

Received: 2015.03.19
Accepted: 2015.08.28
Published: 2016.02.14

Galektyny w nowotworach hematologicznych – rola, funkcje i potencjalne możliwości wykorzystania w terapii

Galectins in hematological malignancies – role, functions and potential therapeutic targets

Kamil Wdowiak, Wojciech Spychałowicz, Marcin Fajkis, Jerzy Wojnar

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Streszczenie

Galektyny to rodzina białek należąca do grupy lektyn, charakteryzująca się wiązaniem β -galaktozydów przez domenę rozpoznającą węglowodany (CRD). Obecność cząstek stwierdzono zarówno wewnątrz- jak i zewnątrzkomórkowo. Aktywność i funkcje bardzo silnie są związane z typem i stanem komórki, w której ulegają ekspresji. Mikrośrodowisko zmiany nowotworowej jest bardzo złożonym kompleksem, związanym często z immunosupresją, angiogenezą oraz hipoksją. Badania nad interakcjami między glikanami-lektynami są szeroko zakrojone i wiążą się z nimi duże oczekiwania. Obecnie wiadomo, iż patogenezę wielu chorób nie można wytłumaczyć wyłącznie na podstawie interakcji białko-białko, a przeprowadzane badania mogą pomóc w odnalezieniu nowych możliwości terapii. Galektyny odgrywają istotną rolę w procesie nowotworzenia: promują wzrost, adhezję komórkową, angiogenezę oraz przetrwanie komórek nowotworowych przez hamowanie procesu apoptozy, a także wspomagając je przed działaniem układu odpornościowego. Dokładnie opisywano również inne właściwości tych białek. Biorą udział w procesie zapalnym, włóknienia, organogenezy, procesach immunologicznych. Najlepiej poznaną galektyną jest galektyna-3 (Gal-3). W zależności od miejsca występowania w komórce lub poza nią, może pełnić zarówno funkcję pro- jak i antyapoptotyczną. Celem publikacji jest przedstawienie roli galektyn w wybranych schorzeniach onkohematologicznych oraz wskazanie możliwości ich wykorzystania w monitorowaniu leczenia nowotworów, a także potencjalnych możliwości wykorzystania w terapii.

Słowa kluczowe: galektyny • chłoniak • białaczka • szpiczak • apoptoza

Summary

Galectins are a family of lectins characterized by an affinity for β - galactosides through the carbohydrate recognition domain (CRD). The extracellular and intracellular presence of Galectins has been described. Their activity and functions are mainly attributed to cell type. The tumor microenvironment is a complex milieu connected with immunosuppression, angiogenesis and hypoxic compartments. The studies of interactions between Glycans – Lectins are highly advanced and promising. We are not able to explain the pathogenesis of many diseases only by protein – protein interactions, that is why in these studies is a chance to find a new therapeutic targets. Galectins play a fundamental functions in tumor growth and progression, angiogenesis, adhesion, tumor immune – escape. They are also active in inflammation, fibrosis, organogenesis and immunological functions. The most known Galectin is Gal-3. Depending on the localization Gal-3 may exhibit either pro – apoptotic or anti – apoptotic activity. This

	publication presents role of Galectins in hematological malignancies and shows potencial prognostic value and new therapeutic possibilities.
Keywords:	galectins • lymphoma • leukemia • myeloma • apoptosis
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1194808
Word count:	3116
Tables:	1
Figures:	1
References:	44

Adres autora: lek. Kamil Wdowiak, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A. Mielęckiego, Oddział Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, ul. Reymonta 8, 40-027 Katowice, e-mail: wdowiak.kamil@op.pl

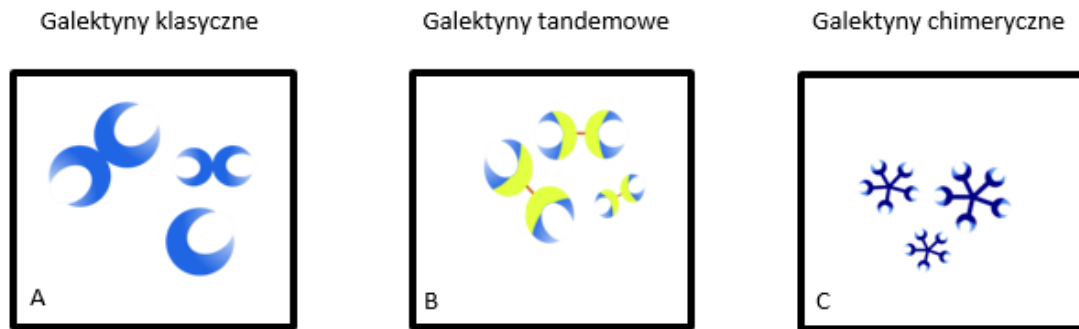
Wykaz skrótów: **ALCL** – anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (anaplastic large cell lymphoma), **AML** – ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia), **AP-1** – białko aktywujące 1 (activating protein-1), **BCR** – receptor limfocytów B (B-cell receptor), **BL** – chłoniak Burkitta (Burkitt lymphoma), **B-SLL** – chłoniak z małego limfocyta B (B-cell small lymphocytic lymphoma), **CLL** – przewlekła białaczka limfocytarna (chronic lymphocytic leukemia), **CML** – przewlekła białaczka szpikowa (chronic myelogenous leukemia), **CR** – całkowita remisja (complete remission), **CRD** – domena rozpoznająca węglowodany (carbohydrate recognition domain), **CTCL** – skórny chłoniak z limfocytów T (cutaneous T cell lymphoma), **DLBCL** – rozlany chłoniak z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma), **ECM** – macierz pozakomórkowa (extracellular matrix), **EFS** – czas wolny od zdarzeń niepożądanych (event-free survival), **ERK** – kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo (extracellular signal-regulated kinase), **ET** – nadpłytkowość samoistna (essential thrombocythemia), **FL** – chłoniak grudkowy (follicular lymphoma), **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-specific colony-stimulating factor), **HL** – chłoniak Hodgkina (Hodgkin lymphoma), **IPI** – międzynarodowy indeks prognostyczny (international prognostic index), **JNK** – kinaza JNK (c-Jun N-terminal protein kinase), **LSCs** – białaczkowe komórki macierzyste (leukemic stem cells), **MALT** – grudki chłonne związane z błonami śluzowymi (mucosa-associated lymphoid tissue), **MAPK** – kinazy aktywowane mitogenem (mitogen activated protein kinases), **MF** – ziarniniak grzybiasty (mycosis fungoides), **MM** – szpiczak mnogi (multiple myeloma), **MMP-9** – metaloproteinaza-9 (metaloproteinase-9), **MPN** – nowotwory mieloproliferacyjne (myeloproliferative neoplasm), **MVD** – gęstość mikronaczyń (microvessel density), **NEK-2** – kinaza NEK-2 (Serine/threonine-protein kinase), **NHLs** – chłoniaki niezłośliwe (non-Hodgkin lymphomas), **OS** – przeżycie całkowite (overall survival), **PD-L1** – białko transbłonowe (program death-1 ligand), **PEL** – pierwotny chłoniak wysiękowy (primary effusion lymphoma), **PMF** – pierwotna mielofibroza (primary myelofibrosis), **PV** – czerwienica prawdziwa (polycythemia vera), **SDF-1α** – chemokina SDF-1α (stromal cell-derived factor 1 alpha), **SS** – zespół Sezary’ego (Sezary syndrome), **TAMs** – makrofagi związane z nowotworem (tumor-associated macrophages), **TIM-3** – transbłonowa immunoglobulina i mucyna 3 (T-cell immunoglobulin mucin-3), **TKIs** – inhibitory kinazy tyrozynowej (tyrosine-kinase inhibitors), **TTP** – czas do progresji (time to progression), **90K** – białko 90K (90K protein).

WSTĘP

W 1994 r. galektyny po raz pierwszy zdefiniowano na podstawie budowy, tj. obecności tzw. domeny rozpoznającej węglowodany (CRD) składającej się ze stałej sekwencji 130 aminokwasów odpowiedzialnej za rozpoznawanie β-galaktozydów, zwłaszcza glikanów zawierających N-acetylolaktozaminę [5]. Dotąd odkryto 15

białek należących do tej rodziny. Analiza budowy galektyn pozwoliła na ich pogrupowanie, jako:

- klasyczne lub pojedyncze – zawierające jedną domenę CRD (Gal-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14, -15),
- tandemowe lub podwójne zawierające 2 domeny CRD połączone sekwencją 70 aminokwasów (Gal-4, -6, -8, -9, -12) oraz



Ryc. 1 Podział galektyn na podstawie ich budowy na trzy grupy: A) galektyny klasyczne (Gal-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14, -15) zawierające jedną domenę CRD, mogą tworzyć dimery; B) galektyny tandemowe (Gal-4, -6, -8, -9, -12) zawierają dwie domeny CRD połączone łańcuchem 70 aminokwasów; C) galektyny chimeryczne (Gal-3), które mogą tworzyć pentamery poprzez domenę N-końcową

- chimeryczne, zawierające N-końcową domenę, przez którą mogą tworzyć bardziej złożone struktury np. pentamery (Gal-3) [16] (ryc. 1).

Domena N-końcowa jest również miejscem fosforylacji. Galektyny mogą występować w wielu komórkach organizmu. Gal-1 wykryto w komórkach mięśni szkieletowych, neuronach, nerkach, łożysku, a Gal-3 w aktywowanych makrofagach, mastocytach, komórkach nabłonka przewodu pokarmowego, nabłonka oddechowego i w nerkach. Mogą też występować w jednym miejscu, jak np. Gal-7 występująca w nabłonku oraz Gal-10 występująca w granulocytach kwasochłonnych oraz limfocytach Treg. Umiejscowienie i funkcje wewnątrzkomórkowe są ściśle związane z typem i stanem komórki.

Galektyny odgrywają istotną rolę w procesie nowotworzenia. Mają wpływ nie tylko na samą transformację nowotworową, ale również na tworzenie przerzutów, angiogenezę, ochronę przed apoptozą indukowaną chemioterapeutykami [19]. Opisano ścisły związek m.in. z rakiem piersi [6], gruczołu krokowego [4], jelita grubego [7], jajnika [23,24], tarczycy [18,34], pęcherza moczowego [40], trzustki [41], czerniakiem [20]. Ponadto galektyny biorą udział w wielu chorobach o podłożu zapalnym oraz autoimmunologicznym. Znane jest również ich powiązanie z patogenezą nowotworów hematologicznych. Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń stwierdzono, iż najważniejsze znaczenie w ich rozwoju i progresji mogą mieć procesy glikozylacji oraz sializacji. Glikozylacja i obecność na powierzchni komórek nowotworowych kwasu sialowego wpływa na interakcje między komórkami oraz między komórkami a macierzą pozakomórkową (ECM). Jednak nie wyjaśniono jeszcze wielu aspektów dotyczących tych procesów i ich związku, zwłaszcza w chłoniakach. Galektyny biorą również udział w hematopojezie. U myszy pozbawionych genu Gal-3 zaobserwowano poważne zaburzenia w strukturze szpiku kostnego. Szpik

był bogatokomórkowy, a dużą część komórek stanowiły postaci niedojrzałe. Ponadto komórki zrębu szpiku wykazywały zmniejszoną ekspresję genu dla GM-CSF [8].

PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA SZPIKOWA I WYBRANE NOWOTWORY MIELOPROLIFERACYJNE

Nowotwory mieloproliferacyjne (MPN) są grupą chorób rozrostowych układu krwiotwórczego wywodzących się z komórki macierzystej szpiku, których cechą jest niekontrolowana proliferacja jednej lub więcej linii krwiotworzenia szpikowego, czego wynikiem jest zwiększona liczba granulocytów, erytrocytów i/lub trombocytów. Przewlekła białaczka szpikowa jest najczęstszym MPN i w ponad 90% przypadków jest związana z obecnością translokacji t(9;22), co powoduje m.in. zahamowanie procesu apoptozy. Wprowadzenie do terapii inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKIs), jako pierwszej linii leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) było przełomem w terapii onkologicznej. Jednak w ostatnim czasie opisuje się przypadki obniżenia wrażliwości na TKIs, a nawet oporności na leczenie. Uważa się, iż jest to związane z obecnością innych mutacji, niezwiązanych z obecnością fuzji Bcr-Abl. W badaniu 5 linii komórkowych CML, stosując zmodyfikowaną Gal-9 (hGal-9), uzyskiwano przełamywanie oporności na leczenie oraz wykazano synergistyczne działanie z TKIs. Indukcja apoptozy następowała przez szlak związany z ATF3-Noxa i była niezależna od ekspresji p53 i obecności translokacji Bcr-Abl, tj. szlaków indukowanych przez TKIs. Ponadto hGal-9 aktywuje kaspazę-4 i -8, szlak apoptotyczny, który nie jest aktywowany stosowaniem TKIs [29]. Inną galektyną, która może mieć związek z opornością na leczenie chorych na CML jest Gal-3. Stwierdzono wysoki poziom ekspresji genu Gal-3 w komórkach CML, zwłaszcza w tych, które przetrwały terapię TKIs [10,42]. Wykazano, iż wysoka ekspresja genu Gal-3 promowała proliferację komórek, hamowanie apoptozy i oporność na terapię TKIs [42].

Koopmans i wsp. zbadali immunohistochemicznie szpik kostny 106 pacjentów z MPN w tym: 36 z nadpłytkowością samoistną (ET), 25 z czerwienicą prawdziwą (PV) i 45 z pierwotną mielofibrozą (PMF). Stwierdzili wysoką ekspresję Gal-1 na powierzchni komórek we wszystkich przypadkach MPNs w porównaniu z grupą kontrolną (7,8 vs. 6,3%; $p=0,027$), natomiast Gal-3 jedynie w przypadku PV [28]. Badacze wykazali również korelację między ekspresją Gal-1, a dużą gęstością mikronaczyń (MVD) w szpiku kostnym ($p=0,007$). Takiej korelacji nie zaobserwowano w przypadku Gal-3. Zahamowanie stymulacji procesu angiogenezy przez Gal-1 może mieć w przyszłości znaczenie terapeutyczne u pacjentów z MPN.

OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA

Ostra białaczka szpikowa (AML) charakteryzuje się klonalnym niekontrolowanym rozrostem nowotworowych prekursorów hematopoezy, które gromadzą się w szpiku kostnym i zaburzają wytwarzanie prawidłowych komórek krwi. Wśród galektyn mających odgrywać rolę w patogenezie AML wymienia się Gal-9 i jej ligand TIM-3 [44]. Oś galektyna-9/TIM-3 prowadzi do zaburzenia funkcjonowania komórek T. W badaniu przeprowadzonym na mysim modelu zaawansowanej AML stwierdzono wysoką ekspresję TIM-3 na powierzchni limfocytów T CD8(+). Jak się okazało, komórki T wydzielają małą ilość IFN- γ i TNF, cytokin, które są wydzielane przez aktywne komórki T. Blokowanie TIM-3 oraz PD-L1 (program death-1 ligand) powodowało wzrost przeżycia myszy chorych na AML. TIM-3 ulega ekspresji w prawie wszystkich typach ludzkich komórek AML [44]. Blokowanie osi galektyna-9/TIM-3 może być dobrym punktem uchwytu w leczeniu AML w przyszłości, zwłaszcza wobec stwierdzenia obecności TIM-3 na tzw. białaczkowych komórkach macierzystych (LSCs), które przede wszystkim odpowiadają za wznowę lub lekooporność. TIM-3 może w sposób pośredni oddziaływać z mikrośrodowiskiem szpiku, chroniąc LSCs przez otoczenie ich tzw. makrofagami związanymi z nowotworem (TAMs) oraz innymi komórkami supresorowymi. TAMs mogą wpływać na LSCs przez inicjowanie proliferacji, a oddziałując z macierzą pozakomórkową, stymulować angiogenezę i limfangiogenezę. Przeciwciała przeciwko TIM-3 będą odgrywały ważną rolę w AML [15].

W badaniu przeprowadzonym u 280 pacjentów z białaczką promielocytową zbadano poziom ekspresji genu *LGALS3* w szpiku (gen kodujący galektynę-3). Wysoki poziom ekspresji *LGALS3* mRNA był wiązany ze starszym wiekiem chorych, podtypem M4/M5, ekspresją CD14 na komórkach białaczkowych (20,5 vs. 8,8%; $p = 0,009$) oraz mutacją genu *PTPN11* (10 vs. 1,4%; $p = 0,003$). W porównaniu do pacjentów z niskim poziomem ekspresji genu, pacjenci z wysokim poziomem ekspresji mieli niższy odsetek całkowitych remisji, częściej pojawiały się wznowy oraz mieli krótszy okres przeżycia całkowitego (OS) (16,3 vs. 39,8 miesięcy). W grupie badanych z prawidłowym kariotypem różnica była jeszcze bardziej wyraźna u badanych z wysokim poziomem ekspresji (17 vs. 95 miesięcy). Wysoki poziom ekspresji genu *LGALS3*

w szpiku jest niezależnym czynnikiem rokowniczym przeżycia całkowitego [9]. Wydaje się również potencjalnym celem terapeutycznym.

CHŁONIAK HODGKINA

Chłoniak Hodgkina (HL) jest nowotworem układu chłonnego, charakteryzującym się występowaniem nacieku z komórek Reeda-Sternberga (R-S) oraz komórek Hodgkina (H), otoczonych niezliczoną liczbą komórek zapalnych, takich jak limfocyty B oraz T (głównie Th2 oraz Treg), makrofagów, granulocytów kwasochłonnych, plazmacytów, granulocytów zasadochłonnych. Komórki R-S charakteryzują się wysoką ekspresją genu Gal-1 oraz czynnika transkrypcyjnego AP-1. Aktywacja szlaku sygnałowego AP-1 stymuluje ekspresję Gal-1 [7]. W ten sposób komórki R-S regulują mikrośrodowisko chłoniaka. Gal-1 powoduje selektywną śmierć komórek Th1, Th17 i cytotoksycznych komórek T, promując mikrośrodowisko silnie immunosupresyjne złożone z komórek Th2 i regulatorowych CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺ komórek T (Treg), które uniknęły apoptozy [31]. Ma także wpływ na procesy sprzyjające powstawaniu angiogenezy indukowanej hipoksją [22]. Większe są również stężenia cytokin: IL-4, -5, -10, 13. IL-13 jest ważnym stymulatorem wzrostu komórek R-S, stąd też wniosek, iż Gal-1 może w sposób pośredni powodować wzrost guza. IL-5 stymuluje nacieki złożone z granulocytów kwasochłonnych [21]. Gal-1 może być również użyteczna w różnicowaniu klasycznej postaci HL (cHL) od postaci nieklasycznej, czyli typu guzkowego z przewagą limfocytów (NLPHL) [33]. Wysoka ekspresja Gal-1 dotyczy prawie 90% komórek R-S i dodatnio koreluje z wysoką ekspresją c-Jun, tj. komponentu czynnika AP-1. Gal-3 może być natomiast użytecznym markerem w różnicowaniu anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek (ALCL) z HL [27].

Ouyang i wsp. zmierzili stężenia Gal-1 w surowicy chorych na HL (293 osoby) oraz u osób zdrowych. Zaobserwowali wyższe stężenia Gal-1 u chorych na HL ($93,0 \pm 56,5$ ng/ml vs. $36,9 \pm 7,8$ ng/ml; $p<0,0001$). Pacjenci z zaawansowaną chorobą (Ann Arbor/IPI), obecnością objawów typu B, a także licznym zajęciem węzłów chłonnych (≥ 3 grupy węzłowe), lokalizacją pozawęzłową mieli wyższe stężenia Gal-1 w surowicy w porównaniu z pacjentami z mniejszym zaawansowaniem HL ($103,7 \pm 63,4$ vs. $71,6 \pm 39,7$; $p<0,0002$) [31]. Wysoki poziom ekspresji genu Gal-1 w mikrośrodowisku HL wiązał się z krótszym pięcioletnim przeżyciem całkowitym (5-year OS, 81% vs. 72%), krótszym czasem wolnym od zdarzeń niepożądanych (5-year EFS, 62% vs. 45%) oraz częstszym niepowodzeniem leczenia [22]. Rola Gal-1 w patogenezie HL nie jest więc iluzoryczna, może pomóc w diagnostyce HL, pełnić rolę prognostyczną, rokowniczą, a także w opracowaniu nowych metod leczenia.

PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTARNA

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest monoklonalną chorobą limfoproliferacyjną charakte-

ryzującą się gromadzeniem limfocytów B we krwi obwodowej, szpiku, węzłach chłonnych oraz śledzionie. Jest to najczęstszy rodzaj białaczki (25-30% u osób dorosłych). Dotychczas nie udało się jednoznacznie określić znaczenia galektyn w patogenezie tej choroby. W badaniu obejmującym 85 chorych na CLL wykazano zmniejszoną ekspresję genu Gal-3, zwłaszcza u osób z progresją białaczki [3]. Na tej podstawie przypuszcza się, iż Gal-3 może być dobrym markerem prognostycznym. Wykazano również, że mutacja genu łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IgVH) nie ma wpływu na ekspresję genów Gal-1 i Gal-3. Nie stwierdzono również żadnej znaczącej roli Gal-1 w ocenie CLL. Odmienne spostrzeżenia na podstawie przeprowadzonych badań przedstawili Croci i wsp. [12]. Wykazali wyższe stężenia Gal-1 w surowicy u pacjentów z CLL. Wielkość stężeń korelowała nie tylko ze stopniem zaawansowania choroby, ale również z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak CD38 i ZAP70. Wykazano także wyższą ekspresję genu Gal-1 w szpiku, zwłaszcza u chorych z progresją choroby, co wiązało się również ze zwiększoną liczbą komórek CD68(+). Badacze wyizolowali również komórki pomocnicze (nurse cells) w szpiku i zablokowali Gal-1 na ich powierzchni. Okazało się, iż taki zabieg zahamował wytwarzanie markerów aktywacji, takich jak IL-10 oraz CCL-3 przez komórki typu B. Na tej podstawie domniemywać można, iż Gal-1 pochodząca z komórek szpiku jest potrzebna do pełnej stymulacji komórek białaczkowych. Określono związek Gal-1 z receptorem BCR i szlakiem sygnałowym niezwykle istotnym w pobudzeniu proliferacji i przetrwania klonu komórek białaczkowych. Okazuje się, iż to nie komórki CLL, jak pierwotnie przypuszczano wytwarzają Gal-1, lecz jej głównym źródłem są monocyty krwi obwodowej, komórki zrębu szpiku oraz komórki mieloidalne. Komórki białaczkowe wiążą się z Gal-1 w zależności od stężenia. Odkryto, iż nawet w niewielkim stężeniu (3 μ M), Gal-1 przełamuje próg receptora BCR. Monocyty stały się olbrzymimi komórkami, które otaczały komórki nowotworowe i chroniły je przed apoptozą indukowaną lekami.

Galektyna-1 może mieć znaczenie prognostyczne, wykazano, iż pacjenci chorzy na CLL (n=49) mają wyższe stężenia Gal-1 w porównaniu z osobami zdrowymi (n=40) (p=0,001). Nie można jednak podać dokładnych wartości stężeń w obu badanych grupach, ponieważ autorzy zamieścili dane w postaci wykresu, co uniemożliwia podanie wartości referencyjnych. Pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby Binet C mieli ponad dwukrotnie wyższe stężenie Gal-1 w surowicy w porównaniu z pacjentami w stopniu Binet A (517 vs. 208 ng/ml). Badanie stężenia Gal-1 może mieć znaczenie prognostyczne i rokownicze, a jej blokowanie może stanowić w przyszłości cel terapeutyczny w leczeniu chorych na CLL.

PIERWOTNE CHŁONIAKI SKÓRY

Skórny chłoniak z limfocytów T (CTCL) jest stosunkowo rzadko występującą chorobą wywodzącą się z komórek T pamięci CD4+ CD45RO+ naciekających skórę. Najczęściej

występują dwie postaci tej choroby: Ziarniniak grzybiasty (MF) oraz zespół Sezary'ego (SS). W badaniu immunohistochemicznym próbek pobranych od chorych na CTCL stwierdzono, iż chłoniakowe komórki T wykazują na powierzchni ekspresję Gal-1 (0,97) i Gal-3 (0,67), rzadziej Gal-4 (0,07) i Gal-8 (0,43) [39]. Prawidłowe limfocyty T nie wykazują ekspresji galektyn. Wykazano, iż obecność tych białek promuje wzrost keratynocytów, zaburzając budowę warstwy przez nie budowanej. Jest to wczesny etap proliferacji CTCL. Ponadto na tym podłożu powstają zaburzenia w budowie skóry, w której obserwuje się zaburzenia przylegania naskórka ze skórą właściwą. W zespole Sezary'ego stwierdzono obecność komórek T CD7(-) i CD7(+) [14]. Te pierwsze są odporne na indukcję procesu apoptozy przez Gal-1 [32]. Jest to swoisty mechanizm „ucieczki” nowotworu przed śmiercią komórek. W zaawansowanych stadiach SS stwierdzono również zwiększoną liczbę komórek T CD7(+), które ulegają apoptozie pod wpływem działania Gal-1. Może to mieć znaczenie w terapii zaawansowanych stadiów choroby, pomagając w eliminacji komórek CD7(+). Gal-3 jest również ligandem dla CD7(+), lecz obecność receptora nie jest konieczna do indukcji apoptozy zależnej od Gal-3 [35].

CHŁONIAK ROZLANY Z DUŻYCH KOMÓREK B ORAZ INNE CHŁONIAKI NIEZIARNICZE

Chłoniaki nieziarnicze (NHLs) stanowią obecnie 4-5% wszystkich nowotworów. Najczęstsze z nich to chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) oraz chłoniak grudkowy (FL), które łącznie stanowią prawie 60% nowych rozpoznań wśród NHLs. Gal-3 ulega ekspresji w komórkach B pamięci, komórkach DLBCL, pierwotnego chłoniaka wysiękowego (PEL) oraz szpiczaka mnogiego (MM). Niską ekspresję wykazywano w komórkach B z centrów germinalnych oraz w plazmocytach, a jej brak w komórkach FL, chłoniaka Burkitta (BL), z małego limfocyta B (B-SLL), chłoniaka strefy brzeżnej (MALT) [33]. Gal-3 może występować wewnątrz- i zewnątrzkomórkowo, nie ma jednak domeny transbłonowej. W zależności od miejsca występowania, może pełnić rolę zarówno pro- jak i antyapoptotyczną (jako jedyna z galektyn). Uważano, iż rola antyapoptotyczna jest związana głównie z występowaniem wewnątrzkomórkowym i interakcjach z białkiem bcl-2, które również pełni rolę antyapoptotyczną [43]. Wykazano także, iż ekspresja Gal-3 chroni przed śmiercią komórki indukowaną przez przeciwciała anti-FAS [17]. Obecnie jednak coraz większą rolę w działaniu antyapoptotycznym przypisuje się pozakomórkowej Gal-3 i jej związkowi z powierzchnią komórki. Suzuki i wsp. opisują mechanizm działania Gal-3 z jej receptorem i jej wpływ na proces apoptozy. Gal-3 przez N-glikozylację swojego receptora uruchamia mechanizm prowadzący do apoptozy. Po podaniu swainsoniny (SW), związku hamującego N-glikozylację, zauważono zahamowanie apoptozy. Zauważono również, że jeśli receptor ulegnie sializacji, to Gal-3 nie ma możliwości łączenia się z galaktozydami. Po zastosowaniu neuraminidazy, która usunęła kwasy sialowe, zaobserwowano proces apoptozy

[37]. Wówczas podejrzewano, iż receptorem, z którym łączy się Gal-3 w procesie indukcji apoptozy jest CD45. Jednak według ostatnich doniesień Gal-3 przez wiązanie się z CD45 chroni komórki DLBCL przed apoptozą. Clark i wsp. usunęli Gal-3 z powierzchni komórek, stosując związek pochodzący z pektyn cytrusowych GCS-100. Uwrażliwiali tym samym komórki chłoniaka na działanie różnych chemioterapeutyków [11]. Może to mieć ważne znaczenie w leczeniu chorych na DLBCL, ponieważ zaobserwowano, iż w toku leczenia oporność komórek chłoniakowych na chemioterapeutyki wzrasta. Z badań wynika, iż Gal-3 może chronić lub indukować apoptozę w zależności od połączenia się z danym receptorem. Dalszych badań wymaga stwierdzenie, kiedy i w jakim przypadku dany receptor sygnalizuje gotowość do łączenia się z Gal-3 i rozpoczyna proces apoptozy, a także co wówczas dzieje się z receptorem CD45. Gal-3 może mieć również znaczenie prognostyczne w przypadku DLBCL. W badaniu przeprowadzonym na grupie 46 pacjentów stwierdzono wysokie stężenia 90K w surowicy (ligand dla Gal-3) oraz wysoką ekspresję genu Gal-3 w porównaniu z grupą kontrolną. Wyższe stężenia i stopień ekspresji dotyczył pacjentów ze stopniem zaawansowania III/IV, zajęciem co najmniej dwóch obszarów pozawęzłowych, a także wysokim indeksem prognostycznym (IPI). W grupie chorych z dużym stężeniem 90K całkowitą remisję (CR) osiągnęło znacznie mniej chorych (56,5% vs. 86,9%), a w grupie z wysoką ekspresją Gal-3 tylko 42,9% osiągnęło CR. Odnotowano również krótszy czas do progresji (TTP) i przeżycie całkowite (OS), co było statystycznie istotne [25]. Oznaczenie tych białek może mieć więc znaczenie diagnostyczne i prognostyczne, zwłaszcza w stosunku do chłoniaków agresywnych i pozawęzłowych.

Chłoniak grudkowy jak opisano wcześniej, nie wykazuje ekspresji Gal-3. Wydaje się jednak, iż Gal-3 może mieć znaczenie w transformacji FL w DLBCL. Ekspresja genu Gal-3 i NEK-2 ma silną wartość predykcyjną dla identyfikacji klonu komórek wywodzącego się z FL. Nie wiadomo jednak w jaki sposób komórki początkowo niewykazujące ekspresji, nagle ją wykazują. Zdaniem badaczy, należy zbadać komórki we wczesnym stadium transformacji [2]. Inną galektyną, która może odegrać w przyszłości rolę w leczeniu pacjentów z chłoniakiem jest Gal-7. Wysoki poziom ekspresji mRNA Gal-7 stwierdzono w 18 z 50 próbek NHLs, nie wykryto jej jednak w prawidłowych komórkach B. Duża ilość transkryptu Gal-7 wiązała się z gorszym rokowaniem, ponieważ zwiększa ryzyko rozsiewu komórek przez zwiększanie ekspresji genu dla metaloproteinazy-9 (MMP-9). W badaniu przeprowadzonym na modelu mysim, transfekcja komórek chłoniaka plazmidem kodującym antysensowne cDNA Gal-7 powodowała obniżenie potencjału do naciekania i tworzenia przerzutów. Stwierdzono dłuższy czas przeżycia myszy, którym podano antysensowną Gal-7 ($32 \pm 9,96$ vs. $14 \pm 0,53$ dni; $p < 0,001$). Uwzględniając obecność Gal-7 tylko w komórkach nieprawidłowych, można się spodziewać, iż Gal-7 stanie się potencjalnym celem terapeutycznym dla nowych leków [13].

SZPICZAK MNOGI

Szpiczak mnogi (MM) jest drugim co do częstości występowania nowotworem hematologicznym. W ostatnich latach pojawiły się nowe metody zarówno diagnostyki jak i walki z chorobą. Wydaje się, iż galektyny pełnią istotną rolę w mechanizmie powstawania tego nowotworu. Ekspresję Gal-3 stwierdzono w cytoplazmie komórek szpiczakowych, w których działa antyapoptotycznie. Ponadto wykryto ją również w macierzy pozakomórkowej, gdzie przez interakcje z cząstkami powierzchniowymi może wpływać na ich przeżycie [36]. Kobayashi i wsp. opublikowali obiecujące wyniki badań, które mogą mieć znaczenie w terapii MM, zwłaszcza u osób z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak $del13q$ oraz $t(4;14)(p16;q32)$. Rekombinowana Gal-9 oporna na działanie proteaz (hGal-9), hamowała wzrost linii komórkowych szpiczaka *in vitro*. Stwierdzono również zahamowanie wzrostu ludzkich komórek szpiczaka przeszczepionych myszom. Indukcja apoptozy następowała szlakiem zależnym, jak i niezależnym od kaspaz (JNK i p38 MAPK) [26]. Galektyną związaną z patogenezą MM jest Gal-1, może pełnić dwojaką funkcję w zależności od obecności lub braku CD45RA. W przypadku komórek szpiczakowych CD45RA (-), wiązanie Gal-1 z $\beta 1$ -integrynami powodowało ich agregację. Jest to działanie sprzyjające przetrwaniu i proliferacji nowotworu. W przypadku komórek CD45RA(+), Gal-1 indukuje fosforylację ERK, co powoduje zahamowanie ich wzrostu [1]. Gal-1 wiążąc β -galaktozydy, promuje również wytwarzanie przeciwciał w czasie dojrzewania komórek plazmocytarnych. Dzieje się tak jeszcze przed końcowym etapem różnicowania linii B-komórkowej [38].

Mirandola i wsp. wykorzystali Gal-3C (tj. pozbawioną N-końcowego fragmentu Gal-3) z bortezomibem w leczeniu szpiczaka na modelu mysim. Stwierdzili 94% zmniejszenie objętości nowotworu. Zahamowanie wzrostu guza było silniejsze w monoterapii Gal-3C (13,5% objętości nowotworu po 35 dniach leczenia, w porównaniu z objętością nowotworu w grupie nieleczonych) w porównaniu do monoterapii bortezomibem (19,6% objętości nowotworu), lecz najlepszy wynik uzyskiwano po zastosowaniu obu leków. Ma to związek z synergistycznym działaniem antyangiogennym wykazanym w badaniu *in vitro*. Zaobserwowano również zahamowanie chemotaksji i migracji indukowanej przez chemokinę SDF-1 α [30]. Chemokina wraz z jej receptorem odpowiada za regulację migracji komórek szpiczaka w szpiku kostnym.

PODSUMOWANIE

Galektyny odgrywają rolę w wielu procesach związanych z nowotworzeniem. Dzięki możliwości łączenia się z wieloma ligandami mogą regulować procesy, takie jak: apoptoza, różnicowanie, proliferacja, przetrwanie komórek nowotworowych, przerzutowanie, angiogeneza. Obecnie wiadomo, iż wielu zjawisk w przebiegu nowotworzenia nie można wyjaśnić jedynie na podstawie interakcji białko-białko. W tabeli 1 przedstawiono rolę galektyn

Tabela 1. Rola galektyn w nowotworach układu chłonnego i krwiotwórczego

	Galektyna	Funkcje
Zespoły mieloproliferacyjne	Gal-9	Zmodyfikowana hGal-9 indukuje apoptozę komórek CML
	Gal-3	Działa antyapoptotycznie, wpływ na oporność na leczenie inhibitorami kinaz
Szpiczak mnogi	Gal-3	Działa antyapoptotycznie, wpływa na przetrwanie klonu nowotworowego, działa proangiogennie
	Gal-9	Indukuje apoptozę szlakiem zależnym i niezależnym od kaspaz
	Gal-1	Promuje agregację i przetrwanie komórek CD45(-), a hamuje wzrost komórek CD45(+)
Chłoniak Hodgkina	Gal-1	Wydzielana przez komórki R-S: <ul style="list-style-type: none"> • promuje wzrost guza, • promuje angiogenezę, • zaburza mikrośrodowisko wokół komórek R-S, • działa antyapoptotycznie • niekorzystny czynnik prognostyczny • rola w patomorfologii
Ostra białaczka szpikowa	Gal-9	Oddziałuje z mikrośrodowiskiem szpiku i chroni tzw. białaczkowe komórki macierzyste
	Gal-3	Wysoka ekspresja genu była niekorzystnym czynnikiem rokowniczym
Przewlekła białaczka limfatyczna	Gal-3	Niższa ekspresja genu u pacjentów z progresją choroby
	Gal-1	Niekorzystny czynnik rokowniczy Stymuluje komórki białaczkowe Pełni rolę ochronną Działa antyapoptotycznie
	Gal-1	Indukuje apoptozę komórek T CD7(+)
Chłoniaki skórne (CTCL)	Gal-3	Działa proapoptotycznie, wydzielana przez komórki CTCL
	Gal-4	Wydzielana przez komórki CTCL w małych ilościach
	Gal-8	Wydzielana przez komórki CTCL w małych ilościach
DLBCL i inne chłoniaki	Gal-3	Działa antyapoptotycznie, szlak zależny i niezależny od kaspaz Czynnik prognostyczny Rola w transformacji FL w DLBCL
	Gal-7	Niekorzystny czynnik prognostyczny, Hamowanie ekspresji obniża potencjał do naciekania i rozsiewu

w nowotworach układu chłonnego i krwiotwórczego. W kilku przeprowadzonych do tej pory badaniach upatruje się szansy na skuteczną terapię z zastosowaniem leków hamujących galektyny. „Małe cząsteczki” inaktywujące lektyny, zbudowane z krótkiego łańcucha peptydowego lub zawierające w swej budowie węglowodany, mogą odegrać w przyszłości znaczącą rolę w leczeniu przeciwnowotworowym. Galektyny mogą być bezpośrednim celem terapeutycznym. Wytworzone leki mogą działać jako tzw. „uwrażliwiacze”, tj. leki, które prze-

łamywałyby lekooporność komórek nowotworowych na stosowane chemioterapeutyki. Miranda i wsp. opisali potencjalny mechanizm działania Gal-3C (tj. pozbawioną N-końcowego fragmentu Gal-3) w leczeniu szpiczaka mnogiego. Możliwe, iż Gal-3C aktywuje szlak związany z Nf- κ B przez degradację jego inhibitora IKK α . Stosowany w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim bortezomib działa podobnie, lecz wpływa na inną podjednostkę (IKK β). Stąd synergistyczne działanie Gal-3C i bortezomibu, w badaniach na modelu mysim

[30]. Galektyny mogą być również bardzo użytecznym narzędziem diagnostycznym i rokowniczym w ocenie progresji czy też wyników leczenia chorych z wieloma nowotworami. Wobec sprzecznych doniesień doty-

czących roli galektyn oraz ograniczonej wartości niektórych badań, podjęliśmy próbę oznaczania stężenia galektyn w wybranych nowotworach hematologicznych w naszej klinice.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abroun S., Otsuyama K., Shamsasenjan K., Islam A., Amin J., Iqbal M.S., Gondo T., Asaoku H., Kawano M.M.: Galectin-1 supports the survival of CD45RA(-) primary myeloma cells *in vitro*. *Br. J. Haematol.*, 2008; 142: 754-765
- [2] Andréasson U., Dictor M., Jerkeman M., Berglund M., Sundström C., Linderöth J., Rosenquist R., Borrebaeck C.A., Ek S.: Identification of molecular targets associated with transformed diffuse large B cell lymphoma using highly purified tumor cells. *Am. J. Hematol.*, 2009; 84: 803-808
- [3] Asgarian-Omran H., Forghani P., Hojjat-Farsangi M., Roohi A., Sharifian R.A., Razavi S.M., Jeddi-Tehrani M., Rabbani H., Shokri F.: Expression profile of galectin-1 and galectin-3 molecules in different subtypes of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Invest.*, 2010; 28: 717-725
- [4] Balan V., Wang Y., Nangia-Makker P., Kho D., Bajaj M., Smith D., Heilbrun L., Raz A., Heath E.: Galectin-3: a possible complementary marker to the PSA blood test. *Oncotarget*, 2013; 4: 542-549
- [5] Barondes S.H., Castronovo V., Cooper D.N., Cummings R.D., Drickamer K., Feizi T., Gitt M.A., Hirabayashi J., Hughes C., Kasai K., Leffler H., Liu F.T., Lotan R., Mercurio A.M., Monsigny M. i wsp.: Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell*, 1994; 76: 597-598
- [6] Barrow H., Guo X., Wandall H.H., Pedersen J.W., Fu B., Zhao Q., Chen C., Rhodes J.M., Yu L.G.: Serum galectin-2, -4, and -8 are greatly increased in colon and breast cancer patients and promote cancer cell adhesion to blood vascular endothelium. *Clin. Cancer Res.*, 2011; 17: 7035-7046
- [7] Barrow H., Rhodes J.M., Yu L.G.: Simultaneous determination of serum galectin-3 and -4 levels detects metastases in colorectal cancer patients. *Cell. Oncol.*, 2013; 36: 9-13
- [8] Brand C., Oliveira F.L., Ricon L., Fermino M.L., Boldrini L.C., Hsu D.K., Liu F.T., Chammas R., Borjevic R., Farina M., El-Cheikh M.C.: The bone marrow compartment is modified in the absence of galectin-3. *Cell Tissue Res.*, 2011; 346: 427-437
- [9] Cheng C.L., Hou H.A., Lee M.C., Liu C.Y., Jhuang J.Y., Lai YJ, Lin C.W., Chen H.Y., Liu F.T., Chou W.C., Chen C.Y., Tang J.L., Yao M., Huang S.Y., Ko B.S. i wsp.: Higher bone marrow LGALS3 expression is an independent unfavorable prognostic factor for overall survival in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 2013; 121: 3172-3180
- [10] Cheng Y.L., Huang W.C., Chen C.L., Tsai C.C., Wang C.Y., Chiu W.H., Chen Y.L., Lin Y.S., Chang C.F., Lin C.F.: Increased galectin-3 facilitates leukemia cell survival from apoptotic stimuli. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011; 412: 334-340
- [11] Clark M.C., Pang M., Hsu D.K., Liu F.T., de Vos S., Gascoyne R.D., Said J., Baum L.G.: Galectin-3 binds to CD45 on diffuse large B-cell lymphoma cells to regulate susceptibility to cell death. *Blood*, 2012; 120: 4635-4644
- [12] Croci D.O., Morande P.E., Dergan-Dylon S., Borge M., Toscano M.A., Stupirski J.C., Bezares R.F., Avalos J.S., Narbaitz M., Gamberale R., Rabinovich G.A., Giordano M.: Nurse-like cells control the activity of chronic lymphocytic leukemia B cells via galectin-1. *Leukemia*, 2013; 27: 1413-1416
- [13] Demers M., Biron-Pain K., Hébert J., Lamarre A., Magnaldo T., St-Pierre Y.: Galectin-7 in lymphoma: elevated expression in human lymphoid malignancies and decreased lymphoma dissemination by antisense strategies in experimental model. *Cancer Res.*, 2007; 67: 2824-2829
- [14] Dummer R., Nestle F.O., Niederer E., Ludwig E., Laine E., Grundmann H., Grob P., Burg G.: Genotypic, phenotypic and functional analysis of CD4⁺CD7⁺ and CD4⁺CD7⁻ T lymphocyte subsets in Sézary syndrome. *Arch. Dermatol. Res.*, 1999; 291: 307-311
- [15] Gao L., Yu S., Zhang X.: Hypothesis: Tim-3/galectin-9, a new pathway for leukemia stem cells survival by promoting expansion of myeloid-derived suppressor cells and differentiating into tumor-associated macrophages. *Cell Biochem. Biophys.*, 2014; 70: 273-277
- [16] Houzelstein D., Gonçalves I.R., Fadden A.J., Sidhu S.S., Cooper D.N., Drickamer K., Leffler H., Poirier F.: Phylogenetic analysis of the vertebrate galectin family. *Mol. Biol. Evol.*, 2004; 21: 1177-1187
- [17] Hoyer K.K., Pang M., Gui D., Shintaku I.P., Kuwabara I., Liu F.T., Said J.W., Baum L.G., Teitell M.A.: An anti-apoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas. *Am. J. Pathol.*, 2004; 164: 893-902
- [18] Inohara H., Segawa T., Miyauchi A., Yoshii T., Nakahara S., Raz A., Maeda M., Miyoshi E., Kinoshita N., Yoshida H., Furukawa M., Takenaka Y., Takamura Y., Ito Y., Taniguchi N.: Cytoplasmic and serum galectin-3 in diagnosis of thyroid malignancies. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008; 376: 605-610
- [19] Ito K., Stannard K., Gabutero E., Clark A.M., Neo S.Y., Onturk S., Blanchard H., Ralph S.J.: Galectin-1 as a potent target for cancer therapy: role in the tumor microenvironment. *Cancer Metastasis Rev.*, 2012; 31: 763-778
- [20] Jurisci I., Tinari N., Natoli C., Angelucci D., Cianchetti E., Iacobelli S.: Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 2000; 6: 1389-1393
- [21] Juszczynski P., Ouyang J., Monti S., Rodig S.J., Takeyama K., Abramson J., Chen W., Kutok J.L., Rabinovich G.A., Shipp M.A.: The AP1-dependent secretion of galectin-1 by Reed Sternberg cells fosters immune privilege in classical Hodgkin lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 13134-13139
- [22] Kamper P., Ludvigsen M., Bendix K., Hamilton-Dutoit S., Rabinovich G.A., Møller M.B., Nyengaard J.R., Honoré B., d'Amore F.: Proteomic analysis identifies galectin-1 as a predictive biomarker for relapsed/refractory disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2011; 117: 6638-6649
- [23] Kim H.J., Jeon H.K., Cho Y.J., Park Y.A., Choi J.J., Do I.G., Song S.Y., Lee Y.Y., Choi C.H., Kim T.J., Bae D.S., Lee J.W., Kim B.G.: High galectin-1 expression correlates with poor prognosis and is involved in epithelial ovarian cancer proliferation and invasion. *Eur. J. Cancer*, 2012; 48: 1914-1921
- [24] Kim H.J., Jeon H.K., Lee J.K., Sung C.O., Do I.G., Choi C.H., Kim T.J., Kim B.G., Bae D.S., Lee J.W.: Clinical significance of galectin-7 in epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.*, 2013; 33: 1555-1561
- [25] Kim S.J., Lee S.J., Sung H.J., Choi I.K., Choi C.W., Kim B.S., Kim J.S., Yu W., Hwang H.S., Kim I.S.: Increased serum 90K and Galectin-3 expression are associated with advanced stage and a worse prognosis in diffuse large B-cell lymphomas. *Acta Haematol.*, 2008; 120: 211-216
- [26] Kobayashi T., Kuroda J., Ashihara E., Oomizu S., Terui Y., Taniyama A., Adachi S., Takagi T., Yamamoto M., Sasaki N., Horiike S.,

- Hatake K., Yamauchi A., Hirashima M., Taniwaki M.: Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. *Leukemia*, 2010; 24: 843-850
- [27] Konstantinov K.N., Robbins B.A., Liu F.T.: Galectin-3, a β -galactoside-binding animal lectin, is a marker of anaplastic large-cell lymphoma. *Am. J. Pathol.*, 1996; 148: 25-30
- [28] Koopmans S.M., Bot F.J., Schouten H.C., Janssen J., van Marion A.M.: The involvement of Galectins in the modulation of the JAK/STAT pathway in myeloproliferative neoplasia. *Am. J. Blood Res.*, 2012; 2: 119-127
- [29] Kuroda J., Yamamoto M., Nagoshi H., Kobayashi T., Sasaki N., Shimura Y., Horiike S., Kimura S., Yamauchi A., Hirashima M., Taniwaki M.: Targeting activating transcription factor 3 by Galectin-9 induces apoptosis and overcomes various types of treatment resistance in chronic myelogenous leukemia. *Mol. Cancer Res.*, 2010; 8: 994-1001
- [30] Mirandola L., Yu Y., Chui K., Jenkins M.R., Cobos E., John C.M., Chiriva-Internati M.: Galectin-3C inhibits tumor growth and increases the anticancer activity of bortezomib in a murine model of human multiple myeloma. *PLoS One*, 2011; 6: e21811
- [31] Ouyang J., Plütschow A., Pogge von Strandmann E., Reiners K.S., Ponader S., Rabinovich G.A., Neuberg D., Engert A., Shipp M.A.: Galectin-1 serum levels reflect tumor burden and adverse clinical features in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2013; 121: 3431-3433
- [32] Rappl G., Abken H., Muche J.M., Sterry W., Tilgen W., André S., Kaltner H., Ugurel S., Gabius H.J., Reinhold U.: CD4⁺CD7⁻ leukemic T cells from patients with Sézary syndrome are protected from galectin-1-triggered T cell death. *Leukemia*, 2002; 16: 840-845
- [33] Rodig S.J., Ouyang J., Juszczynski P., Currie T., Law K., Neuberg D.S., Rabinovich G.A., Shipp M.A., Kutok J.L.: AP1-dependent galectin-1 expression delineates classical hodgkin and anaplastic large cell lymphomas from other lymphoid malignancies with shared molecular features. *Clin. Cancer Res.*, 2008; 14: 3338-3344
- [34] Saussez S., Glinier D., Chantrain G., Pattou F., Carnaille B., André S., Gabius H.J., Laurent G.: Serum galectin-1 and galectin-3 levels in benign and malignant nodular thyroid disease. *Thyroid*, 2008; 18: 705-712
- [35] Stillman B.N., Hsu D.K., Pang M., Brewer C.F., Johnson P., Liu F.T., Baum L.G.: Galectin-3 and galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death. *J. Immunol.*, 2006; 176: 778-789
- [36] Streetly M.J., Maharaj L., Joel S., Schey S.A., Gribben J.G., Cotter F.E.: GCS-100, a novel galectin-3 antagonist, modulates MCL-1, NOXA, and cell cycle to induce myeloma cell death. *Blood*, 2010; 115: 3939-3948
- [37] Suzuki O., Abe M.: Cell surface N-glycosylation and sialylation regulate galectin-3-induced apoptosis in human diffuse large B cell lymphoma. *Oncol. Rep.*, 2008; 19: 743-748
- [38] Tsai C.M., Chiu Y.K., Hsu T.L., Lin I.Y., Hsieh S.L., Lin K.I.: Galectin-1 promotes immunoglobulin production during plasma cell differentiation. *J. Immunol.*, 2008; 181: 4570-4579
- [39] Wollina U., Graefe T., Feldrappe S., André S., Wasano K., Kaltner H., Zick Y., Gabius H.J.: Galectin fingerprinting by immuno- and lectin histochemistry in cutaneous lymphoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2002; 128: 103-110
- [40] Wu T.F., Li C.F., Chien L.H., Shen K.H., Huang H.Y., Su C.C., Liao A.C.: Galectin-1 dysregulation independently predicts disease specific survival in bladder urothelial carcinoma. *J. Urol.*, 2015; 193: 1002-1008
- [41] Xie L., Ni W.K., Chen X.D., Xiao M.B., Chen B.Y., He S., Lu C.H., Li X.Y., Jiang F., Ni R.Z.: The expressions and clinical significances of tissue and serum galectin-3 in pancreatic carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2012; 138: 1035-1043
- [42] Yamamoto-Sugitani M., Kuroda J., Ashihara E., Nagoshi H., Kobayashi T., Matsumoto Y., Sasaki N., Shimura Y., Kiyota M., Nakayama R., Akaji K., Taki T., Uoshima N., Kobayashi Y., Horiike S. i wsp.: Galectin-3 (Gal-3) induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and bone marrow lodgment in chronic myelogenous leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 17468-17473
- [43] Yang R.Y., Hsu D.K., Liu F.T.: Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 6737-6742
- [44] Zhou Q., Munger M.E., Veenstra R.G., Weigel B.J., Hirashima M., Munn D.H., Murphy W.J., Azuma M., Anderson A.C., Kuchroo V.K., Blazar B.R.: Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8⁺ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia. *Blood*, 2011; 117: 4501-4510

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.