leurs différents ligands, les galectines peuvent donc jouer des rôles variés dans des processus biologiques majeurs. Ainsi, au niveau embryologique, la co-expression des galectines 1 et 3 à la surface de l'œuf fécondé pourrait concourir à son attachement à la muqueuse utérine en favorisant les interactions cellulaires [Colnot et coll., 1997; Poirier et coll., 1992]. À l'inverse, la diminution de la galectine 3 entraînerait une augmentation du potentiel invasif des cellules trophoblastiques et permettrait leur pénétration dans l'endomètre [Van den Brule et coll., 1994]. Toujours par le biais des interactions cellulaires et à un stade plus tardif, les galectines interviendraient dans le développement et la différenciation de différents organes chez la souris, en particulier le système olfactif pour la galectine 1 [Colnot et coll., 1997]. Ces observations sur l'embryogenèse permettent de supposer que les galectines pourraient être également impliquées dans la différenciation tumorale.

La fonction immunomodulatrice de certaines galectines a été démontrée lors de l'étude de maladies auto-immunes sur des modèles animaux [Offner et coll., 1990]. La galectine 1, exprimée au niveau du thymus et des organes lymphoïdes périphériques, induirait l'apoptose des lymphocytes T en se fixant à des glycoprotéines de surface comme le CD45 et interviendrait ainsi dans la maturation thymique de ces cellules. Par le

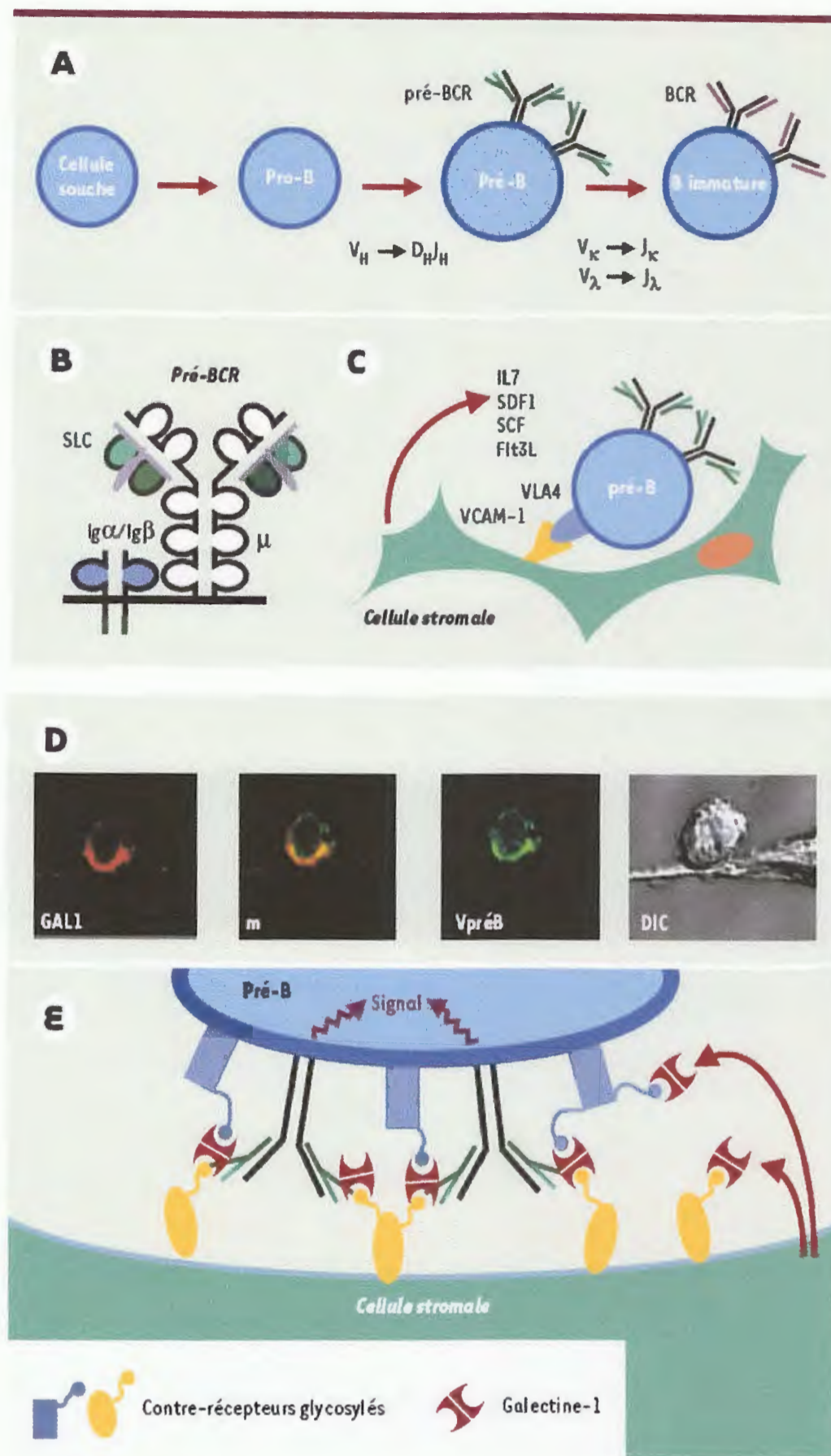


Figure 6. Expression et rôle du pré-BCR (β cell receptor) et de son ligand la galectine-1 au cours de la différenciation lymphoïde B.

même mécanisme, elle serait également impliquée dans les phénomènes de tolérance immunitaire observés dans certains organes comme l'œil, le testicule ou le placenta, entraînant la destruction ciblée des lymphocytes T activés [Pace et Baum., 1997 ; Perillo et coll., 1997]. Ce rôle immunosuppresseur pourrait participer au développement des tumeurs en leur permettant d'échapper aux défenses immunitaires de l'organisme.

La galectine 3, quant à elle, semble plutôt jouer un rôle dans la modulation de la réponse inflammatoire par sa capacité à favoriser la sécrétion d'IL1 au niveau des macrophages et son action stimulatrice sur la phagocytose [Sato et Hughes., 1994; Cherayil et coll., 1990; Liu., 1993]. Les galectines 1 et 3 participent aussi à l'épissage des ARN pré-messagers, soit en se complexant aux ribonucléoprotéines du spliceosome, soit par une fixation directe sur l'ARN [Dagher et coll., 1995; Vyakarnam et coll., 1997]. Elles pourraient donc favoriser la transcription de certains gènes, notamment les oncogènes, ou, comme la galectine 3 avec BCL2, protéger les cellules de l'apoptose.

Les galectines ont également été impliquées dans les interactions cellulaires par leur propriété à se combiner avec des carbohydrates complémentaires [Barondes et coll., 1994]. La galectine 3, de localisation essentiellement membranaire, interviendrait surtout dans les interactions cellulaires homotypiques et permettrait donc l'agrégation cellulaire en présence de dérivés glucidiques. Ce mécanisme permettrait la survie des cellules tumorales métastatiques dans la circulation par la formation d'embolies. D'autre part, les galectines 1, 3 et 8 inhiberaient les liaisons cellulaires avec la matrice en se fixant sur certaines intégrines membranaires. Par ce procédé, elles empêcheraient les interactions entre ces intégrines et la laminine, un des principaux composés de la matrice extracellulaire, et favoriseraient ainsi le détachement des cellules tumorales à partir de la tumeur ainsi que leur passage à travers la membrane basale [Ochieng et coll., 1998].

Les galectines semblent donc intervenir dans un nombre de fonctions cellulaires essentielles. Cependant, ces données ont été un peu tempérées par l'obtention de souris transgéniques porteuses d'une délétion homozygote du gène des galectines 1 ou 3 car les animaux obtenus sont viables et fertiles. Il en est de même des souris doubles transgéniques, n'exprimant ni galectine 1, ni galectine 3 [Poirier et Robertson., 1993]. Donc, dans des conditions physiologiques, la fonction des galectines est probablement redondante avec celle d'autres protéines, ce qui contribue à en faire des cibles thérapeutiques potentiellement intéressantes pour le cancer (figure 7).

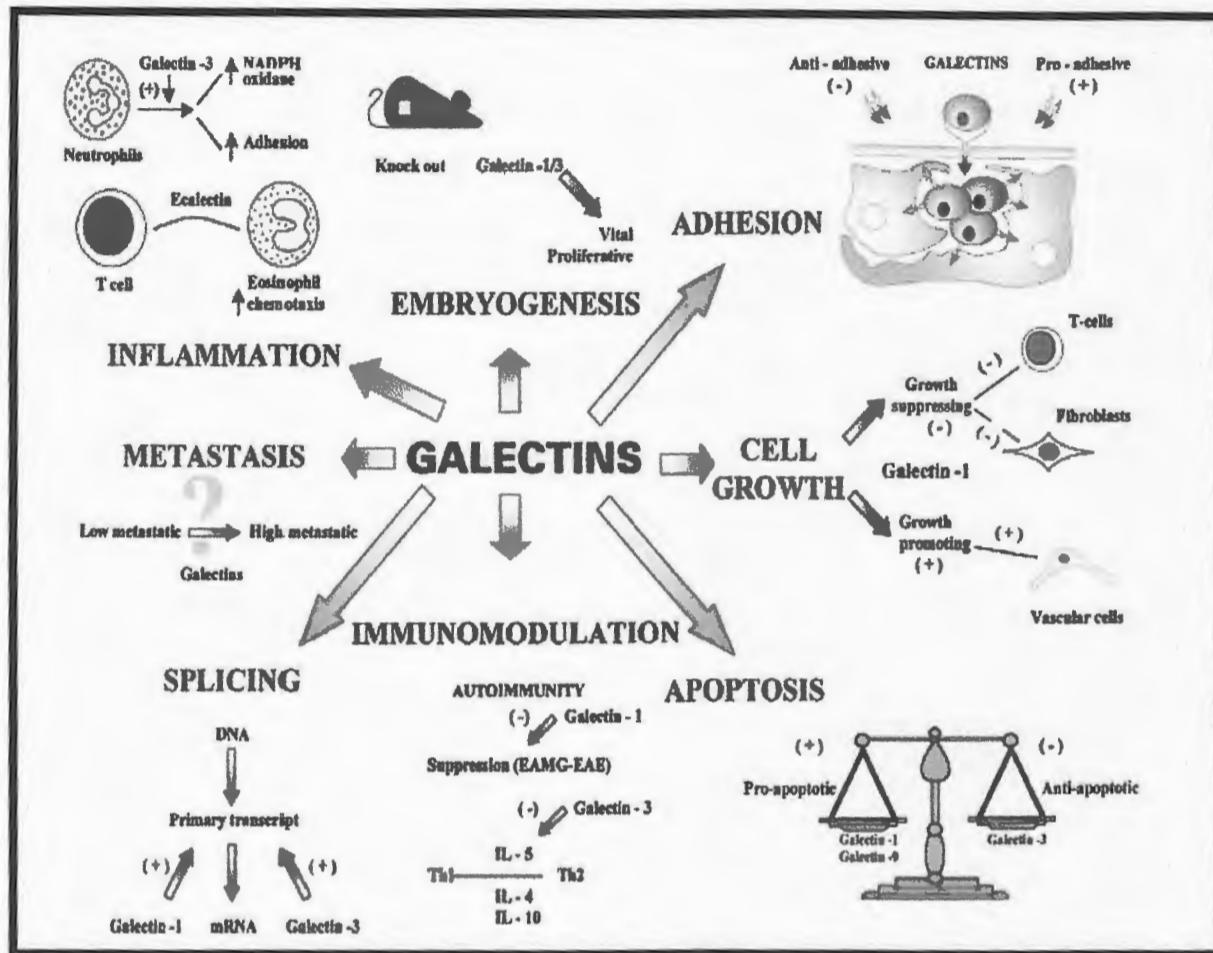


Figure 7. Représentation schématique des différentes fonctions des galectines animales.

Chapitre II

Galectines et cancer

II.1. Introduction

La croissance tumorale, comme l'invasion métastatique, nécessite des modifications dynamiques et complexes au niveau des interactions cellulaires. En effet, celles-ci conditionnent la capacité acquise par la cellule maligne à se détacher de la tumeur primaire puis à franchir la membrane basale pour atteindre les structures vasculaires et lymphatiques. Une fois dans la circulation, l'agrégat des cellules malignes, associé aux plaquettes, va permettre leur survie en formant les emboles tumoraux. Ces derniers vont aller ensuite coloniser les organes distaux. Les interactions cellulaires sont liées, en grande partie, aux molécules d'adhésion. Or, la transformation cancéreuse est fréquemment associée à des altérations de certaines de ces molécules d'adhésion [Bresalier., 1994]. Parmi ces dernières, l'ACE (antigène carcino-embryonnaire) a été l'une des premières identifiées, suivie des intégrines, des cadhérines et des sélectines. Protéines apparentées aux sélectines, les galectines ont été l'objet de nombreux travaux. Ces glycoprotéines se caractérisent par leur propriété à reconnaître une séquence spécifique de carbohydrate. Par la fixation de ces résidus glucidiques, elles vont permettre les interactions et la reconnaissance cellulaires, intervenant ainsi dans de nombreux phénomènes biologiques [Sharon et Lis., 1972].

II.2. Implication des galectines dans les processus tumoraux

II.2.1. Transformation cellulaire

Il existe des évidences directes qui démontrent l'implication des galectines 1 et 3 dans l'initiation des phénotypes de transformation des tumeurs. Par exemple, l'inhibition de l'expression de la galectine 1 supprime le phénotype transformé des cellules de gliomes, alors que la déplétion de la galectine 3 dans les cellules de carcinomes mammaires et thyroïdes humains induit la perte de leurs caractéristiques des cellules transformées [Honjo et coll., 2001; Yamaoka., 2000; Yoshii., 2001]. Bien que les mécanismes ne soient pas complètement élucidés, les galectines 1 et 3 sont capables de lier l'oncogène Ras. La surexpression de la galectine 1 dans des cellules tumorales induit à la fois l'association membranaire de Ras ainsi que la transformation cellulaire [Paz et coll., 2001]. La galectine lie préférentiellement KRas et promeut l'activation de Raf1 et de la PI3K, contribuant ainsi à l'activation d'une cascade de signalisation et la régulation de l'expression génique au niveau transcriptionnel [Elad-Sfadia et coll., 2002]

II.2.2. Apoptose

Le Dr. Raz, un expert dans le domaine des galectines a étudié notamment la galectine 3 dans les processus apoptotiques [Nakahara et coll., 2005]. Comme dans la plupart des études portées sur les galectines, la méthodologie utilisée fait appel soit à une addition exogène de galectine 3 recombinante purifiée, soit à la transfection de l'ADNc codant pour une galectine en particulier. Cette dernière permet notamment de mettre en évidence l'activité anti-apoptotique de la galectine 3: les cellules transfectées avec un

ADN codant pour une version tronquée de la galectine 3 (qui agit en tant que dominant négatif) étaient plus sensibles à des stimuli apoptotiques [Hoyer., 2004]. Par ailleurs, la protéine se déplace à partir du cytoplasme, ou du noyau, vers les mitochondries suite à un stimulus cellulaire et bloque les changements de potentiel membranaire qui ont lieu en réponse à un stimulus apoptotique [Matarrese., 2000].

Il a été montré que la mutation de la sérine en position 6, phosphorylée dans des conditions normales, réduit l'activité anti-apoptotique de la galectine 3 mettant en avant l'importance de ce site dans son activité anti-apoptotique [Mazurek et coll., 2007; Yoshii., 2002]. La localisation de la galectine 3 semble être utile à sa fonction car la galectine 3 cytotogique est anti-apoptotique, alors que son homologue nucléaire est pro-apoptotique [Califice et coll., 2004]. D'autres galectines jouent un rôle dans l'apoptose, la galectine 7 et la galectine 12 semblent par exemple promouvoir l'apoptose [Hotta., 2001; Kuwabara., 2002]. Ceci met en lumière la dualité des galectines dans leur effet sur l'apoptose mais montrent qu'elles induisent ces effets à la fois à travers des actions extra- et intracellulaires.

II.2.3. Cycle cellulaire

L'inhibition de l'expression de la galectine 3 réduit la croissance des carcinomes thyroïdiens et mammaires [Honjo et coll., 2001; Yoshii, 2001], alors qu'une lignée des cellules tumorales de la prostate montre une baisse de la prolifération suite à la surexpression de la galectine 3 [Ellerhorst et coll., 2002]. Une dichotomie qui a, une fois de plus, été expliquée par la localisation cellulaire de la galectine 3 qui, si elle se trouve dans le noyau, inhibe la prolifération cellulaire [Califice et coll., 2004]. Des données récentes indiquent que la galectine 3 interagit avec le facteur de transcription TTF1 qui est impliqué dans la prolifération des cellules thyroïdiennes [Paron, 2003]. La surexpression de la galectine 7 ralentit la croissance de cellules de carcinomes du colon (par transfection) [Ueda et coll., 2004] et celle de cellules de neuroblastomes (par application exogène) [Kopitz, 2003]. La galectine 3 affecte des acteurs connus du cycle cellulaire. Elle sous-régule la cycline E et la cycline A, sur-régule les inhibiteurs du cycle cellulaire tels que p21 ou p27 et induit la cycline D1 [Kim et coll., 1999]. La galectine peut également activer le promoteur de la cycline D1 [Lin et coll., 2002] et serait capable de lier la β -caténine suggérant que l'activation de la cycline D1 passe par sa liaison à la β -caténine [Shimura, 2004].

II.2.4. Adhésion cellulaire

Au cours de la formation des métastases, la perte d'adhésion entre les cellules peut permettre à des cellules de quitter le site primaire. Les galectines libérées par les cellules tumorales peuvent ainsi, en liant les glycoprotéines de surface, entraver l'adhésion entre les cellules ou entre les cellules et la MEC (matrice extracellulaire). Ce phénomène peut résulter d'un encombrement stérique ou simplement d'une compétition pour la même molécule d'adhésion. Par exemple, l'addition exogène de galectine 3 ou de galectine 1 inhibe l'adhésion de cellules tumorales à la MEC [Hughes., 2001; Ochieng et coll., 2004]. De façon similaire, la galectine 8 inhibe l'adhésion d'un grand nombre de lignées cellulaires et peut se comporter de deux manières différentes [Levy., 2001]. Quand immobilisée au sein de la MEC, elle favorise l'adhésion, l'étalement et la migration

cellulaire et stimule la phosphorylation de FAK et de la paxilline sans forcément induire la formation d'adhésions focales. A l'inverse, sous forme soluble, elle interagit avec les intégrines de surface et les protéines de la MEC et inhibe l'interaction de la cellule avec la matrice [Zick et coll., 2004]. L'effet inhibiteur de la galectine 8 est totalement bloqué par l'ajout d'ions Mn^{2+} , un puissant activateur des intégrines, démontrant que la galectine 8 avait probablement, dans ce cas-ci, un effet de stabilisation des intégrines dans un état de faible affinité [Hadari et coll., 2000].

Un autre moyen d'influencer sur l'adhésion cellulaire passe par leur potentiel d'oligomérisation. Par exemple, la galectine 1 promeut l'adhésion des cellules des tumeurs de la prostate et de l'ovaire à la MEC [Ellerhorst et coll., 1999]. De plus, la galectine 3 a été observée au niveau des contacts cellules-cellules au sein d'agrégats des cellules tumorales, suggérant son implication dans l'adhésion homotypique des cellules tumorales. Cependant, peu de choses sont connues quant à l'efficacité mais surtout l'effet négatif ou positif que ce phénomène peut avoir sur la métastase [Glinsky., 2003]. Des carcinomes mammaires fortement métastatiques montrent une surexpression de la galectine 3 qui s'ajoute à une plus forte adhésion sur une couche de cellules endothéliales que des cellules moins métastatiques [Khalidoyanidi., 2003].

Les effets sont ainsi différents selon le type cellulaire, la nature des glycoprotéines exprimées à la surface cellulaire et le type des galectines impliquées. Les galectines possèdent cependant la faculté d'interagir avec la famille de molécules d'adhésion la plus connue, les intégrines. Quelques interactions ont, sans équivoque, déjà été mises en évidence : la galectine 1 lie l'intégrine $\alpha 7\beta 1$, la galectine 3 lie l'intégrine $\alpha 1\beta 1$, la galectine 8 lie les intégrines $\alpha 3\beta 1$ et $\alpha 6\beta 1$. Ces effets sur l'adhésion peuvent ainsi être des conséquences logiques de l'effet direct des galectines sur les intégrines. De façon intéressante, la galectine 3 peut également stimuler l'expression de certaines intégrines [Mataresse., 2000]. Certains travaux indiquent que la galectine 3 peut être localisée au niveau de radeaux lipidiques, des domaines membranaires bien connus, et pourrait favoriser cette fois-ci l'endocytose de l'intégrine $\beta 1$ à travers les cavéoles [Furtak et coll., 2001]. Elle est également capable de lier toute une série de protéines de la MEC et ainsi de médier ou d'inhiber l'adhésion cellulaire : la laminine, la fibronectine, l'hensine, l'élastine, le collagène de type IV, la ténascine -C et -R sont tous des ligands potentiels de la galectine-3 [Dumic et coll., 2006; Sato et Hughes, 1992].

II.2.5. Invasion tumorale

Les études qui associent les galectines à la migration et l'invasion tumorale sont nombreuses. Par exemple, la galectine 7 a été impliquée dans le développement tumoral des lymphomes en permettant notamment l'expression d'une MMP, la MMP-9 [Demers et coll., 2005]. Plus récemment, elle a été retrouvée impliquée dans les processus de dissémination et d'invasion de ces mêmes lymphomes au niveau d'organes périphériques [Demers et coll., 2007]. Le traitement de carcinomes mammaires à l'aide de galectine 3 permet leur migration à travers une couche de Matrigel [Le Marer et Hughes., 1996] alors qu'une étude similaire montre l'effet négatif de la galectine 3 sur la migration de cellules de cancer du colon. La surexpression de la galectine 3 dans des cellules de carcinomes mammaires favorise l'étalement cellulaire en remaniant notamment le cytosquelette d'actine [Mataresse., 2000]. Le niveau d'expression de la galectine 1 corrèle positivement

avec le phénotype migratoire de tumeurs astrocytaires et celle-ci peut également stimuler la migration de ces mêmes tumeurs astrocytaires *in vitro* [Camby., 2002].

Les mécanismes régissant l'action positive des intégrines ne sont pas totalement élucidés. Certaines études semblent favoriser un effet sur l'activation ou l'expression des intégrines. Etant donné les facultés d'oligomérisation des galectines et l'importance de l'agrégation des intégrines dans la maturation des adhésions focales nécessaires à l'adhésion et la migration cellulaire, l'hypothèse que les galectines stimulerait l'agrégation des intégrines pour favoriser la maturation des points focaux est tentante. Une étude suggère que cela est possible à partir de la galectine 3 sécrétée [Baptiste et coll., 2007].

II.2.6. Angiogenèse tumorale

La galectine 3 possède une forte activité pro-angiogénique qui réside très probablement dans sa faculté à stimuler la migration des cellules endothéliales. La transplantation des cellules tumorales surexprimant la galectine 3 dans des souris immunodéprimées induit des tumeurs qui présentent une capillarisation plus forte laissant suggérer une activité dans les processus d'angiogenèse [Nangia- Makker., 2000]. Cette observation avait également été faite sur des cellules LNCaP exprimant de façon transgénique la galectine 3 [Califice et coll., 2004]. La galectine 1 possède également un effet mitogénique sur les cellules endothéliales ainsi que sur les cellules musculaires lisses [Moiseeva et coll., 2000].

II.2.7. Réponse immunitaire tumorale

La masse tumorale peut apparaître, immunologiquement, étrangère à l'organisme par la surexpression de protéines à sa surface, la rendant reconnaissable par le système immunitaire. Ces protéines peuvent être identifiées par des cellules effectrices CD4⁺ et CD8⁺ qui orchestreront une réponse immunitaire plus globale par la sécrétion de chimiokines ou cytokines, caractéristique que possèdent également les cellules tumorales. Les galectines jouent un rôle essentiel dans ces phénomènes car elles sont exprimées par toutes ces cellules du système immunitaire [Rabinovich et coll., 2004]. Parmi les galectines, la galectine 1 est la galectine la plus fréquemment étudiée et présente un rôle prépondérant dans la réponse immunitaire. Elle inhibe l'activation des lymphocytes T [Chung et coll., 2000], induit l'arrêt de la croissance et l'apoptose de ces mêmes lymphocytes [Perillo et coll., 1995] et supprime la sécrétion de cytokines proinflammatoires [Rabinovich, 1999b]. *In vivo*, l'administration de la galectine 1 supprime la réponse immunitaire médiée par les cellules T étudiée au sein de modèles d'auto-immunité [Rabinovich., 1999a]. Dans ces modèles, la galectine 1 augmente la susceptibilité des cellules T à l'apoptose basculant la réponse immunitaire vers un profil antiinflammatoire. Bien qu'il reste beaucoup à faire et à approfondir, l'effet de la galectine 1 semble avoir recours à ses vertus d'oligomérisation de protéines glycosylées antigéniques qui générerait des microdomaines membranaires permettant leur ségrégation [Pace et coll., 1999].

Par ailleurs, il existe une corrélation positive entre l'expression de la galectine 1 et l'agressivité de différents types tumoraux suggérant que les cellules tumorales sécrètent cette galectine dans le but d'entraver la fonction des cellules T basculant du même coup l'environnement tumoral vers un espace immunodéprimé [van den Brule et coll., 2004]. Cette hypothèse a pu être démontrée par une étude destinée à bloquer les effets inhibiteurs de la galectine 1 sur les fonctions immunitaires : le résultat fut une réduction de la masse tumorale et un accroissement du rejet tumoral dans un modèle syngénique de mélanomes murins [Rubinstein., 2004].

D'autres galectines sont impliquées dans ces phénomènes. Les galectines 2 et 9 induisent également l'apoptose des cellules T alors que la galectine 4 stimule l'activation des lymphocytes T CD4+ [Liu et Rabinovich., 2005]. La galectine 3 induit l'activation de nombreuses cellules immunitaires et peut agir comme une chimiokine attirant monocytes et macrophages [Sano., 2000]. Les souris Galectine 3 -/- présentent une réduction des réponses inflammatoires [Colnot., 1998]. Par ailleurs, la galectine 3, en accord avec l'enzyme Mgat5, peut restreindre l'activation du récepteur aux cellules T (TCR). Elle forme des complexes multivalents et réduit du même coup la mobilité latérale du TCR, qui est cruciale pour l'activation des cellules T [Demetriou et coll., 2001].

II.3. Rôles de quelques galectines dans le cancer

II.3.1. Expression de la galectine 3 dans le cancer

Une étude effectuée sur une lignée d'adénocarcinome colique d'origine humaine, a montré que l'inhibition de l'expression du gène de la galectine 3 diminue le potentiel métastatique de ces cellules. Inversement, la transfection de ce gène dans une lignée peu agressive augmente son potentiel métastatique après injection chez la souris nude et favorise l'agrégation cellulaire *in vitro* [Bresalier et coll., 1998]. La même observation avait déjà été faite par l'équipe de Le Marer [Le Marer et Hughes., 1996] mais sur une lignée d'adénocarcinome mammaire. La galectine 3 intervient dans la capacité des tumeurs à se propager, peut-être par ses interactions avec la laminine, mais aussi en participant à la formation des embolus tumoraux par le biais de l'agrégation cellulaire. Ainsi, l'adjonction de galectine 3 recombinante au milieu de culture des fibroblastes pulmonaires humains quiescents entraîne leur prolifération d'une façon dose-dépendante [Inohara et coll., 1998] selon un mécanisme mal élucidé, probablement similaire à celui des oncogènes *c-fos* et *c-myc*.

Les données expérimentales indiquent que la galectine 3 pourrait favoriser la transformation cancéreuse et la diffusion métastatique. Différentes études ont été effectuées sur des adénocarcinomes coliques dont plusieurs mettent en évidence une corrélation entre l'augmentation de l'expression de la galectine 3 intratumorale et le grade de la tumeur, ainsi que son potentiel métastatique. Un pronostic vital défavorable serait aussi corrélé à l'augmentation de cette protéine dans la tumeur [Irimura et coll., 1991 ; Lotan et coll., 1991 ; Schoeppner et coll., 1995 ; Nakamura et coll., 1999]. Des études concernant la thyroïde ont montré également que la galectine 3 et à un moindre degré la galectine 1, paraissent offrir un intérêt dans le diagnostic des cancers. En effet, ces deux protéines, faiblement représentées dans la thyroïde saine, sont fortement exprimées par les carcinomes folliculaires, anaplasiques et surtout papillaires.

L'étude immunohistochimique des prélèvements obtenus par ponction de nodules thyroïdiens à l'aiguille fine pourrait donc permettre une orientation thérapeutique adaptée [Xu et coll., 1995 ; Chiariotti et coll., 1995 ; Fernandez et coll., 1997 ; Gasbarri et coll., 1999 ; Inohara et coll., 1999]. La galectine 3, absente dans le cerveau sain, est fortement exprimée par les différentes tumeurs du système nerveux central avec une quantité significativement corrélée au grade tumoral, comme dans le colon. Son taux est aussi plus élevé dans les localisations secondaires cérébrales que dans les tumeurs primitives correspondantes [Bresalier et coll., 1997].

II.3.2. Galectine 1 et le mélanome

Le mélanome est un cancer qui se développe à partir des mélanocytes. Ces cellules pigmentaires dérivent des crêtes neurales et sont retrouvées au sein de l'épiderme, des muqueuses des sphères ORL et périnéales ainsi que de l'oeil. Le mélanome peut donc se développer au départ de ces différents sites selon le rapport du *National Cancer Data Base* [Chang et coll., 1998] 91% des mélanomes sont d'origine cutanée, 5% d'origine oculaire, 1% ont pour origine les muqueuses et 2% ont un site primitif inconnu. Le mélanome cutané est le cinquième site le plus fréquent de cancer chez l'homme, ce qui représente 4 à 5% de tous les cancers [Jemal et coll., 2005].

Des publications montrent les implications des galectines dans la pathobiologie des cancers. D'une manière générale, et pour la galectine 1 en particulier, l'expression des galectines est accrue dans les tumeurs et/ou le stroma qui les entoure par rapport aux tissus sains correspondant et cette surexpression est corrélée à l'agressivité des tumeurs et à un pronostic défavorable [Liu et Rabinovich., 2005; van den Brûle et coll., 2004]. Ainsi la galectine 1 est surexprimée dans le stroma tumoral dans le cas des cancers de l'ovaire, de la prostate, du colon et du sein [Sanjuan et coll., 1997 ; van den Brûle et coll., 2001 ; 2003] ainsi que dans les cellules tumorales gliales, de cancer du poumon non à petites cellules [Camby et coll., 2001 ; Szoke et coll., 2005].

La galectine 1, de même que la galectine 3, jouent un rôle important dans la transformation par leur interaction avec les protéines Ras : elles lient H-Ras et K-Ras respectivement et promeuvent ainsi l'activation de Raf 1 et ERK ou PI3K [Liu et Rabinovich., 2005]. La galectine 1 est également capable de moduler les propriétés de croissance des cellules cancéreuses de façon variable selon sa concentration, son type d'interaction lectinique ou protéique, ainsi que le type et le statut de la cellule considérée. Les propriétés migratoires des cellules cancéreuses sont également affectées par la galectine 1 qui peut agir à chacun des trois niveaux de la migration : l'adhésion, la motilité et l'invasion [Rabinovich., 2005 ; Liu et Rbinovich., 2005 ; Camby et coll., 2006]. L'adhésion sera dépendante de ses interactions avec les glycoprotéines de la matrice extracellulaire et les molécules d'adhésion glycosylées à la surface des cellules ; ainsi une baisse de la galectine 1 est associée à une diminution de la croissance ancrage-indépendante des gliomes [Liu et Rabinovich., 2005]. Pour les mélanomes en particulier, Van den Brûle et coll. (1995) ont montré que la galectine 1 augmentait de façon dose dépendante l'adhésion des cellules de mélanomes à une matrice de laminine; Tinari et coll. (2001) ont quant à eux mis en évidence une agrégation homotypique entre cellules de mélanomes médiée par la galectine 1. Cette dernière induit également une augmentation de la motilité des cellules gliales tumorales via une surexpression de Rho A

et une réorganisation du cytosquelette d'actine [Camby et coll., 2002 ; Camby et coll., 2005]. Par contre une matrice extracellulaire enrichie en galectine 1 inhibe la motilité des cellules cancéreuses coliques [Hittelet et coll., 2003].

L'expression de la galectine 1 par les cellules endothéliales *in vitro*, mais présente également dans les capillaires des carcinomes, permettrait de moduler la migration transendothéliale des cellules tumorales et suggérerait par ailleurs un rôle dans les phénomènes angiogéniques [Baum et coll., 1995 ; Clause et coll., 1999 ; Rabinovich., 2005 ; Thijssen et coll., 2006]. Par ailleurs, diverses publications ont montré que la galectine 1 produite par les cellules tumorales, notamment celles de mélanomes, et/ou stromales permettait d'échapper au système immunitaire : la galectine 1 sécrétée induit la mort cellulaire des lymphocytes T activés arrivant au site tumoral [Rabinovich., 2005 ; Liu et Rbinovich., 2005 ; Camby et coll., 2006] ; celle présente à la surface des capillaires pourrait non seulement induire la mort de ces même lymphocytes mais inhiberait, indépendamment de cette première action, la migration transendothéliale de ces cellules immunitaires [He et Baum., 2006]. Dans les mélanomes en particulier, Rubinstein et coll. ont montré qu'en diminuant l'expression par les cellules tumorales de la galectine 1, on observait une augmentation de la réponse tumeur-spécifique des cellules T et donc du rejet tumoral *in vivo* (2004).

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

Toutefois, le renforcement de l'effet thérapeutique observé *in vivo* avec le témozolomide suite à une diminution transitoire du taux d'expression de la galectine 1 dans les cellules B16F10 ne peut s'expliquer par cette seule diminution du taux de migration des cellules B16F10. En effet, les résultats obtenus en marquant les cellules B16F10 exprimant beaucoup (phénotype « sauvage ») ou peu de galectine 1 (traitées à l'aide d'un siRNA anti-galectine 1) à l'aide de l'acridine orange suggèrent des modifications de la sensibilité des cellules tumorales B16F10 à la perméabilisation lysosomale suite à la diminution du taux d'expression de la galectine 1. La déficience transitoire des cellules B16F10 en galectine 1 était associée à une diminution d'expression de la protéine Hsp70 qui stabilise la membrane des lysosomes et empêche ainsi le relargage de leurs hydrolases acides dans le cytoplasme [Nylandsted et coll., 2004]. L'expression de cette protéine Hsp70 est contrôlée en partie par la famille des facteurs de transcriptions NFAT [Na et coll., 2003], famille des facteurs de transcription dont l'activité peut être régulée par la galectine 1 [Walzel et coll., 2002]. Les lysosomes, qui sont par ailleurs impliqués dans l'autophagie et par conséquent dans la réponse au témozolomide, deviendraient ainsi instables dans les cellules B16F10 lors de la diminution du taux d'expression de la galectine 1 et seraient ainsi d'avantage sujets à une perméabilisation. Cette perméabilisation peut aboutir à la mort cellulaire. Celle-ci peut

être de nature apoptotique, non-apoptotique ou encore de nature nécrotique [Kroëmer et Jäättelä., 2005].

II.3. 3. Galectine 7 et pouvoir métastatique

Les lymphomes constituent un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par la transformation néoplasique de cellules lymphoïdes. Ils se divisent en deux catégories : le lymphome hodgkinien classique (ou maladie de Hodgkin) et les lymphomes non-hodgkiniens (LNH), un groupe hétérogène de lymphomes. Dans le premier cas, les tumeurs sont, la plupart du temps, peu nombreuses et très localisées et, de plus, croissent relativement lentement. Au contraire, la plupart des LNH sont très agressifs et se propagent aux organes lymphoïdes, tels que les ganglions et la rate, de même que vers les organes non lymphoïdes. Les protocoles thérapeutiques visant à contrer la croissance et la propagation de ces cellules reposent essentiellement sur une polychimiothérapie dont l'intensité et la particularité dépendent du type de la tumeur et de l'âge du patient. L'identification de nouveaux gènes associés au développement des formes agressives des cancers lymphoïdes représente donc une étape importante dans la lutte contre cette maladie.

Afin d'identifier les gènes en cause dans l'évolution des formes agressives de ce type de cancer, des travaux ont tenté de comparer le transcriptome de lymphomes métastatiques et non-métastatiques par matrice différentielle d'ADN complémentaire, une approche de plus en plus utilisée dans le domaine du cancer [Rhodes et Chinnaiyan., 2005]. Pour ce faire, il a été d'abord procédé à une transformation, par de multiples passages successifs *in vivo*, des cellules de lymphomes faiblement métastatiques (peu agressives), en variantes hautement agressives ayant acquises la capacité de développer des tumeurs chez les souris génétiquement résistantes à la propagation de tumeurs lymphoïdes [Lalancette et coll., 2000]. Puisque les cellules parentales non métastatiques et leurs variantes agressives avaient des propriétés de migration identiques dans la circulation sanguine, soit la même efficacité à se rendre aux organes susceptibles de former des tumeurs secondaires, il a été émis comme hypothèse que le comportement agressif de ces variants reflétait l'émergence d'un nouveau transcriptome constitué de gènes jouant un rôle dans la régulation des événements *post-homing*. Le *homing* des différentes cellules étant défini comme la capacité distincte des populations lymphoïdes à migrer vers les différents tissus cibles *via* des interactions cellulaires spécifiques médiées au niveau de la paroi vasculaire *via* des molécules d'adhérence exprimées à la fois à la surface des lymphocytes et des cellules endothéliales. Les événements *post-homing* se produisent donc lors des dernières étapes du processus métastatique, c'est-à-dire lorsque les cellules cancéreuses sortent de la circulation sanguine pour migrer à travers le parenchyme de l'organe cible, se frayant un chemin à travers la matrice extracellulaire afin de s'établir pour donner naissance à la formation de tumeurs secondaires. L'analyse comparative des transcriptomes des cellules non agressives et des variants hautement métastatiques a permis d'identifier plusieurs gènes dont l'expression était modulée de façon significative lors de la transition vers un phénotype agressif [Moisan et coll., 2003]. Parmi ces gènes, une forte augmentation de l'expression du gène de la galectine 7 a été observée (Figure 8).

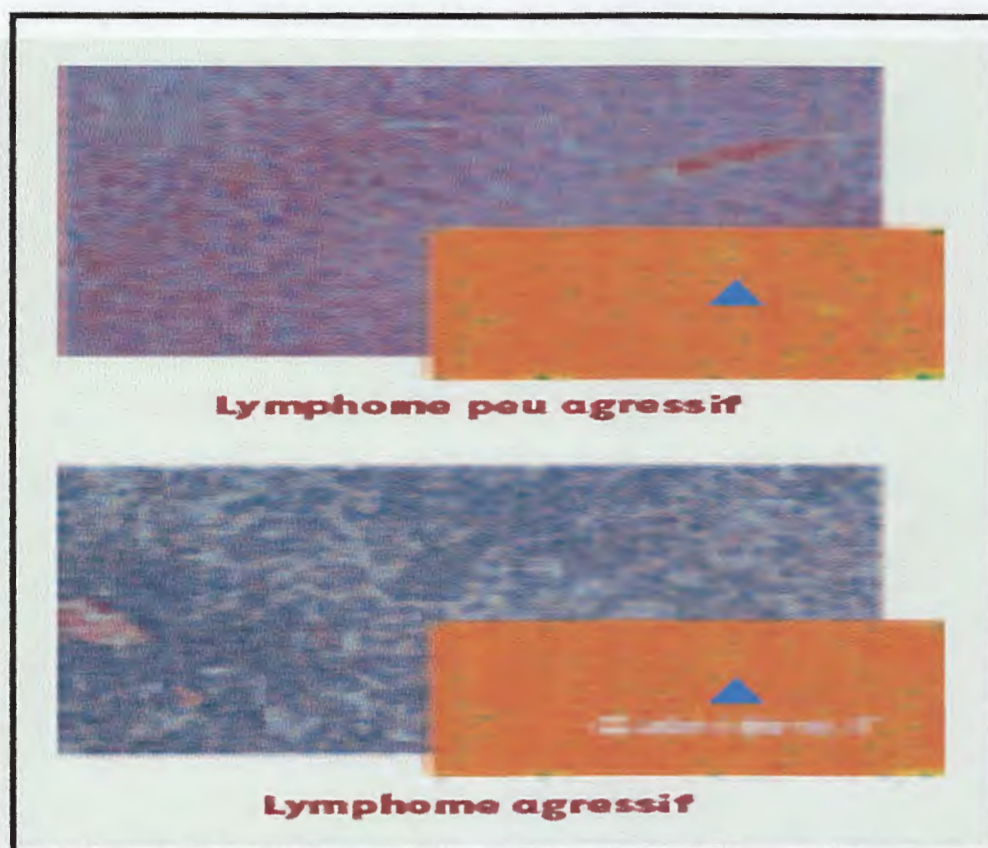


Figure 8. Expression de la galectine-7 et rôle dans l'infiltration du lymphome agressif. Les matrices différentielles d'ADN complémentaire ont permis d'analyser simultanément l'expression de plusieurs gènes, facilitant l'étude comparative de transcriptomes. L'évaluation du transcriptome d'un lymphome agressif met en évidence une forte expression de la galectine-7 en comparaison avec celui d'un lymphome peu agressif (▲). Ainsi, les coupes histologiques de foie des souris préalablement injectées avec un lymphome agressif exprimant la galectine-7 dévoilent une très forte infiltration de cellules de lymphome en comparaison avec le foie des souris injectées avec des lymphomes peu agressifs (coloration hématoxyline-éosine).

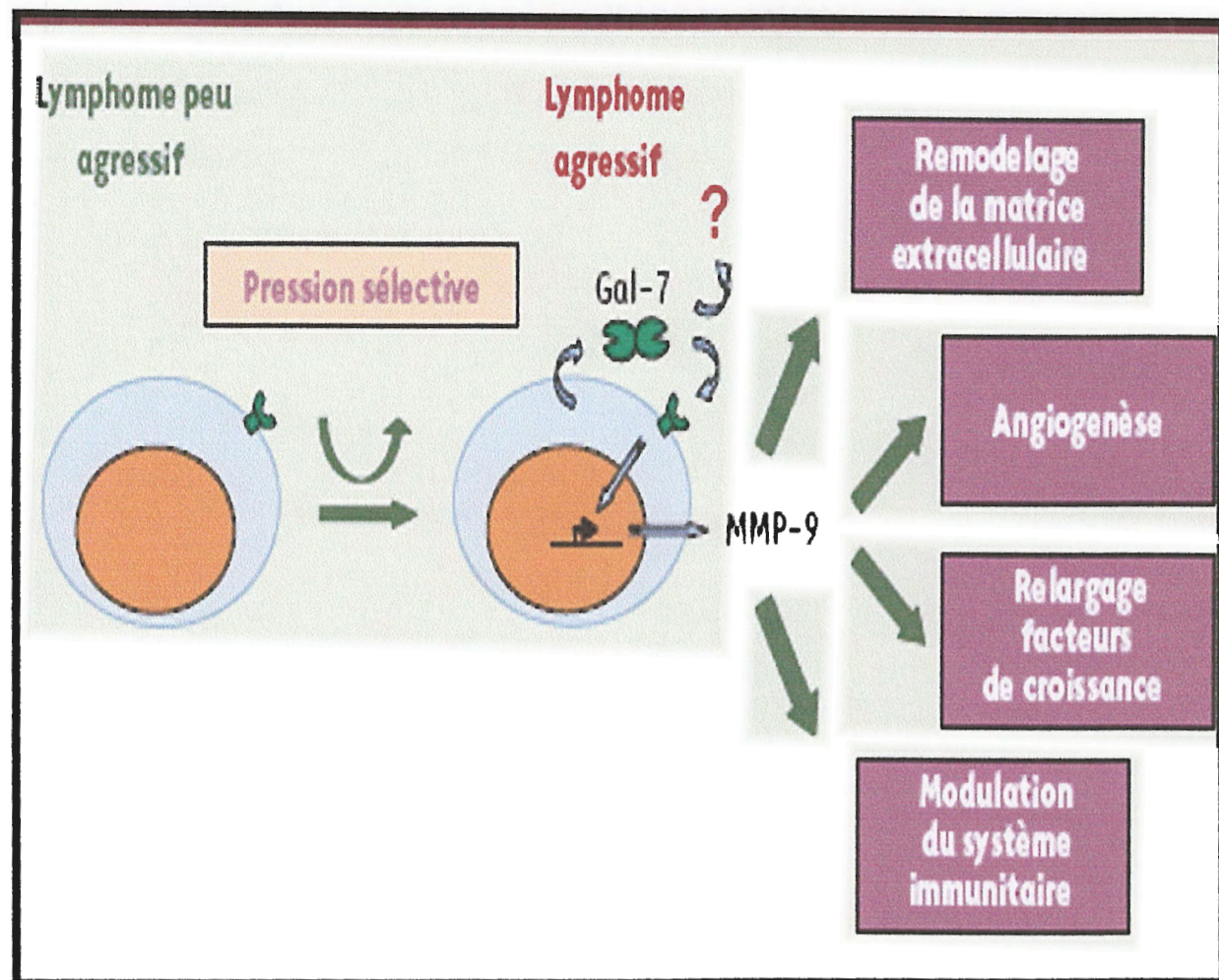


Figure 9. Evolution du lymphome vers un phénotype agressif. Le micro-environnement péri-tumoral exerce une pression sélective sur la tumeur, notamment via des interactions mettant en jeu les cellules péri-tumorales, la matrice extracellulaire, des facteurs de croissance, des cytokines, et plusieurs composantes de la réponse immunitaire. Ces interactions favorisent l'émergence de cellules tumorales agressives qui expriment un nouveau transcriptome leur permettant de s'adapter et de survivre dans ce nouveau micro-environnement. L'expression de la galectine-7 est induite dans les lymphomes agressifs lors de ce processus. Sa sécrétion a un effet autocrine sur la cellule tumorale en induisant, par la liaison à un ou à des récepteurs de surface, l'expression de MMP-9, une métalloprotéinase connue pour jouer plusieurs rôles dans le processus métastatique. La galectine-7 pourrait aussi avoir un effet paracrine sur les cellules péri-tumorales mais son rôle sur celles-ci reste encore à déterminer.

En ce qui concerne la galectine 7, elle a été retrouvée comme étant exprimée principalement dans l'épiderme humain où elle est induite à la suite de l'exposition aux rayons ultraviolets [Bernerd et coll., 1999]. En fait, elle est surtout associée à l'expression de la galectine 7 avec l'apoptose des kératinocytes lors d'exposition prolongée de la peau au soleil et considéré ce gène comme un marqueur d'épithéliums stratifiés [Magnaldo et coll., 1998]. Après avoir confirmé que la galectine 7 était également exprimée dans les LNH, le gène codant pour la galectine 7 était inséré dans les cellules lymphoïdes murines faiblement métastatiques afin de déterminer si cette protéine avait un effet sur l'évolution du lymphome. Ainsi, Il a été possible de démontrer que l'expression élevée de la galectine 7 dans les cellules cancéreuses accélère de façon significative la dissémination de cancers lymphoïdes dans les ganglions périphériques, la rate, de même que dans le foie et les reins [Demers et coll., 2005].

En fait, le transfert du gène codant pour la galectine 7 dans les cellules non métastatiques peut, à lui seul, leur conférer la capacité de se propager chez des souris normalement résistantes à la formation de métastases, démontrant ainsi l'importance de cette protéine dans ce type de cancer. Afin de déterminer comment la galectine 7 peut exercer son influence dans le développement du cancer, les chercheurs ont examiné sa capacité à moduler l'expression d'autres gènes associés aux développements de cancers lymphoïdes, notamment les gènes codant pour les métallo protéinases de la matrice extracellulaire (MMP), une famille de gènes reconnue comme jouant un rôle central dans la migration des cellules cancéreuses à travers la matrice extracellulaire [Handsley et coll., 2005]. Il a été ainsi démontré que la galectine-7 induisait l'expression par la cellule cancéreuse de MMP-9 (Figure 9), une protéase précédemment associée à l'agressivité du LNH [Kossakowska et coll., 1999].

De plus, il a été démontré que l'ajout de composés β -lactose, inhibiteurs de la liaison de galectine 7 avec ses récepteurs cellulaires, empêchait l'induction de MMP-9, laissant entrevoir la possibilité de neutraliser l'action de la galectine 7 à des fins thérapeutiques. En résumé, le rôle de la galectine 7 et son action dans l'évolution des cancers lymphoïdes représentent une découverte inattendue et fort intéressante puisqu'elle améliore la compréhension du processus de dissémination de certains cancers lymphoïdes. Des études plus approfondies ont permirent de déterminer quels types de cancers lymphoïdes pourront être ciblés. Des travaux sont en cours afin d'explorer les diverses stratégies susceptibles de mieux maîtriser son activité dans les cancers lymphoïdes.

II.3.4. 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 3, l'analyse de CGAP a donné des résultats conflictuels en comparaison à d'autres méthodes (tableau3). 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 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; Caulet-Maugendre 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 comme le montre le tableau 3 [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 [Henno et coll., 2002; Caulet-Maugendre et coll., 2002].

Les niveaux d'expression de la galectine 8 ont été mesurés par immunohistochimie dans les tumeurs d'astrocytes 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

	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	+	+	+	+

Tableau 3. 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 Gal-8, (-) absence de Gal-8, (nd) non déterminé

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-clusters caractérisée 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 montré 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].

II.3.5. Galectine 9 et immunité anti-tumorale

A l'instar des autres galectines, la galectine 9 est aussi exprimée dans plusieurs tumeurs différentes. Lahm et collaborateurs ont décrit différents niveaux de la régulation de production de la galectine dans les cellules du cancer du colon dans les cas des répétitions en tandem de type galectines 8 et 9 [Lahm et coll., 2001; Lahm et coll., 2004]. L'expression de la galectine 9 a été corrélée avec les interactions entre les cellules squameuses orales du cancer et la matrice extracellulaire et par conséquent elle pourrait jouer un rôle important dans la métastase des carcinomes cellulaires squameuses

[Kasamatsu et coll., 2005]. En effet, il a été aussi démontré qu'une lignée cellulaire dérivée du mélanome était capable de proliférer fortement et de promettre la formation des colonies qui expriment plus la galectine 9 en comparaison avec une autre lignée cellulaire dérivée aussi du mélanome, mais qui proliférait moins et n'induisait pas la formation de des colonies. Ainsi, l'examen de la relation entre l'expression de la galectine 9 dans les cellules dérivées du mélanome et le pronostic des patients atteints de tumeurs mélanocytiques, a permis de démontrer que l'augmentation de l'expression de la galectine 9 est inversement corrélée avec la progression de la maladie [Kageshita et coll., 2002]. L'analyse immunohistochimique chez des patientes atteintes de cancer du sein a révélé une relation inverse similaire entre l'expression de la galectine 9 dans les cellules cancéreuses et les métastases distales dans le cancer du sein.

Le taux de survie était considérablement meilleur pour un groupe de patients touchés par un cancer dépourvu de métastases distales et exprimant la galectine 9 que pour celui qui le n'exprimait pas. L'analyse a révélé que l'état d'expression de la galectine 9 exerçait beaucoup plus d'influence sur les métastases distales indépendantes que sur les métastases du ganglion lymphatique. Egalement, il a été trouvé que l'expression de la galectine 9 dans la surface des cellules cancéreuses réduisait l'adhésion cellulaire à la matrice extracellulaire (extracellular matrix) ou ECM [Irie et coll., 2005; Yamauchi et coll., 2006].

De plus, la galectine 9 semblait jouer le rôle d'un partenaire raft de la protéine membranaire (latent membrane protein 1 ou LMP 1) du virus Epstein barr, spécifique du carcinome nasopharyngique nouveau (novel nasopharyngeal carcinoma ou NPC). La protéine LMP1 a été montrée, en outre, pour être capable de lier la galectine 9 de façon indépendante de TRAF3 [Pioche-Durieu et coll., 2005]. Plus récemment, il a été trouvé que les exosomes exprimant la classe II de l'antigène des leucocytes humaines (HLA-classe II) et purifiés à partir des NPC, contenaient de la galectine 9 [Keryer-Bibens et coll., 2006]. La leucémie des cellules T adultes (Adult T-cell Leukaemia ou ATL) est une malignité fatale des lymphocytes T causée par l'infection par le HTLV1 ou « human T lymphotropic virus 1 ». Il a été démontré que la Gal-9 empêche la croissance des lignes cellulaires dérivées des cellules T et infectées par le virus HTLV1, ainsi que des cellules ATL primaires. Les Gal-9 ont induit l'arrêt du cycle cellulaire, en réduisant l'expression des cyclines D1, D2 et B1, des Cdk1, 4 et 6, de Cdc 25C et de c-MYC, ainsi que l'expression de XIAP, de c-IAP2 et de survivin qui provoquait la diminution de l'apoptose. De plus, la Gal-9 est responsable de suppression de la phosphorylation d'I κ B α qui résultait en la suppression de l'activité de transcriptionnelle de NF- κ B [Okudaira et coll., 2007].

L'ensemble de ces données accumulées suggère que les Gal-9 peuvent inhiber l'invasion et la métastase des cellules tumorales, en induisant l'apoptose ou l'arrêt de la croissance cellulaire. Lorsque les cellules dendritiques immatures ont été cultivées en présence des Gal-1, -3, -8, ou-9, seule la galectine 9 a permis une surexpression nette des CD40, 54, 80, 83 et 86, ainsi que de HLA-DR. La galectine 9 stimule la sécrétion d'IL-12, mais pas d'IL-10 par les cellules dendritiques. Ainsi, la Gal-9 induisait la maturation des cellules dendritiques qui vont, une fois mûres, stimuler la production d'IFN- γ , mais pas celle d'IL-4 et d'IL-5 dans les cellules T CD4⁺ allogéniques. Etant donné que les cellules dendritiques jouent un rôle crucial dans l'immunité tumorale, la maturation des

cellules dendritiques provoquée par la galectine 9 pourrait contribuer aussi à la surveillance de l'immunité tumorale [Dai et coll., 2005].

Récemment, des travaux ont montré que la galectine 9 pourrait servir comme agent anti-tumoral et anti-métastatique. Par exemple, le traitement par la Gal-9 réduisait la formation tumorale de la lignée cellulaire dérivée des cellules T infectées par HTLV1 lors de l'inoculation de ces cellule par la voie sous-cutanée dans les souris atteints d'une immunodéficience combinée et sévère (severe combined immunodeficient mice) ou SCID [Okudaira et coll., 2007]. Enfin, des expériences préliminaires ont révélé que l'administration de la Gal-9 protégerait les souris MethA-bearing contre la mort, et supprimerait les métastases des cellules de mélanome dans un modèle d'injection intraveineuse de type B16/F10, ceci suggérait l'utilité de l'utilisation de la galectine 9 en thérapie contre les tumeurs malignes.

Chapitre III

Galectines en thérapeutique et diagnostic

III.1. Introduction

L'intérêt potentiel des galectines serait de cibler au mieux les thérapeutiques antitumorales pour épargner les cellules saines. En effet, des sondes spécifiques couplées à un agent cytotoxique pourraient, en se fixant sur les lectines membranaires, permettre l'internalisation du produit par endocytose dans la cellule tumorale. Ces sondes peuvent être des polysaccharides de synthèse ou des anticorps antiglectines. Elles peuvent être couplées à des molécules comme des radio-isotopes et des agents chimiques cytotoxiques pour une chimiothérapie ou une radiothérapie ciblée. Ainsi, une étude réalisée sur des tumeurs bronchiques greffées à des souris nude montre l'efficacité d'un traitement associant un anticorps monoclonal antiglectine 8 couplé à de l'iode ^{131}I et une chimiothérapie générale [Desrués et coll., 1996]. D'autres applications sont en cours d'étude, notamment l'utilisation des galectines comme agents immunostimulants et inducteurs d'apoptose. Enfin, l'inhibition de l'expression des galectines ou leur blocage par des anticorps pourrait diminuer la diffusion métastatique en empêchant l'agrégation des cellules tumorales et leur passage à travers la membrane basale [Mody et coll., 1995].

III.2. Application thérapeutique pour une molécule antiglectine 1

Cibler les lysosomes des cellules cancéreuses pourrait être une approche particulièrement intéressante dans le traitement anti-cancéreux si l'on prend en considération les altérations de ces lysosomes et de leur trafic au sein de la cellule cancéreuse [Fehrenbacher et Jäättelä., 2005]. Kroëmer et Jäättelä (2005) ont récemment effectué une revue de la littérature à cet égard. Ainsi, l'expression de la protéine Hsp70 est retrouvée spécifiquement à la membrane lysosomale dans 80% des biopsies cancéreuses [Kroëmer et Jäättelä., 2005]. Hsp70 jouerait également des rôles anti-apoptotiques en antagonisant l'action du facteur AIF (*Apoptosis inducing factor*) [Ravagnan et coll., 2001] et en inhibant le recrutement de la caspase 9 par le complexe Apaf-1 lors de la formation de l'apoptosome [Saleh et coll., 2000]. Ainsi, dans le mélanome en particulier, une approche ciblant cette protéine Hsp70 permet de sensibiliser les cellules B16F10 à l'apoptose induite par le cisplatine [Schmitt et coll., 2003] mais également de diminuer la tumorigénicité des cellules ainsi traitées et greffées à des souris immunocompétentes : les tumeurs formées sont caractérisées par un infiltrat inflammatoire supérieur par rapport aux tumeurs formées à partir de cellules sauvages [Schmitt et coll., 2006].

Cibler la galectine 1 dans le traitement du mélanome permettrait donc d'amoindrir le comportement agressif de ces cancers à plusieurs niveaux. Une manière de cibler la galectine 1 serait d'utiliser un siRNA anti-galectine 1. Une telle approche par siRNA anti-galectine 1 pourrait être utilisée de manière complémentaire à l'utilisation d'un agent cytotoxique tel le témozolomide. Cette combinaison thérapeutique serait ainsi en adéquation avec l'approche multifactorielle préconisée par Smalley et coll. (2006) pour combattre la résistance à l'apoptose de ces cancers particulièrement agressifs.

III.3. Le rôle 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; Henno 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 IgG1 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 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 récurrence a été détectée par immunosciintigraphie, 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'immunosciintigraphie [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].

III.4. Intérêt de la galectine 3 dans le diagnostic des cancers thyroïdiens

Il est bien établi que le diagnostic de cancer thyroïdien est réalisé de façon fiable par l'examen cytologique du matériel obtenu par cytoponction des nodules thyroïdiens. Cependant, dans un certain nombre de cas, il est impossible d'établir un diagnostic formel de malignité ce qui impose une intervention chirurgicale à but diagnostique. La galectine 3, protéine de 31 KD appartenant à la famille des protéines liant les β -galactosides, est surexprimée par les cellules thyroïdiennes carcinomateuses. Une étude dont l'objectif était de tester l'intérêt de ce marqueur dans le diagnostic des nodules thyroïdiens classés indéterminés après examen cytologique, a été réalisée. L'étude d'expression de la galectine 3 a été effectuée par immunocytochimie sur des produits de cytoponctions thyroïdiennes (n = 122) de façon prospective. Leur diagnostic cytologique est le suivant : 73 lésions bénignes, 20 lésions malignes et 29 lésions dites indéterminées. Seuls les patients ayant une lésion maligne ou de nature indéterminée ont été opérés. La grande majorité des lésions diagnostiquées comme malignes après cytoponction ou intervention chirurgicale (26, 90 %) sont positives pour la galectine 3. La quasi-totalité des lésions diagnostiquées comme bénignes après cytoponction ou intervention chirurgicale (88, 95 %) sont négatives pour ce marqueur. Les valeurs prédictives positive et négative sont 84 % et 97 %, respectivement. Si l'on restreint l'analyse aux seules lésions indéterminées, la sensibilité et la spécificité sont 78 et 90 % respectivement, les valeurs prédictives positive et négative sont 78 et 90 % respectivement. La galectine 3 constitue une aide au diagnostic des lésions thyroïdiennes classées indéterminées par l'analyse cytologique conventionnelle, l'absence d'expression de la galectine 3 étant associée à la présence de lésions bénignes dans 90 % des cas. Elle permet ainsi d'identifier le sous-groupe de patients pour lesquels le recours à la chirurgie à but diagnostique n'est pas nécessaire et qui bénéficieront d'une simple surveillance clinique [Xu et coll., 1995 ; Chiariotti et coll., 1995].

Chapitre IV

Discussion et conclusion

L'élucidation des mécanismes moléculaires impliqués dans les fonctions des galectines fournira de nouvelles perspectives dans la recherche biomédicale, notamment en ce qui concerne le diagnostic, la prévention et le traitement des cancers. En effet, la galectine 1 joue un rôle important dans la biologie du mélanome, cette dernière figure parmi les cancers associés aux pronostics les plus sombres, et ce en raison de son taux de réponse très faible à la radiothérapie et à la chimiothérapie. Cette résistance au traitement provient essentiellement du fait que les cellules de mélanomes sont résistantes à l'apoptose, et que la radiothérapie ainsi que bon nombre d'agents chimiothérapeutiques induisent la mort des cellules cancéreuses en y induisant l'apoptose. La galectine 1 semble conférer aux cellules de mélanomes un certain degré de résistance aux agressions chimiothérapeutiques, le fait de diminuer le taux d'expression de la galectine 1 au sein de cellules de mélanomes renforce l'effet thérapeutique du témozolomide qui est une molécule cytotoxique. Cet effet semble survenir, tout au moins partiellement, suite à une diminution du taux d'expression de la protéine Hsp 70, avec pour conséquence une augmentation de la mort cellulaire par perméabilisation de la membrane des lysosomes. Une nouvelle approche thérapeutique a été proposée pour combattre les mélanomes en faisant appel à la technique des petits ARN interférents (siRNA) dirigés dans le cas présent contre la galectine 1.

La galectine 3 paraissait offrir un intérêt dans le diagnostic des cancers. En effet, cette protéine faiblement représentée dans la thyroïde saine, est fortement exprimée par les carcinomes folliculaires anaplasiques et surtout papillaires. Elle constitue également un bon marqueur diagnostic des lymphomes anaplasiques à grandes cellules qui expriment de façon importante.

La galectine 7 a un rôle crucial dans la formation des métastases, l'expression élevée de cette protéine dans les cellules cancéreuses accélère de façon significative, la dissémination de cancers lymphoïdes dans les ganglions périphériques, la rate, de même que dans le foie et les reins. Elle constitue une nouvelle cible thérapeutique pour la mise au point de médicaments, à travers le blocage de son expression qui pourrait empêcher la dissémination des cellules cancéreuses dans les différents tissus du corps humain et stopper ainsi la progression de la maladie. Contrairement à la plupart des autres gènes associés aux cancers, la galectine 7 est habituellement très peu exprimée chez les adultes. Par conséquent, un médicament qui inhiberait la production de cette protéine présenterait certainement peu d'effets secondaires. La galectine 7 pourrait aussi jouer un rôle important comme marqueur des cellules cancéreuses, pour faciliter le diagnostic et le suivi des cancers hématologiques.

L'expression de la galectine 8 dans les cellules cancéreuses et les tissus est probablement la plus complexe au sein de la famille des galectines. Avec une telle régulation complexe des gènes, ce qui donne lieu à de nombreux ARN messagers et au moins six isoformes, cette galectine pourrait être révéllée comme un outil intéressant pour comprendre la transformation néoplasique et peut être renforcer le système de la défense immunitaire contre certains cancers.

De même la galectine 9 est un facteur de régulation des fonctions immunitaires d'une nouvelle classe différente des cytokines et susceptible d'être utilisée comme agent thérapeutique traitant différentes maladies liées à l'immunité dont les maladies autoimmunes et des problèmes tels que la sensibilité aux protéases, la faible solubilité, et autres qui devront trouver des solutions dans le développement d'agents thérapeutiques susceptibles de résoudre ces problèmes. Une invention récente permettant la stabilisation de la galectine 9 par sa conjugaison à un polymère (par exemple un polyéthylène glycol : PEG) a permis d'obtenir une solubilité bien meilleure, une dynamique *in vivo* améliorée (par exemple prolongation de la durée d'action telle que la prolongation de la demi-vie du sérum) et la suppression de l'activité d'hémagglutination. Il est curieux de proposer que les galectines agissent comme des molécules qui peuvent envoyer des signaux d'alarme à l'immunité et qui devraient donc, un jour, être classés comme un nouveau groupe de cytokines appelés 'les lectinocytokines'.

En conclusion, les galectines endogènes de surface ont récemment gagné un intérêt comme déterminants antigéniques des tissus tumoraux variés, elles semblent donc intervenir dans la carcinogenèse, comme molécules d'adhésion, mais aussi par des mécanismes plus complexes mettant en jeu la différenciation tumorale, les oncogènes, le système immunitaire et l'apoptose. Elles présentent actuellement un intérêt comme marqueur de différenciation de certaines tumeurs, en particulier de la thyroïde, de la vessie et des lymphomes anaplasiques. Leur expression peut être corrélée au pronostic dans l'adénocarcinome colique. Leur participation à la reconnaissance et à la différenciation cellulaires en fait également des cibles intéressantes pour une thérapie antitumorale par le couplage des molécules cytotoxiques ou de radioéléments soit avec des résidus glucidiques, soit avec des anticorps antigalectines, mais les travaux sur ce sujet n'en sont encore qu'à leurs balbutiements.

Références Bibliographiques

Baptiste T A, James A, Saria M, and Ochieng J. Mechano-transduction mediated secretion and uptake of galectin-3 in breast carcinoma cells: implications in the extracellular functions of the lectin. (2007) *Exp Cell Res* **313**: 652-664.

Barondes SH. Bifunctional properties of lectins : lectins redefined. (1988) *Trends Biochem Sci* ; **13** : 480-482.

Barondes S H, Castronovo V, Cooper D N W, Cummings R D, Drickamer K, Feizi T. Galectins : a family of animal beta-galactoside-binding lectins.(1994a) *Cell* ; **76** : 597-598.

Barondes S H, Cooper D N W, Gitt M A, Leffler H. Galectins : structure and function of a large family of animal lectins. (1994b) *J Biol Chem* ; **269**: 20807-20810.

Bassen R, Brichory F, Caulet-Maugendre S, Bidon N, Delaval P, Desrues B, Dazord L. Expression of Po66-CBP, a type-8 galectin, in different healthy, tumoral and peritumoral tissues. (1999) *Anticancer Res* **19**: 5429-5433.

Baum L G, Seilhamer J J, Pang M, Levine W B, Beynon D, Berliner J A. Synthesis of an endogeneous lectin, galectin-1, by human endothelial cells is up-regulated by endothelial cell activation.(1995) *Glycoconj J* **12**: 63-68.

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, Hanash S, Bourguet P, Dazord L, Le Penec 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, Brichory F, Thomas D, Cavalier A, Caulet-Maugendre S, Bourguet P, Dazord L. Sodium butyrate induces growth inhibition and modulates galectin-8 expression in human lung carcinoma cells.(2001b) *Anticancer Res* **21**: 1049-1055.

Bidon N, Desrues B, Bourguet P, 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.

Bourguet P, Dazord L, Desrues B, Collet B, Ramee M P, Delaval P, Martin A, Logeais Y, Pelletier A, Toujas L, Bourel D, Kernec J, Saccavini J C, Kremer M, Herry J Y. Immunoscintigraphy of human lung squamous cell carcinoma using an iodine-131 labelled monoclonal antibody (Po66). (1990) *Br J Cancer* **61**: 230-234.

Bourne Y, Rouge P, and Cambillau C. X-ray structure of a (alpha-Man (1-3) beta-Man (1-4)GlcNAc)-lectin complex at 2.1-A resolution. The role of water in sugar-lectin interaction. (1990) *J Biol Chem*; **265**(30): 18161-18165.

Bresalier R S. Adhesion molecules and gastrointestinal malignancies. (1994) *Gastroenterology*; **106**: 1378-1381.

Bresalier R S, Mazurek N, Sternberg L R, Byrd J C, Yunker C K, Makker P N. Metastasis of human colon cancer is altered by modifying expression of the beta-galactoside-binding protein galectin-3.(1998) *Gastroenterology* ; **115** : 287-296.

Bresalier R S, Yan P S, Byrd J C, Lotan R, Raz A. Expression of the endogenous galactose-binding protein galectin-3 correlates with the malignant potential of tumor in the central nervous system. (1997) *Cancer*; **80** : 776-787.

- Brewer C F. Cross-linking activities of galectins and other multivalent lectins. (1997) *Trends Glycosc Glycotechnol*; **9**: 155-165.
- Califice S V, Castronovo M , Bracke 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. Galectin-1 modulates human glioblastoma cell migration into the brain through modifications to the actin cytoskeleton and levels of expression of small GTPases. (2002) *J. Neuropathol. Exp. Neurol*; **61**:585-596.
- Camby I , Belot N, Rorive S, Lefranc F, Maurage C A, Lahm H, Kaltner H, Hadari Y, Ruchoux M M, Brotchi J, Zick Y, Salmon I, Gabius H J, 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, Decaestecker C, Lefranc F, Kaltner H, Gabius HJ and Kiss R. Galectin-1 knocking down in human U87 glioblastoma cells alters their gene expression pattern. (2005) *Biochem Biophys Res Commun*; **335**: 27-35.
- Camby I, Le Mercier M, Lefranc F and Kiss R. Galectin-1: a small protein with major functions. (2006) *Glycobiology* **16**: 137R-157R.
- Caron M, Bladier D, Joubert R. Soluble galactoside-binding vertebrate lectins: a protein family with common properties. (1990) *Biochem* ; **22** : 1379-1385.
- Caulet-Maugendre S, Birolleau S, Corbineau H, Bassen R, Desrues B, Bidon N, Delaval P, Ramee MP, Brichory F, Dazard L. Immunohistochemical expression of the intracellular component of galectin-8 in squamous cell metaplasia of the bronchial epithelium in neoplastic and benign progresses.(2002) *Pathol Res Pract* **197**:797– 801.
- Chang A E, Karnell L H, Menck H R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. (1998) The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* **83**: 1664-1678.
- Cherayil B J, Chaitovitz S, Wong C, Pillai S. Molecular cloning of a human macrophage lectin specific for galactose. (1990) *Proc Natl Acad Sci USA*; **87**: 7324-7328.
- Cherayil B J, Weiner S J, Pillai S. The Mac-2 antigen is a galactose-specific lectin that binds IgE.(1989) *J Exp Med* ; **170** : 1959-1972.
- Chiariotti L, Berlingieri M T, Battaglia C, Benvenuto G, Martelli M L, Salvatore P. .Expression of galectin-1 in normal human thyroid gland and in differentiated and poorly differentiated thyroid tumors.(1995) *Int J Cancer* ; **64** : 171-175.
- Chung C D, Patel V P, Moran M , Lewis L A , Lewis, and Miceli M C. Galectin-1 induces partial TCR [zeta]-chain phosphorylation and antagonizes processive TCR signal transduction.(2000) *J. Immunol* ; **165**:3722-3729.
- Clausse N, van den Brule F, Waltregny D, Garnier F, Castronovo V. Galectin-1 expression in prostate tumor-associated capillary endothelial cells is increased by prostate carcinoma cells and modulates heterotypic cell-cell adhesion.(1999) *Angiogenesis* **3**: 317-325.

- Colnot C. Maintenance of granulocyte numbers during acute peritonitis is defective in galectin-3-null mutant mice. (1998) *Immunology* ; **94**:290-296.
- Colnot C, Ripoché M A, Fowlis D, Cannon V, Scaeron F, Cooper D N W . The role of galectins in mouse development.(1997) *Trends Glycosc Glycotechnol* ; **9** : 31-40.
- Cooper D N W, 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
- Dagher S F, Wang J L, Patterson R J. Identification of galectin-3 as a factor in pre-mRNA splicing.(1995) *Proc Natl Acad Sci USA* ; **92** : 1213-1217.
- Dai S Y, Nakagawa R, Itoh A. Galectin-9 induces maturation of human monocyte-derived dendritic cells. (2005) *J Immunol*; **75**: 2974–2981.
- Dam T K and Brewer C F. Thermodynamic studies of lectin-carbohydrate interactions by isothermal titration calorimetry. (2002) *Chem. Rev*; **102**(2): 387-429.
- Danguy A , Rorive S, Decaestecker C, Bronckart Y, Kaltner H, Hadari Y R, Goren R, Zick Y, Petein M, Salmon I, Gabius H J, Kiss R. Immunohistochemical profile of galectin-8 expression in benign and malignant tumors of epithelial, mesenchymatous and adipous origins, and of the nervous system. (2001) *Histol Histopathol* **16**: 861–868.
- Dazord L, Bourel D, Martin A, Lecorre R, Bourguet P, Bohy J, Saccavini J C, Delaval P, Louvet M, 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 .
- Demers M, Magnaldo T, St-Pierre Y. A novel function for galectin-7: promoting tumorigenesis by up-regulating *MMP-9* gene expression. (2005) *Cancer Res*; **65** : 5205-5210.
- Demers M , Biron-Pain K, Hebert J, Lamarre A, Magnaldo T and St-Pierre Y. Galectin-7 in lymphoma: elevated expression in human lymphoid malignancies and decreased lymphoma dissemination by antisense strategies in experimental model. (2007) *Cancer Res* ; **67**:2824-2829.
- Demetriou M, Granovsky M, Quaggin S, and Dennis J W. Negative regulation of T-cell activation and autoimmunity by Mga5 N-glycosylation. (2001) *Nature* ; **409**: 733-779.
- Desrues B, Brichory F, L'ena H, Bourguet P, Delaval P, Toujas L, Dazord L. Treatment of human lung carcinoma xenografts with a combination of ¹³¹I-labelled monoclonal antibody Po66 and doxorubicin.(1996) *Cancer Immunol Immunother* **43**: 269–274.
- Desrues B, Collet B, Ramee M P, Bourel D, Bourguet P, Martin A, Delaval P, Toujas L, Dazord L. Distribution of radiolabelled monoclonal antibody Po66 after intravenous injection into nude mice bearing human lung cancer grafts.(1989) *Cancer Immunol Immunother* **30**: 295–299.
- Desrues B, L'ena H, Brichory F, Ramee M P, Toujas L, Delaval P, Dazord L. Monoclonal antibody Po66 uptake by human lung tumours implanted in nude mice: Effect of co-administration with doxorubicin. (1995a) *Br J Cancer* **72**: 1076–1082.
- Desrues B, Quinquenel M L, Toujas L, Delaval B, Dazord L. Biodistribution of monoclonal antibody Po66 in human lung tumour-bearing mouse model: Effect of blood exchange on tumour antibody uptake. (1995b) *Nucl Med Biol* **22**: 569–572.

- Drickamer K. Two distinct classes of carbohydrate-recognition domains in animal lectins. (1988) *J Biol Chem*; **263**: 9557-9560.
- Dumic J S, Dabelic and Fogel M. Galectin-3: an open-ended story. (2006) *Biochim Biophys Acta*; **1760**: 616-635.
- Dyer K D, Handen J S, Rosenberg H F. The genomic structure of the human Charcot-Leyden crystal protein gene is analogous to those of the galectin genes. (1997) *Genomics*; **40**: 217-221.
- Elad-Sfadia G, Haklai R, Ballan E, Gabius H J, and Kloog Y. Galectin-1 augments Ras activation and diverts Ras signals to Raf-1 at the expense of phosphoinositide 3-kinase. (2002) *J. Biol. Chem*; **277**: 37169-37175.
- Elgavish S and Shaanan B. Structures of the Erythrina coralloidendron lectin and of its complexes with mono- and disaccharides. (1998) *J Mol Biol*; **277**: 917-932.
- Ellerhorst J T, Nguyen D N, Cooper, Lotan D, and Lotan R. Differential expression of endogenous galectin-1 and galectin-3 in human prostate cancer cell lines and effects of overexpressing galectin-1 on cell phenotype. (1999) *Int. J. Oncol*; **14**: 217-224.
- Ellerhorst J A, Stephens L C, Nguyen T, and Xu X C. Effects of galectin-3 expression on growth and tumorigenicity of the prostate cancer cell line LNCaP. (2002) *Prostate*; **50**: 64-70.
- Fehrenbacher N, Jäättelä M. Lysosomes as targets for cancer therapy. (2005) *Cancer Res* **65**: 2993-2995.
- Fernandez P L, Merino M J, Gomez M, Campo E, Medina T, Castronovo V, .Galectin-3 and laminin expression in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissue. (1997) *J Pathol* ; **181** : 80-86.
- Furtak V, Hatcher F, and Ochieng J. Galectin-3 mediates the endocytosis of beta-1 integrins by breast carcinoma cells. (2001) *Biochem Biophys Res Commun* ; **289**: 845-850.
- Gasbarri A, Martegani M P, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. (1999) *J Clin Oncol*; **17** : 3494-3502.
- Gitt M A, Colnot C, Poirier F, Nani J K, Barondes S H, 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 M A, Jordan E T, Leffler H. Galectin-2, galectins-5 and -9, and galectins-4 and -6. (1997) *Trends Glycosc Glycotechnol* ; **9** : 87-93.
- Gitt M A, Wiser M F, Leffler H, Herrmann J, Xia Y R, Massa S M. Sequence and mapping of galectin-5, a beta-galactoside-binding lectin, found in rat erythrocytes. (1995) *J Biol Chem* ; **270** : 5032-5038.
- Glinsky V V, Glinsky G V, Glinskii O V, Huxley V H, Turk J R, Mossine V V, Deutscher S L, Pienta K J, Quinn T P. Intravascular metastatic cancer cell homotypic aggregation at the sites of primary attachment to the endothelium. (2003) *Cancer Res* **63**: 3805-3811.
- Gopalkrishnan R V, Roberts T, Tuli S, Kang D, Christiansen K A, Fisher P B. Molecular characterization of prostate carcinoma tumor antigen-1, PCTA-1, a human galectin-8 related gene. (2000) *Oncogene* **19**: 4405-4416.
- Grootenhuys P D J and van Boeckel C A A. Constructing a molecular model of the interaction between antithrombin III and a potent heparin analogue (1991). *J Am Chem Soc*; **113**: 2743-2747.

- Hadari Y R, Arbel-Goren R, Levy Y, Amsterdam A, Alon R, Zakut R, Zick Y. Galectin-8 binding to integrins inhibits cell adhesion and induces apoptosis. (2000) *J Cell Sci* **113**: 2385–2397.
- Hadari Y R, Paz K, Dekel R, Mestrovic T, Accili D, Zick Y. mGalectin-8. A new rat lectin, related to galectin-4. (1995) *J Biol Chem* **270**: 3447–3453.
- Handsley M M, Edwards D R. Metalloproteinases and their inhibitors in tumor angiogenesis. (2005) *Int J Cancer* ; **115**: 849-860.
- He J, Baum L G. Endothelial cell expression of galectin-1 induced by prostate cancer cells inhibits T-cell transendothelial migration. (2006) *Lab Invest* **86**: 578-590.
- Hébert E. Lectins as cell surface transducers. (2000) *Bioscience Rep* ; **20** : 213-237.
- Hébert E, Herbelin C, Bougnoux P. Analysis of the IGF-II receptor gene copy number in breast carcinoma. (1994) *Br J Cancer*; **69**: 120-124.
- Hébert E, Roche A C, Nachtigal M, Monsigny M. Transformation but not *ras*-transfection increases the expression of galectin-3 in human HOS cells. (1996) *CR Acad Sci Paris*; **319** : 871-877.
- Henno S, Brichory F, Langanay T, Desrues B, Bidon N, Delaval P, Ramee M P, Dazord L, Caulet-Maugendre S. Expression of Po66- CBP, a galectin-8, in different types of primary and secondary broncho-pulmonary tumors. (2002) *Oncol Report* **9**: 177–180.
- Hittelet A, Legendre H, Nagy N, Bronckart Y, Pector J C, Salmon I, Yeaton P, Gabius H J, Kiss R, 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.
- Honjo Y, Nangia-Makker P, Inohara H, and Raz A. Down-regulation of galectin-3 suppresses tumorigenicity of human breast carcinoma cells. (2001) *Clin. Cancer Res* ; **7**: 661- 668.
- Hotta K. Galectin-12, an adipose-expressed galectin-like molecule possessing apoptosis-inducing activity. (2001) *J. Biol. Chem*; **276**: 34089-34097.
- Hoyer K . An anti-apoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas. (2004) *Am. J. Pathol* ; **164**: 893-902.
- Hughes R C. Galectins as modulators of cell adhesion. (2001) *Biochimie*; **83**: 667-676.
- Hugues R C. The galectin family of mammalian carbohydrate-binding molecules. (1997) *Biochemical Society Transactions*; **25** : 1194-1198.
- Inohara H, Akahani S, Raz A. Galectin-3 stimulates cell proliferation. (1998) *Exp Cell Res*; **245** : 294-302.
- Inohara H, Honjo Y, Yoshii T, Akahani S, Yoshida J, Hattori K. Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms. (1999) *Cancer*; **85** : 2475-2484.
- Irie A, Yamauchi A, Kontani K. Galectin-9 as a prognostic factor with antimetastatic potential in breast cancer. (2005) *Clin Cancer Res*; **11**: 2962–2968.

- Irimura T, Matsushita Y, Sutton R C, Carralero D, Ohannesian D, Cleary K R. Increased content of an endogenous lactose-binding lectin in human colorectal carcinoma progressed to metastatic stages.(1991) *Cancer Res* ; **51**: 387-393.
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari R C, Ghafoor A, Feuer E J, Thun M J. Cancer Statistics. (2005) *CA Cancer J Clin* **55**(1): 10-30.
- Kageshita T, Kashio Y, Yamauchi A. Possible role of galectin-9 in cell aggregation and apoptosis of human melanoma cell lines and its clinical significance.(2002) *Int J Cancer*; **99**: 809–816.
- Kasamatsu A, Uzawa K, Nakashima D. Galectin-9 as a regulator of cellular adhesion in human oral squamous cell carcinoma cell lines.(2005) *Int J Mol Med*; **16**: 269–273.
- Keryer-Bibens C, Pioche-Durieu C, Villemant C. Exosomes released by EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cells convey the viral latent membrane protein 1 and the immunomodulatory protein galectin 9.(2006) *BMC Cancer*; **6**: 283.
- Khaldoyanidi S K. MDA-MB-435 human breast carcinoma cell homo- and heterotypic adhesion under flow conditions is mediated in part by Thomsen-Friedenreich antigengalectin- 3 interactions.(2003) *J. Biol. Chem*; **278**: 4127-4134.
- Kim H R ,Lin H M, Biliran H, and Raz A. Cell cycle arrest and inhibition of anoikis by galectin-3 in human breast epithelial cells.(1999) *Cancer Res*; **59**: 4148-4154.
- Kopitz J. Homodimeric galectin-7 (p53-induced gene 1) is a negative growth regulator for human neuroblastoma cells.(2003) *Oncogene*; **22**: 6277-6288.
- Kossakowska A E, Edwards D R, Prusinkiewicz C. Interleukin-6 regulation of matrix metalloproteinase (MMP-2 and MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) expression in malignant non-Hodgkin's lymphomas.(1999) *Blood* ; **94**: 2080-2089.
- Kroemer G, Jäättelä M. Lysosomes and autophagy in cell death control.(2005) *Nat Rev Cancer* **5**: 886-897.
- Kuwabara I. 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, Hoeflich A. 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.
- Lahm H, Andre S, Hoeflich A. Tumor galectinology: insights into the complex network of a family of endogenous lectins.(2004) *Glycoconj J*; **20**: 227–238.
- Lalancette M, Aoudjit F, Potworowski E F, St-Pierre Y. Resistance of ICAM-1-deficient mice to metastasis overcome by increased aggressiveness of lymphoma cells.(2000) *Blood* ; **95** : 314-319.
- Le Doussal J M, Martin M, Gautherot E, Delaage M, 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 carbohydrate-binding protein galectin-3 on the invasiveness of human breast carcinoma cells. (1996) *J. Cell Physiol*; **168**: 51-58.

- Lee Y C and Lee R T. Carbohydrate-protein interactions: Basis of glycobiole. (1995) *Acc. Chem. Res* **28**: 321-327.
- Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, Qian Y, Poirier F. Introduction to galectins. (2004) *Glycoconj J* **19**: 433-440.
- Leonidas D D, Vatzaki E H, Vorum H, Celis J E, Madsen P, and Acharya K R. Structural basis for the recognition of carbohydrates by human galectin-7. (1998) *Biochemistry* **37(40)**: 13930-13940.
- Levy Y. Galectin-8 functions as a matricellular modulator of cell adhesion. (2001) *J. Biol. Chem* ;**276**: 31285-31295.
- Lin H M, Pestell R G, Raz A and Kim H R. Galectin-3 enhances cyclin D1 promoter activity through SP1 and a cAMP-responsive element in human breast epithelial cells. (2002) *Oncogene*; **21**: 8001-8010.
- Liu F T. S-type mammalian lectins in allergic inflammation. (1993) *Immunol Today*; **14** : 486-490.
- Liu F T, Rabinovich G A. Galectins as modulators of tumour progression. (2005) *Nat Rev Cancer* **5**: 29-41.
- Lodish H, Berk A, Zipursky S L, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J E. Molecular cell biology. (2000) *W. H. Freeman & Co, New York*.
- Loris R, Stas P P, and Wyns L. Conserved waters in legume lectin crystal structures. The importance of bound water for the sequence-structure relationship within the legume lectin family. (1994) *J Biol Chem* **269(43)**: 26722-26733.
- Loris R, Tielker D, Jaeger K E, and Wyns L. Structural basis of carbohydrate recognition by the lectin LecB from *Pseudomonas aeruginosa*. (2003) *J. Mol. Biol* **331(4)**: 861-870.
- Lotan R, Matsushita Y, Ohannesian D, Carralero D, Ota D M, Cleary K R. Lactose-binding lectin expression in human colorectal carcinomas : relation to tumor progression. (1991) *Carbohydr Res* ; **213** : 47-57.
- Madsen P, Rasmussen H H, Flint T, Gromov P, Kruse T A, Honore B. Cloning, expression, and chromosome mapping of human galectin-7. (1995) *J Biol Chem*; **270** : 5823-5829.
- Magnaldo, Fowles D, Darmon M. Galectin-7, a marker of all types of stratified epithelia. (1998) *Differentiation* ; **63** : 159-168.
- Mataresse P. Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. (2000) *Int. J. Cancer* **85**: 545-554.
- Mazurek N, Sun Y J, Liu K F, Galcrease M Z, Schober W, Nangia-Makker P, Raz A and Bresalier R S. Phosphorylated Galectin-3 Mediates Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand Signaling by Regulating Phosphatase and Tensin Homologue Deleted on Chromosome 10 in Human Breast Carcinoma Cells. (2007) *J Biol Chem* **282**: 21337-21348.
- Meromsky L, Lotan R, Raz A. Implications of endogenous tumor cell surface lectins as mediators of cellular interactions and lung colonization. (1986) *Cancer Res* ; **46**: 5270-5275.
- Mody R, Joshi S, Chaney W. Use of lectins as diagnostic and therapeutic tools for cancer. (1995) *J Pharmacol Toxicol Methods* ; **33** : 1-10.

- Moisan S, Demers M, Mercier J. Upregulation of galectin-7 in murine lymphoma cells is associated with progression toward an aggressive phenotype.(2003) *Leukemia* ; 17 : 751-759.
- Moiseeva E P, Javed Q, Spring E L , and Bono D P. Galectin 1 is involved in vascular smooth muscle cell proliferation.(2000) *Cardiovasc Res* 45: 493-502.
- Na KY, Woo S K, Lee S D, Kwon H M. Silencing of TonEBP/NFAT5 transcription activator by RNA interference.(2003) *J Am Soc Nephrol* 14: 283-288.
- Nagy N, Bronckart Y, Camby I, Legendre H, Lahm H, Kaltner H, Hadari Y, Van Ham P, Yeaton P, Pector J C, Zick Y, Salmon I, Danguy A, Kiss R, Gabius H J. Galectin-8 expression decreases in cancer compared with normal and dysplastic human colon tissue and acts significantly on human cancer cell migration as a suppressor.(2002) *Gut* 50: 392-401.
- Nakahara S, Oka N and Raz A. On the role of galectin-3 in cancer apoptosis.(2005) *Apoptosis* 10: 267-275.
- Nakamura M, Inufusa H, Adachi T, Aga M, Kurimoto M, Nakatani Y. Involvement of galectin-3 expression in colorectal cancer progression and metastasis.(1999) *Int J Oncol*; 15 : 143-148.
- Nangia-Makker P. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. (2000) *Am. J. Pathol* 156: 899-909.
- Ng K K, Kolatkar A R, Park-Snyder S, Feinberg H, Clark D A, Drickamer K and Weis W I. Orientation of bound ligands in mannose-binding proteins. Implications for multivalent ligand recognition.(2002) *J Biol Chem* 277(18): 16088-16095.
- Oates AJ, Schumaker LM, Jenkins SB. The mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor 2 receptor (M6P/IGF2R), a putative breast tumor suppressor gene. (1998) *Breast Cancer Res Treat* ; 47: 269-281.
- Ochieng J, Leite-Browning ML, Warfield P. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. (1998) *Biochem Biophys Res Com*; 246 : 788-791.
- Ochieng J, Furtak V and Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3. (2004) *Glycoconj. J* 19: 527-535.
- Offner H, Celnik B, Bringman T S, Casentini G, Borocz D, Nedwin G E. Recombinant human beta-galactoside binding protein suppresses clinical and histological signs of experimental auto-immune encephalomyelitis. (1990) *J Neuroimmunol*; 28 : 177-184.
- Okudaira T, Hirashima M, Ishikawa C A. modified version of galectin-9 suppresses cell growth and induces apoptosis of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines. (2007) *Int J Cancer*; 120: 2251-2261.
- Pace K E, Baum L G. Identification and characterization of T cell surface-counter-receptors for galectin-1. (1996) *Glycobiology*; 6: 745.
- Pace K E, Baum L G. Induction of T lymphocyte apoptosis: a novel function for galectin-1. (1997) *Trends Glycosc Glycotechnol* ; 9 : 21-9.
- Pace K E, Lee C, Stewart P L and Baum L G. Restricted receptor segregation into membrane microdomains occurs on human T cells during apoptosis induced by galectin-1. (1999) *J. Immunol* 163: 3801-3811.

- Paron I. Nuclear localization of galectin-3 in transformed thyroid cells: a role in transcriptional regulation. (2003) *Biochem. Biophys. Res. Commun* **302**: 545-553.
- Paz A, Haklai R, Elad-Sfadia G, Ballan E and Kloog Y. Galectin-1 binds oncogenic H-Ras to mediate Ras membrane anchorage and cell transformation. (2001) *Oncogene* **20**: 7486-7493.
- Perillo N L, Pace K E, Seilhamer J J and Baum L G . Apoptosis of T cells mediated by galectin-1.(1995) *Nature* **378**: 736-739
- Perillo N L, Uittenbogaart CH, Nguyen J T, Baum L G. Galectin-1, an endogenous lectin produced by thymic epithelial cells, induces apoptosis of human thymocytes. (1997) *J Exp Med* ; **185** : 1851-1858.
- Pioche-Durieu C, Keryer C, Souquere S. In nasopharyngeal carcinoma cells, Epstein–Barr virus LMP1 interacts with galectin 9 in membrane raft elements resistant to simvastatin. (2005) *J Virol*; **79**:13326–13337.
- Poirier F, Robertson E J. Normal development of mice carrying a null mutation in the gene encoding the L14S-type lectin. (1993) *Development* ; **119** : 1229-1236.
- Poirier F, Timmons P M, Chan C T, Guenet J L, Rigby P W. Expression of the L14 lectin during mouse embryogenesis suggests multiple roles during pre- and post-implantation development. (1992) *Development* ; **115** : 143-155.
- Rabinovich G A. Recombinant galectin-1 and its genetic delivery suppress collageninduced arthritis via T cell apoptosis.(1999a) *J. Exp. Med* **190**: 385-397.
- Rabinovich G A. Specific inhibition of T-cell adhesion to extracellular matrix and proinflammatory cytokine secretion by human recombinant galectin-1. (1999b) *Immunology* **97**: 100-106.
- Rabinovich G A. Galectin-1 as a potential cancer target. (2005) *Br J Cancer* **92**: 1188-1192.
- Rabinovich G A, Baum L G, Tinari N. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response.(2002) *Trends Immunol*; **23**: 313-320.
- Rabinovich G A, Toscano M A, Iarregui 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.
- Ravagnan L, Gurbuxani S, Susin S A, Maise C, Daugas E, Zamzami N, Mak T, Jaattela M, Penninger J M, Garrido C, Kroemer G. Heat-shock protein 70 antagonizes apoptosis-inducing factor.(2001) *Nat Cell Biol* **3**: 839-843.
- Raz A, Carmi P, Raz T, Mohamed A, Wolman S R. Molecular cloning and chromosomal mapping of a human galactoside-binding protein. (1991) *Cancer Res* ; **51** : 2173-2178.
- Rhodes D R, Chinnaiyan A M. Integrative analysis of the cancer transcriptome. (2005) *Nat Genet* ; **37** : S31-37.
- Rubinstein N. Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection; a potential mechanism of tumor-immune privilege. (2004) *Cancer Cell* **5**: 241-251.
- Saleh A, Srinivasula SM, Balkir L, Robbins PD, Alnemri ES. Negative regulation of the Apaf-1 apoptosome by Hsp70. (2000) *Nat Cell Biol* **2**: 476-483.

- Sanjuan X, Fernandez P L, Castells A, Castronovo V, van den Brule F, Liu F T, Cardesa A, Campo E. Differential expression of galectin 3 and galectin 1 in colorectal cancer progression. (1997) *Gastroenterology* **113**: 1906-1915.
- Sano H. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. (2000) *J. Immunol* **165**: 2156-2164.
- Sato S, Hughes R C. Binding specificity of a baby hamster kidney lectin for H type I and II chains, polylectosamine glycans, and appropriately glycosylated forms of laminin and fibronectin. (1992) *J Biol Chem* **267**: 6983-6990.
- Sato S, Hughes R C. Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages. (1994) *J Biol Chem* ; **269** : 4424-4430.
- Schmitt E, Maingret L, Puig P E, Rerole A L, Ghiringhelli F, Hammann A, Solary E, Kroemer G, Garrido C. Heat shock protein 70 neutralization exerts potent antitumor effects in animal models of colon cancer and melanoma. (2006) *Cancer Res* **66**: 4191-4197.
- Schmitt E, Parcellier A, Gurbuxani S, Cande C, Hammann A, Morales M C, Hunt C R, Dix D J, Kroemer R T, Giordanetto F, Jaattela M, Penninger J M, Pance A, Kroemer G, Garrido C. 104 Chemosensitization by a non-apoptogenic heat shock protein 70 binding apoptosis-inducing factor mutant. (2003) *Cancer Res* **63**: 8233-8240.
- Schoeppner H L, Raz A, Ho S B, Bresalier R S. Expression of an endogenous galactose-binding lectin correlates with neoplastic progression in the colon. (1995) *Cancer*, **75** : 2818-2826.
- Sharon N, Lis H. Lectins : cell-agglutinating and sugar-specific proteins. (1972) *Science*; **177** : 949-959
- Shimura T. Galectin-3, a novel binding partner of [beta]-catenin. (2004) *Cancer Res* **64**: 6363-6367.
- Su Z Z, Lin J, Shen R, Fisher P E, Goldstein N I, Fisher P B. Surface-epitope masking and expression cloning identifies the human prostate carcinoma tumor antigen gene PCTA-1 a member of the galectin gene family. (1996) *Proc Natl Acad Sci USA*; **93** : 72527.
- Suk K, Hwang D Y, Lee M S. Natural autoantibody to galectin-9 in normal human sera. (1999) *J Clin Immunol* ; **19** : 158-165.
- Szoke T, Kayser K, Baumhake J D, Trojan I, Furak J, Tiszlavicz L, Horvath A, Szluha K, Gabius H J, Andre S. Prognostic significance of endogenous adhesion/growth regulatory lectins in lung cancer. (2005) *Oncology* **69**: 167-174.
- Thijssen V L, Postel R, Brandwijk R J, Dings R P, Nesmelova I, Satijn S, Verhofstad N, Nakabeppu Y, Baum L G, Bakkers J, Mayo K H, Poirier F, Griffioen A W. Galectin-1 is essential in tumor angiogenesis and is a target for antiangiogenesis therapy. (2006) *Proc Natl Acad Sci U S A*; **103**: 15975- 15980.
- Türeci O, Schmitt H, Fadle N, Pfreundschuh M, Sahin U. Molecular definition of a novel human galectin which is immunogenic in patients with Hodgkin's disease. (1997) *J Biol Chem*; **272** : 6416-6422.
- Ueda S, Kuwabara I and Liu F T. Suppression of tumor growth by galectin-7 gene transfer. (2004) *Cancer Res* **64**: 5672-5676.
- van den Brule F, Califice S, Castronovo V. Expression of galectins in cancer: A critical review, *Glycoconjugate. (2004) Journal* **19**: 537-542.

- van den Brule F, Califice S, Garnier F, Fernandez P L, Berchuck A, Castronovo V. Galectin-1 accumulation in the ovary carcinoma peritumoral stroma is induced by ovary carcinoma cells and affects both cancer cell proliferation and adhesion to laminin-1 and fibronectin. (2003) *Lab Invest* **3**: 377-386.
- Van den Brule F A, Price J, Sobel M E, Lambotte R, Castronovo V. Inverse expression of two laminin binding proteins, 67LR and galectin-3, correlates with the invasive phenotype of trophoblastic tissue. (1994) *Biochem Biophys Res Com*; **201** : 388-393.
- van den Brule F A, Waltregny D, Castronovo V. Increased expression of galectin-1 in carcinoma associated stroma predicts poor outcome in prostate carcinoma patients. (2001) *J Pathol* **193** : 80-87.
- Varki A, Cummings R, Esko J, Freeze H, Hart G, Marth J. Essentials of Glycobiology. (1999) *Cold Spring Harbor – New York : Cold Spring Harbor Laboratory Press*: 333-427.
- Vyakarnam A, Dagher SF, Wang JL, Patterson RJ. Evidence for a role for galectin-1 pre-mRNA splicing. (1997) *Mol Cell Biol*; **17** : 4730-4737.
- Wada J, Kanwar Y S. Identification and characterization of galectin-9, a novel beta-galactoside-binding mammalian lectin. (1997) *J Biol Chem*; **272** : 6078-6086.
- Walzel H, Blach M, Hirabayashi J, Arata Y, Kasai K, Brock J. Galectin-induced activation of the transcription factors NFAT and AP-1 in human Jurkat T-lymphocytes. (2002) *Cell Signal* **14**: 861-868.
- Wang C, Thor A D, Moore D H. The overexpression of RHAMM, a hyaluronanbinding protein that regulates ras signaling, correlates with overexpression of mitogenactivated protein kinase and is a significant parameter in breast cancer progression. (1998) *Clin Cancer Res*; **4**: 567-576.
- Wang L, Inohara H, Pienta K, Raz A. Galectin-3 is a nuclear matrix protein which binds RNA. (1995) *Biochem Biophys Res Com* ; **217** : 292-303.
- Weis W I, Drickamer K. Structural basis of lectin-carbohydrate recognition. (1996) *Annu Rev Biochem*; **65** : 441-473.
- Xu X C, El-Naggar A K, Lotan R. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors : potential diagnostic implications. (1995) *Am J Pathol*; **147** : 815-822.
- Yamaoka K. 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.
- Yamauchi A, Kontani K, Kihara M. Galectin-9, a novel prognostic factor with antimetastatic potential in breast cancer. (2006) *Breast J*; **12**: S196-200.
- Yang R Y, Hsu D K, Liu F T. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. (1996) *Proc Natl Acad Sci USA*; **93** : 6737-6742.
- Yoshii T. Galectin-3 maintains the transformed phenotype of thyroid papillary carcinoma cells. (2001) *Int. J. Oncol* **18**: 787-792.
- Yoshii T. Galectin-3 phosphorylation is required for its anti-apoptotic function and cell cycle arrest. (2002) *J. Biol. Chem*; **277**: 6852-6857.

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.

Présenté par SI ALI CHERIF Meriem NOURI Zineb ZERMANI Assia	Titre : Les galectines une famille protéique atypique et très prometteuse en cancérologie	Le 25-06-2008
---	---	---------------

Summary

The term 'galectins' is a new family name for a group of animal lectins specific for β -galactosides. The cytoplasm or nucleus are intracellular sites of localization of the galectins, and a special way of secretion put them in a bound state to the sugar chains of cell surfaces. The architecture of galectins is organized as homodimer, heterogen tandem-repeat or chimera proteins. They are suspected to mediate several biological functions such as embryonic development growth, immune response, apoptosis and cellular adhesion.

Galectins seem to play a critical role in the metastatic cascade. They could be used as a diagnostic marker, particularly in thyroid carcinomas and in certain lymphomas.

Résumé

L'appellation 'galectines' est une dénomination nouvelle regroupant les lectines animales, spécifiques des β -galactosides. Les galectines sont cytoplasmiques, nucléaires ou localisées en zone péricellulaire après un protocole spécial de sécrétion. Ces lectines sont organisées en dimère homogène, en tandem hétérogène ou en protéine chimère. Elles pourraient intervenir dans des phénomènes biologiques variés comme le développement embryonnaire, la réponse immunitaire, l'apoptose et l'adhésion cellulaire.

les galectines semblent avoir un rôle important dans les phénomènes métastatiques. elles pourraient être aussi utilisées comme marqueur de diagnostic, notamment dans les carcinomes thyroïdiens et certains lymphomes.

المخلص

مصطلح جلاكتين هو عبارة عن تسمية جديدة تجمع اللكتينات الحيوانية , تتميز برابطة من نوع β -جلاكتوزيد. الجلاكتينات يمكن أن تكون سيتوبلازمية , نووية أو نجدها في المحيط الخلوي , لها نظام خاص من الإفراز. هذه اللكتينات تكون مرتبة في شكل ثنائي وحدات متجانس , جنباً إلى جنب غير متجانس , أو في شكل بروتين مركب. يمكن أن تتدخل هذه اللكتينات في ظواهر بيولوجية مختلفة مثل التطور الجنيني , الاستجابة المناعية , الموت المبرمج و الالتحام الخلوي.

الجلاكتينات لها دورا هاما في بعض الحالات السرطانية , إذ تستعمل كوسم للتشخيص , لا سيما في سرطان الغدة الدرقية و بعض اللمفومات .

Mots clefs:

galectine; lectine animale; β -galactoside, phénomènes métastatiques, marqueur de diagnostic.

Encadré par:

Dr. Recherche